

ARAŞTIRMALAR :

Eksperimental çalışmalar :

İst. Univ. Cerrahpaşa Tıp Fak. İç. Hast. Kliniği, Hematoloji Bölümü

HODGKIN HASTALIĞININ ERKEN TEŞHİSİNDE LENFOSİT TRASFERİNİN ROLÜ *

Şengün Balkuv

Asuman Ü. Müftüoğlu

Hodgkin hastalığının erken devirlerinden itibaren bir deri anerjisinin teessüs ettiği uzun senelerden beri dikkati çekmiştir. Aktif tüberkülozu bulunan Hodgkin hastalarında dahi tüberkülin testinin negatif olduğu görülmüştür. Sonradan bu deri anerjisinin sadece tüberküline değil, geç aşırı duyarlık reaksiyonları veren bütün allerjenlere karşı olduğu gösterilmiştir (1). Hodgkin hastalarında sistematik tüberkülin hassasiyetinin araştırılması ilk defa Parker ve ark. (2) tarafından yapılmıştır. O zamandan beri buna benzer şekildeki müşahade ve araştırmalar, deri greflerinin Hodgkin hastalarında daha geç atıldığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bizim de Hodgkin ve diğer lenfomalarla lökozlardaki deri anerjisine ait bir araştırmamız 1966 İzmir Millî Türk Tıp Kongresinde bildirilmiştir (3).

Tüberkülin duyarlığı geç aşırı duyarlığın (delayed hypersensitivity) bir örneğidir. Geç aşırı duyarlık allerjik iltihabi reaksiyonların bir geçidine verilen isimdir. Organizmanın evvelce duyarlık kazandığı allerjen deri içine tatbik edilirse 18 - 72 saat sonra enjeksiyon yerinde iltihabi bir reaksiyon görülür. Geç aşırı duyarlık reaksiyonu antikora değil, lenfositlerle ilgilidir. İnsandan insana ancak lenfositler yolu ile nakledilebilmektedir. Bu bakımdan serumla nakledilebilen anoflaktik reaksiyonlardan farklıdır (4).

Hodgkin hastalıklarında, hastalar tamamen iyi görünüşte ve hastalık henüz lokalize iken bile deri anerjisi teessüs etmektedir (5).

* Bu çalışma Türk Hematoloji Cemiyetinin Ankaradaki 20 Eylül 1968 toplantısında tebliğ edilmiştir.

Deri anerjisi, Hodgkinden başka, bazı virütük enjeksiyonlarda ve kanserli hastaların son devrelerinde görülebilmektedir. Bundan başka, sarkoidozda daima diğer malin lenfomalarda nadiren ve bazen de lösemilerde görülmektedir. Tüberküline duyarlı şahıslardan alınan lenfositlerle tüberkülin hassasiyetinin pasif olarak nakledilmesi ile yukarda sayılan hastalık gruplarında tüberküline karşı deri anerjisi kaybolmakta ve bu hastalar 1 - 2 ay süre ile tüberkülin pozitif olmaktadırlar (6, 7), Sarkoidozda pasif tranferle duyarlığın iletildiği gösterilmiştir (8).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada Hodgkinli hastalara bu hassasiyetin nakledilemediğini ve deri anerjisinin sebat ettiğini göstermiştik (6, 7). Bu gözlemlere dayanarak Hodgkin olmasından şüphelenilen fakat biopsi yapılamadığı için kat'i teşhis konamıyan vak'alarda bu bulumu bir test gibi kullanmayı düşündük. Aldığımız neticelere dayanarak bu testin Hodgkin'in erken teşhisinde önemli bir yardımcı test olduğunu savunmaktayız. Aşağıda, kullandığımız metodu, sonuçlarımızı ve vak'aların bulumlarını kısaca takdim ediyoruz.

METOD

Hastaların seçilmesi : Hodgkin şüphelenilen vak'ada tüberküline karşı tam bir anerji olması şarttır. Mantoux testi (1/1000) yapıldıktan 48 saat sonra enjeksiyon yerinde hiç bir endürasyon husule gelmemişse test uygulanabilir.

Vericinin seçilmesi : 0.1 old tüberkülinin (1/1000) deri içine enjekte edilmesinden 72 saat sonra 15 mm. veya daha fazla endürasyon gösteren normaller verici olarak seçilmiştir.

Tecrübenin yapılışı : (7) Vericinin ön kol venasından 30 - 35 ml. kan alınıp, boncuklu bir şişe içinde defibrine edilir. Defibrinasyon, 20 dakika yavaşça aynı yönden çevrilerek yapılır. Bu esnada trombositlerin büyük bir kısmı pıhtının içinde kalır. Parçalı nüvelilerin de bir kısmı cama yapışarak elimine olur. Pıhtı uzaklaştırıldıktan sonra, kan uzun tecrübe tüplerine konarak % 3,5 polivinil pirolide ile 1/3 oranında sulandırılır. 90 dakika od sıcaklığında kendiliğinden çökmeye bırakılır. Üstte kalan lökosit zengin plazma 20 dakika 3000 devirde santrifüje edilir. Supernatant atılır. Dipte kalan kökosit kümesi karıştırılarak alıcının cilt altına verilir. Tecrübe esnasında kullanılan bütün materyel sterilize edilmiş olmalıdır.

Lenfosit transferinden 72 saat sonra alıcılara tekrar tüberkülin (1/1000) testi uygulanmıştır. Testin yapılmasından 48 - 72 saat sonra test alanında çapı 5 mm. nin üzerinde eriten-endürasyon pozitif kabul edilmiştir.

BULUMLAR

Son bir sene zarfında kliniğimizde tüberkülin duyarlılığı olmayan bir çok hastaya pasif transfer yoluyla bu duyarlılığın nakledilmesine çalışılmıştır. Bu hastalardan 12 si klinik ve laboratuvar bulumlarına göre Hodgkin hastalığı olması düşünülen fakat ya hastanın muhalefeti veya çıkartılabilecek yüzeyel ganglion olmadığı için derhal biopsi yapılamayan vak'alardı.

Bu 12 vak'anın 6 tanesinde pasif tranfer tecrübesinden alınan neticeler hesaba katılmaksızın ilkel beliren gangliondan biopsi yaptırılmış, 2 vak'aya skaler biopsisi denenmiş, diğer 2 vak'aya da ameliyat esnasında teşhis konmuştur. Biopsi yapma imkanı bulunmayan vak'alardan 1 tanesinde pasif transfer muvaffak olmuş ve hastanın hilus bölgesindeki ganglionlarının, ateşinin ve sedimentasyonunun adenovirüslerin yaptığı bir enfeksiyona bağlı olduğuna karar verilmiştir. Bu hastanın 3 ay sonra yapılan kontrolünde ganglionların tamamen kaybolmuş ve sedimentasyonunun da normale inmiş olduğu tesbit edilmiştir.

Biopsi yapılamayan diğer vak'aya sitostatik tedavi uygulanmış ve hastada ploral epanşmanın gerilediği ve devamlı olan diyarenen durduğu görülmüştür. Fakat bu hasta ailesinin ısrarı ile klinikten çıkartıldığı için hastalığın sonraki seyrini takibe imkan bulunamadı.

Vak'aların 6 tanesinde pasif transfer muvaffak olmuştur. Bu vak'alarda lenfositler aracılığıyla tüberkülin duyarlılığı iletilebilmiş ve deneyden 3 gün sonra yapılan mantoux testi 10 - 15 mm. genişliğinde endurasyon ve eritem meydana getirmiştir. Buna göre bu hastalardaki deri anerjisinin Hodgkindeki gibi ısrarlı olmadığı görülmüştür. Bu vak'aların 5 tanesinde biopsi ile ve 1 tanesinde de tedavi sonucu hastalıklarının Hodgkin olmadığı kat'i olarak tesbit edilmiştir.

Buna mukabil pasif transferin muvaffak olmadığı 6 vak'anın 4 ünde biopsi ile kat'i olarak Hodgkin teşhisi konmuştur. İzahsız splenomegalisi olan bir vak'ada splenopartografi neticesi vena lienalis trombozu düşünülerek hasta ameliyata sevk edilmiş ve ameliyatta bütün abdomenin ganglionlarla dolu olduğu görülmüş, histolojik muayene ile Hodgkin teşhisi konmuştur.

HODGKIN OLMASI DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA PASIF TRANSFERLE ALINAN NETİCELER

Vak'alar	Cins	Yaş	Mantoux 1/1000	Klinik Bulgular	Pasif Transferden sonra Mantoux 1/1000	Biopsi	Nihai Teşhis
1	Kadın	26	—	Boyunda adenopati	16 mm. +++ +	Ganglion biopsi	Non spesifik adenit
2	Erkek	42	—	Boyunda adenopati	13 mm. +++ +	Ganglion biopsi	Non spesifik adenit
3	Kadın	45	—	Generalize adenopati	12 mm. +++ +	Ganglion biopsi	Lenfosarkom
4	Erkek	35	—	Hiler adenopati ateş-sedim. hızlı	13 mm. +++ +	Yapılmadı.	Viral enfeksiyon
5	Erkek	60	—	Hiler adenopati karında yuvarlak kitle	13 mm. +++ +	Ameliyat	Hipernefrom
6	Erkek	60	—	Plörezi+Hiler adenopati+ateş	10 mm. +++ +	Skalen biopsi	Kollagen hastalık
7	Erkek	14	—	Plörezi+Hiler adenopati+ateş	—	Ganglion biopsi	Hodgkin
8	Erkek	35	—	1.3 aydır devamlı ateş, zayıflama	—	Ganglion biopsi	Hodgkin
9	Kadın	28	—	Spelenomegali+Karn ağrısı+lenfopeni- lökositoz	—	Ameliyat	Hodgkin
10	Erkek	45	—	Boyunda adenopati	—	Ganglion biopsi	Hodgkin
11	Kadın	68	—	Plevrada epansman diyare+Hiler adenop.	—	Yapılmadı	Hodgkin
12	Kadın	59	—	Plevrada epansman+ lökositoz-lenfopeni	—	Skalen biopsi	Hodgkin

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hodgkin hastalığındaki immünolojik defekt üzerinde yapılan çalışmalar bu hastalığın, lenforetiküler dokuyu tutan hastalıklar ve diğer malin lenfomalar içinde kendine has bir durumu olduğunu göstermektedir. Hodgkin hastalığının geç aşırı duyarlılık defekti diğer malin lenfomalarda ya hiç bulunmamakta veya mevcut olduğu zaman da pasif transfer yolu ile geçici olarak bu anergi ortadan kaldırılabilir. Oysa ki Hodgkinde hastalığın erken devirlerinde bile, bizim çalışmamıza göre % 94 oranında anergi mevcut olup pasif transfer yolu ile deri hassasiyeti nakledilememektedir.

Hodgkin hastasının lenforetiküler sistemi aktif immünizasyona cevap vermediği gibi transfer faktörü havi lenfasitlerin uyarısına da cevap vermek yeteneğinden mahrumdur.

Normallerde ve hodgkinden başka diğer malin lenfomalarda veya kanserli hastalarda lenfositler aracılığında deri hassasiyeti nakledilebilmekte ve bu duyarlılık 1 - 2 ay sürmektedir. Fakat eğer bu alıcılar kortizon kullanmakta iseler, bilindiği gibi kortizon lenfositler sistemi inhibe ettiği için, pasif transfer deneyi başarılı olmayabilir, deney yapılırken alıcıların kortizon tedavisi altında olup olmadıklarına dikkat etmek gerekir.

Tüberkülin duyarlılığı geç aşırı duyarlılığın en iyi incelenmiş örneklerinden biri olduğu için biz de bu testi kullandık, Daha önceki çalışmalarımızda tüberkülin duyarlılığını araştırmak için PPD (0.1 ml. de 0.005 mg. Saf pretein derivesi) kullanmıştık. Bu seferki çalışmamızda 1/1000 oldu tüberkülin kullandık * ve deneylerimizde pasif transfer sonuçlarını değerlendirmek yönünden yeterli olduğunu gördük.

Gerek daha evvelki çalışmamızda, bilinen Hodgkin vak'alarında pasif transferin başarılı olmaması, gerekse bu çalışmamızda lenfosit transferi ile nakil yapılamayan vak'alarda koyduğumuz Hodgkin teşhisinin sonradan biopsi ile teyidi, bu deneyin Hodgkin teşhisinde çok değerli olduğuna bizi inandırmıştır. Bunun aksi olarak klinik Hodgkinde uyduğu halde pasif transferin başarılı olduğu vak'alarda hasta-

* Old tüberkülin Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Fıtizyoloji Seksiyonundan temin edilmiştir. Teşekkül ederiz.

lıgın Hodgkin olmadığını biopsi ile kat'i olarak tesbiti de aynı şekilde bu hastalığın ekarte edilebilmesi yönünden bu testi değerlendirilmektedir.

Kanaatimize göre klinik ve laboratuvar bulumlarıyla Hodgkini düşündüren ve biopsi imkanı bulunmayan veya biopsinin hasta tarafından reddedildiği hallerde bu deney denenmelidir. Böylece tüberkülin duyarlılığının lenfositler aracılığıyla nakledilememesi bu teşhisi hemen kat'ie yakın bir şekilde koydurabilmektedir.

Sonuç olarak, biz bu tebliğimizde biopsi imkanı bulunmayan vak'alarda bu metodumuzun denenmesini tavsiye etmekteyiz.

ÖZET

Klinik bulumlarıyla Hodgkin hastalığı düşünülen, fakat biopsi imkanı olmayan vak'alarda tüberkülin tasti uygulandı. 1/1000 oldu tüberkülin testi negatif bulunan hastalarda Hodgkin hastalığı teşhisi daha muhtemel olduğu için bu gibi vak'alara tüberkülin duyarlılığının pasif olarak iletilmesi denendi. Duyarlılığın iletilemediği vak'aların Hodgkin olduğu, iletilebilenlerin ise Hodgkin olmadığı sonradan biopsi ile tesbit edildi.

Hodgkin hastalığındaki deri anerjisinin tüberkülin pasitif şahıslardan alınan lenfositler aracılığı ile pozitif hale getirilemediği daha önceki çalışmalarımızda belirtilmiştir. Şimdi bu çalışma ile klinik olarak Hodgkin hastalığı düşünülen ve biyopsi yapılması imkanı olmayan tüberkülin negatif hastalarda lenfosit transfer testinin uygulanması tavsiye edilmektedir.

Hodgkinin erken teşhisi bakımından bu test güvenilir bir test olarak teklif edilmektedir.

SUMMARY

The Role of Lymphocyte Transfer on the Early Diagnosis of Hodgkin's Disease

In cases clinically suggestive of Hodgkin's disease where biopsy could not be conducted, the tuberculin test was performed.

The absence of tuberculin to 1/1000 old tuberculin is further evidence for the diagnosis of Hodgkin's disease. In these cases the passive transfer of tuberculin sensitivity was also tested. The cases

where the transfer was not possible proved to be Hodgkin's disease by biopsy. On the other hand the cases in whom the transfer was possible were found to have other disease than Hodgkin by biopsy.

It was previously reported in our earlier work that the skin anergy of Hodgkin's disease could not be abolished by the transfer of lymphocytes taken from tuberculin positive individuals.

This work has led us to recommend the use of the lymphocyte transfer test described above in further support and especially in early diagnosis of Hodgkin's disease.

LİTERATÜR

- 1 — PARKER, F., JACKSON, H. FITZ HUGH, G. and SPIES, T. D. : Studies of diseases of lymphoid and myeloid tissues. Skin reactions to avian and human tuberculin J. Immun. 22 : 27 (1932).
- 2 — SCHIER, W., ROTH, A., OSTROFF, G. and SCHRIFT, M. : Hodgkin's disease and immunity, Amer. J. Med. 20 : 94 (1956).
- 3 — BALKUV, Ş. ve MÜFTÜOĞLU, A. Ü. : Lenfomalarda anergi problemi. IX. Milli Türk Tıp Kongresi İzmir 1966.
- 4 — SCHWARTZ, R. S. : Mechanisms and chemotherapy of immunologic diseases. Postgraduate Medicine. Vol. 37, 87, 1965.
- 5 — AISENBSG, AR. C. : Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. J. Clin. Invest. 41 : 1964, (1962).
- 6 — MÜFTÜOĞLU, A. Ü. and BALKUV, Ş. : Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with Hodgkin's disease. New Eng. J. Med. 277 : 126 (1967).
- 7 — MÜFTÜOĞLU, A. Ü. ve BALKUV, Ş. : Lenfomalarda Anerji Problemi üzerinde bir çalışma. İst. Üniv. Tıp Fak. Mec. 31 : 22, (1968).
- 8 — URBACH, F., SONES, M. and İSRAEL, H. L. : Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with sarcoidosis. New England J. Med. 247 : 794, (1952).

(Mecmuaya geldiği tarih : 18 Aralık 1968)