

# GEBELİK DİSPROTEİNEMİSİNİN KOLLUM KANSERİNE ETKİSİ

Dr. Suat Kıyan<sup>(x)</sup>

## ÖZET

Kollum Kanserlerinin başlangıç dönemlerinde bir disproteinemi saptanmıştır. Bununla beraber gebelik esnasında reversibl bir disproteinemi bulunur. Multiparlarda daha çok kollum kanseri görüldüğü için çok doğurma sonucu olarak devamlı bir disproteineminin varlığını ve bu disproteineminin hastalık üzerindeki sebep veya hazırlayıcı faktör olarak etkisini araştırmak istedik.

Çalışmalarımız 30 adet 4 veya daha fazla doğum yapmış sağlıklı kadınla 20 adet hiç doğum yapmamış sağlıklı kadını içermektedir. Bunların kan protein fraksiyonlarının elektroforetik karşılaştırması yapılmış ve sadece çok doğuranlarda, alfa 2 fraksiyonunda açıklanamayan anlamlı (sig-nifikant) bir azalma saptanmıştır.

## SUMMARY

A Dysproteinemia is confirmed during initial phase of cervical carcinoma, However, the occurrence of a reversibl dysproteinemia is expected during pregnancy. Because of observing more cervical carcinomas in multiparous women, we wanted to investigate the existence of a persistent dysproteinemia due to multiple pregnancies and the role of the dysproteinemia as the cause or as a predisposing factor on the process. The study comprises 30 healthy multiparous

(x) Bursa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Öğretim Üyesi.

women (at last para 4) and 20 healthy nulliparous women. Blood protein fractions have been compared by electrophoresis and an unexplainable decrease in alpha 2 fraction has been noted.

Kollum kanseri kadınlarda rastlanan kanserler arasında önemli bir grubu oluşturur. Diğer taraftan anatomik yeri dolayısıyla erken tanı çok daha kolay olabilir. Kollum kanseri etyolojisinde rol oynayan faktörler üzerinde bugüne kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Bu arada multiparlarda, doğurmayan ve abort yapmayan kadınlara göre aşağı yukarı 10 kat fazla kanser görülmesi esasına dayanarak, portio yaralanmaları kanserin husulünde bir rol oynar denilmiştir<sup>(1)</sup>. Burger<sup>(2)</sup> ve Teilhaber<sup>(3)</sup>'e göre sık doğumlar ve kronik tahrişler kanser oluşumunu kolaylaştırırlar. Towne<sup>(4)</sup> 574 cervix karsinomlu hastanın % 83.4'ünün çok doğurmuşlar olduğunu saptamıştır. Keza kansere tutulma şansının her gebelikte biraz daha arttığı bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

Novak<sup>(6)</sup>, erken kollum kanserlerinin çoğunda kronik inflamasyon ve irritasyon bulamadıklarını yazmıştır. Gagnion<sup>(7)</sup> Kanada'da 13.000 rahibe üzerinde yaptığı araştırmada hiç bir kollum kanseri tespit edememiştir. Keza Schömig<sup>(8)</sup>, Bavyera'da rahibelerde yaptığı araştırmada hiç kollum kanserine rastlamamıştır. Diğer taraftan bütün tümörlü hastalarda değişen miktarlarda bir disproteinemie mevcuttur. Billich<sup>(9)</sup>, Wuhrmann<sup>(10)</sup>, Wunderly<sup>(11)</sup>, Bauer<sup>(12)</sup> muhtelif karsinomlardaki muayenelerinde albumin azalması ve bilhassa gama globulin artması dolayısıyla globulinlerde bir artma görmüşlerdir. Büyük tümörlerin yıkımında bir alfa 2 globulin yükselmesi gözlenmiştir<sup>(13)</sup>. Riva ve



arkadaşları<sup>(14)</sup> tümörlerde gama globulin değişikliklerini ön planda saptamışlardır.

Disproteinemie eğer nekrotik materyelin resorpsiyonuna bağlanırsa ancak tümörün muayyen bir büyüklüğünden sonra husule gelmelidir. Scherer ve Sucher<sup>(15)</sup>'e göre Alpha 2 globulin her şeyden önce taze bir iltihabi tabloya analog olarak yükselir. Keza Odenthal<sup>(16)</sup>'a göre Disproteinemie yalnız bir reaktif iltihabi hastalık olayıdır.

Hormonlar, su, elektrolitler, yağ asitleri, ilaçlar, vitaminler vücutta yapılan maddeler ve önemli metabolizma ürünleri transport esnasında proteinlere bağlanır. Hipoalbuminimler, bağlama kapasitesinde bozukluklara sebep olurlar. Bir hipoalbumininin manası ilk defa Bernhold<sup>(17)</sup> tarafından izah edilmiştir.

Kollum kanserli hastalarda serum proteinlerinin durumu tetkik edilmiş<sup>(9,18,19,20,21)</sup> çok erken safhada bir disproteineminin varlığı saptanmıştır. Meissner ve Verhagen<sup>(19)</sup>, tümör sahasındaki iltihabi reaksiyonların da disproteinemide bir artmaya sebep olacağını belirtmişlerdir. En çok göze çarpan daima albumin kaybı ve ekseriya çok belirgin olan alfa ve beta hiperglobulinemidir. Normal gebelik serum protein fraksiyonlarını değiştirir. Habis tümörlerdekine benzer durum meydana gelir. Gebelik ilerledikçe serum proteinleri gebe olmıyan normal bir kadınınkine ile karşılaştırıldığı zaman total protein, albumin, gama globulin değerlerinde önemli bir düşüş gösterir. Alfa 2 ve beta globulin ve fibrinojen artar. Gebelik ilerledikçe hipoproteinemi artar. Bu durum bir çok araştırmacı tarafından belirtilmiştir<sup>(10,11,14,22,23)</sup>. Bu azalmanın gebelik

sona erdikten sonraki 5. günde bile devam ettiği, sonra artmaya başlıyarak post partum 6. haftada normal değerlere ulaştığı saptanmıştır<sup>(22,23)</sup>. Bu nedenle Alverez<sup>(23)</sup> "acaba gebelik ve kanserde serum protein değişiklikleri aynı sebeple mi meydana çıkıyorlar" sorusunu sormaktadır. Gebelikte serum proteinin azalması fetal ihtiyaçların artması ile açıklanabilir. Üretimde aşırılık olması, yorgunluğa bağlı olarak konsantrasyonda ve total protein miktarında azalma ile sonuçlanıyor denmiştir<sup>(23)</sup>. Diffuz yayılımı olmıyan kanserlerde disproteineminin kesin nedeni belli değildir. Böyle küçük kanserlerde nekroz disproteinemiye sebep olamayacağına göre, disproteinemi muhtemelen kanserin manifestleşmesinden evvel mevcuttur.

Yukarıda bahsedildiği gibi çok doğuranlarda kollum kanserinin fazla görülmesi ve kollum kanserinin erken dönemlerinde bile disproteineminin saptanmış olması ve gebelikte kollum kanserine benzer bir disproteineminin bulunması nedeniyle bu araştırma yapılmıştır. Acaba çok doğurmuş kadınlarda gebeliklerden kalan bir disproteinemi şekli mevcut mudur? Kanser bu durumdakilerde mi çıkmaktadır?

#### MATERYEL VE METOD<sup>(x)</sup>

Dört veya daha fazla doğum yapmış, 20-30 yaş arasında bulunan, hiç bir hastalık ve operasyon geçirmemiş, karaciğeri sağlam, klinik muayenelerinde patolojik bir bulgu göstermeyen, kan ve idrar bulguları normal ve siklusun ilk yarısında bulunan kadınlardan 30 vaka, ayrıca kontrol grubu olarak yine yukarıki şartları taşıyan, yalnız hiç doğurmamış 20 vaka konumuzun materyelini teşkil etmektedir.

(x) Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kadın-Doğum ve İç Hastalıkları Kliniğinde yapılmıştır.



Bu vakalarda serum protein fraksiyonları tayini kâğıt elektroforez metodu ile yapıldı. Tayinlerimizde Beckmann firmasının kâğıt elektroforez aleti kullanıldı. Bu dik asılı kâğıt şeridi ayırma esasına dayanır. Kan aç karnına alındı. Tampon madde olarak Michaelis'in Veronal asetat pH 8.6 lık tampon çözeltisi kullanıldı. Boyama, Methanol'de bromphenal mavisi ile yapıldı. Yeni modifiye kâğıt elektroforez metodunun geniş izahı prensip itibariyle Grassmann ve arkadaşlarının çalışmalarına<sup>(24,25,26)</sup> dayanarak Wuhrmann ve Marki<sup>(27)</sup>'de bulunur.

### BULGULAR

Çok doğurmuş 30 kadının Serum proteinlerinin bütün fraksiyonlarının ortalama değerleri ile hiç doğurmamış 20 kadının Serum protein fraksiyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırması yapıldı, farkların anlamlı (signifikant) olup olmadığı "t" testi kullanılarak hesaplandı (Tablo: 1). Standart sapma, standart hata ve anlamlılık dereceleri hesap edildi. Tabloda görüldüğü gibi hiç doğurmamışlarla çok doğurmuşların albumin ortalama değerleri arasında  $p > 0.35$  gibi Signifikant olmıyan bir değer, hiç doğurmamışlarla çok doğurmuşların alfa 1 globulin ortalama değerleri arasında  $p > 0.30$  gibi Signifikant olmıyan bir fark bulundu. Buna karşın hiç doğurmamışlarla çok doğurmuşların alfa 2 globulin ortalama değerleri arasında  $p < 0.25$  gibi signifikant bir fark tesbit edildi. Hiç doğurmamışlarla çok doğurmuşların beta globulin ortalama değerleri arasında  $p > 0.10$  gibi Signifikant olmıyan bir fark bulundu. Hiç doğurmamışlarla çok doğurmuşların gama globulin ortalama değerleri arasında  $p > 0.15$  gibi Signifikant olmıyan bir fark bulundu.

Tablo: 1 - Çok Doğurmuş Kadınlarla Hiç Doğurmamış Kadınların Serim Protein Fraksiyonlarının Mukayesesi

		Ortalama (-) Değer % $\bar{x}$	Tek tek Değerler Standart Sapma Sx1	Ortalama Değerlerde Standart Sapma Sx	P
A					
L	Hiç	53.4	± 1.67	± 0.74	
B	Doğurmamış				
U					>0.35
M	Çok	52.9	± 4.35	± 0.79	
İ	Doğurmuş				
N					
G	Hiç				
L	Doğurmamış	2.4	± 0.54	± 0.24	
O	Çok				
$\alpha_1$	Doğurmuş	2.56	± 0.05	± 0.09	>0.30
B	Hiç				
$\alpha_2$	Doğurmamış	9.0	± 1.41	± 0.63	
U	Çok				< 0.025
L	Doğurmuş	7.8	± 1.68	± 0.30	
İ	Hiç				
N	Doğurmamış	15.6	± 1.064	± 0.28	
$\beta$	Çok				> 0.10
L	Doğurmuş	15.7	± 3.16	± 0.57	
E	Hiç				
R	Doğurmamış	19.6	± 1.43	± 0.64	
	Çok				> 0.15
	Doğurmuş	20.6	± 3.14	± 0.57	

(-) Ortalama değerler % nispeti üzerinden gösterilmiştir.



## SONUÇ VE TARTIŞMA

Kollum kanserinde diğer kanserlerden farklı olarak başlangıç döneminde bile bir disproteineminin bulunuşu birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir<sup>(9,18,19,23)</sup> hatta kollum kanserinde kanser manifestleşmeden önce de disproteinemi vardır<sup>(21,23,28,29)</sup>. Kollum kanserindeki erken disproteineminin kesin nedeni belli değildir. Muhtemelen küçük kollum kanserinde oldukça şiddetli immun reaksiyonlar cereyan etmektedir. Gebelikte aynı tablo meydana çıkmaktadır. Araştırmamızda çok doğurarlarda hiç doğurmamışlara göre alfa 2'de anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Halbuki gerek gebelik ve gerek kollum kanserinde alfa 2 yüksektir. Hatta alfa ve beta globulin artmasının gebeliğe has bir nitelik olduğu ileri sürülmüştür<sup>(14,22)</sup>. Bu bulgular karşısında araştırmamızın esası olan çok doğurarlarda meydana gelebilen ve ilerde kollum kanseri çıkmasına zemin hazırlıyabilecek disproteineminin mevcudiyeti tespit edilemediği gibi tespit edilmiş olan çok çocuk doğurmuşlarda alfa 2 globulin değerinin anlamlı azalmasını da şimdilik açıklayamadık. İlerdeki yapılacak çalışmaların bu hususu aydınlatmasını dileriz.

## KAYNAKLAR

1. Smythe, F.W.: A ten-year statistical report of carcinomas of the cervix. *Amer.J.Obstetr Gynec* 41:424, 1941.
2. Burger, H.: Über Aussere Einflusse in der Entstehung des Portio Carcinoms. *Dtsch-med.Wschr* 81: 1560, 1956.
3. Teilhaber, A.: Die Entstehung und Behandlung der Carcinoma S. Karger Verlag. Berlin, 1914.

4. Towne, J.E.: Carcinoma of the cervix in nulliparous and celibate women *Amer. J. Obstetr. Gynec* 69:606-613, 1955.
5. Maliphant, R.G.: The incidence of cancer of the uterine cervix. *Brit. Med. J.* 1: 978, 1949.
6. Novak, E.: Carcinoma of cervix *Gyn and Obs. Pathology* 6: 90 3 Ed. Philadelphia W.B. Saunders Company 1956.
7. Gagnion, F.: Contribution to the study of the etiology and prevention of cancer of cervix of the uterus *Amer J. Obstetr Gyn* 60:516, 1950.
8. Schömig, G.: Die weiblichen genital carcinoma bei sexueller Enthaltensamkeit *Strahlentherapie* 92:156, 1953.
9. Billich, R.: Verlaufsanalytische Blutserum untersuchungen bei frauen mit genital karzinomen *Zbl. Gynkologie* 77: 1795, 1955.
10. Wuhrmann, F., Wunderly, C.H.: Die Bluteiweiss körper des Menschen Benno Schwabe Verlag Basel 3 Aufl 1957.
11. Wunderly, C.H., Wuhrmann, F.: Über Veränderungen der Bluteiweiss körper bei bösartigen geschwulste *Oncologia* 1:73, 1949.
12. Bauer, R. Ott. H. Piller, S.: Ergebnisse Elektrophoretischer Serien untersuchungen am Serum-Eiweissbild bestrahlter Krebskranken *Strahlentherapie* 94:12, 1954.
13. Knedel, M., Zettel, H.: Elektrophoretische Untersuchungen über das Verhalten der Blut eiweiss körper beim Broncial earcinom *Klin Wschr* 30:594, 1952.
14. Riva, G.: Das Serumeiweissbild Huber-Verlag Bern I. Auf. 270, 1957.



15. Scherer, F. Sucher, J.: Über des verhalten das kalte agglutinin titers und serum globuline Strahlentherapie 89: 269, 1953.
16. Odenthal, H.: Entzündung und Bluteiweiss körper Georg-Thieme Verlag Stuttgrat. 1958.
17. Bernhold, H.: Das menschliche Albumin in: Biochemie und klinik der menschlichen Bluteiweisse Symposion Benno-Schwabe-Verlag Basel-Stuttgart 1960.
18. Eberle, H., Hies, J.: Über serumeiweizs veränderungen unter dem Einfluss Ionisierender Strahlen Strahlentherapie 100:269, 1960.
19. Meissner, F., Verhagen, A.: Das Serumiweissbild bei Tragern Gynkologischer Carcinoma, Strahlentherapie 98:576, 1955.
20. Veit, H.: Das Verhalten der Serum proteine bei der Bestrahlung gynakologischer Erkrankungen Strahlentherapie 99: 148, 1956.
21. Graf, H.: Serumeiweiss veränderungen bei kollum karzinomen vor und Während der Bestrahlung Med-Welt 1956:2043, 1965.
22. Bayer, H.: Die Bedeutung der serum protein Veränderungen in der normalen und pathologischen Schwangerschaft Zeitschrift für gegurtshilfe und gynakologie (Mitteilungen 1-5) 165: 134, 155, 300, 307, 322: 1966.
23. De Alvarez, R. et al.: Serum protein fraction in gynecologic malignancy Am. J. Obst Gynec 84: 1177, 1962.
24. Grassmann, W., Hanning, K., Knedel, M.: Ein Verfahren zur elektrophore tischen bestimmung der serum protein auf Filter papier Dtsch med Wschr 76:333, 1951.

25. Grassmann, W., Hannig, K.: Ein quantitatives Verfahren zur analyse der serum proteine durch papier elektrophorese Hoppe-Seylers Zchr. Physiol. Chem. 290.1.1952.
26. Grassmann, W., Hannig, K.: Beitrage zur Methodik der papierelektrophoretischen Serum analyse Klin Wschr. 32:838, 1954.
27. Wuhrmann, F., Marki, H.H.: Dysproteinamien und paraproteinamien Benno-Schwabe Verlag Basel-Stuttgart 1963 I Aufg.
28. Piukovich, I., Szegvari, M., Gabor, M., Lacsan, I.: Quantitative Veranderung von serum eiveissen bei malignen gynakologischen geschwulsten Med. Wel 19:1694, 1968.
29. Kıyan, S.: Ektopie, Erosio, Umvandlungszone ve Carcinoma insitu da serum protein, Coeruloplasmin, Haptoglobin ve isoagglutinin değişiklikleri, Doęentlik tezi 1971 İstanbul (yayınlanmamış).