

PROSTAGLANDINLER VE İMMUN SİSTEMİN KARSİNOGENESİSTEKİ ROLÜ

M. Kenan Ulualp*

Tumor immunolojisindeki büyük gelişmeler ve neoplazi-prostaglandin (PG) ilgisi üzerindeki araştırmalar : PG sentetaz inhibitörlerinin (PGSI) neoplazi sağaltımında kullanılması gibi yeni yaklaşımlar getirmiştir. Bu gelişmeler PG'ler immun sistem-neoplazi ilişkilerinin çok iyi bilinmesini gerektirmekte ve bu ilişkilerin karsinogenesiste nasıl bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bir hücrenin, neoplazik karakterlere sahip olarak neoplazik yapıların genel özelliklerini oluşturabilecek yeteneği kazanmasına karsinogenesis denir. Bilindiği gibi : Mitosisler sırasında, spontan olarak, her insanda günde 2-3 neoplazik hücre oluşur. Bu hücreler, immun sistemin neoplaziye özgü rejeksiyon şeklindeki tepkisiyle derhal yok edilirler. Bunun için en az üç şart var olmalıdır :

1.) Neoplazmin immun sistemce değerlendirilebilecek «yabancılık» özellikleri bulunmalıdır : Neoplazilerde ortaya çıkan antijenler (Ag) «Tumore özgü transplantasyon Ag'leri (TSTA)» ve dolaşkan Ag'ler (Oncofetal Ag'ler) dir. Tumorle ilgili rejeksiyon Ag'leri (TARA) da denen TSTA'lar 50.000 - 60.000 MW ağırlıkta zar glikoproteinleridir. Kimyasal karsinojenlere bağlı oluşanların birbirleriyle antijenik çapraz reaktivite vermeleri pek nadirdir. Oysa aynı viral karsinojene bağlı, aynı histolojik yapıdaki neoplazilerdeki TSTA'lar çapraz reaktivite verebilirler. Bazı neoplazilerde TSTA'ların varlığı kesin olarak kanıtlanmıştır. (Tablo - 1). Bunlardan malign melanomlarda yalnızca o bireydeki neoplaziye özgü ayrı bir tip TSTA'nın da varlığı gösterilmiştir. (Specific melanoma Ag). Bu, özgül immunoterapi yapılabilmesi açısından çok önemli bir aşamadır. Dolaşkan Ag'ler ise fetal yaşamda normalde varolan, postnatal dönemde genellikle bulunmayan, neoplazilerde yeniden ortaya çıkabilen fetus dokusu

* Stj. Dr. Kenan Ulualp A.Ü. Tıp Fak. 5. sınıf öğrencisi.

Tablo I : Hücresel ve humoral yanıtın gösterildiği, TSTA varlığının kanıtlandığı neoplaziler.

GÖSTERİLEN	KULLANILAN TEKNİKLER	GÖSTERİLDİĞİ NEOPLAZİLER
Humoral Yanıt (Ab)	Immunofloresans	Burkitt lenfoması
	Immunositoliz	Malign melanom
	Immunodiffuzyon	Lösemiler
		Osteosarkom
		Nöroblastom
		Gastrointestinal yol Ca'ları
Hücresel Yanıt	Lmfosit Mediated	Burkitt lenfoması
	(-aracılı) sitotoksiste	Malign melanom
	Lmfosit Blastoge-	Lösemiler
	nez Testi	Osteosarkom
	Göç İnhibisyonu Testi	Nöroblastom
	DNCB Deri Testi	Colon Ca'ları
		Meme Ca'ları
		Mesane Ca'ları
		Renal Ca'ları
		Akciğer Ca'ları

(Tabl o- 2). Bunlardan fetal sulfoglikoprotein plasmada değil ancak mide suyu analizlerinde gösterilebilir. En çok kullanılan CEA'dır (post-op. colon Ca izlemesinde). Fakat onkofetal Ag'lerin her neoplazide bulunmadığı da unutulmamalıdır. Bu iki grup Ag dışında on-

Tablo II : Neoplazik hastalıklarda dolaşan antiijenler ve fetal yaşamda bulundukları dokular.

ADI	SAPTANDIĞI NEOPLAZİLER	BULUNDUĞU FETAL DOKU
Carcinoembryonik Ag(CEA)	Colon Ca	Gastrointestinal kanal (GIT)
α -fetoprotein	Hepatoma	GIT, Hepar, Serum
β -fetoprotein	Çeşitli tipler	GIT, Lien, Serum, Timus
α_2 -fetoprotein	Lösemi ve Hodgkin	Hepar
Carcinofetalglial Ag	Gliomalar	Cerebrum
β -S-fetoprotein	Hepatoma, Gastrik Ca'lar	Hepar
	Kolanjiokarsinom	
Fetal Sulfoglikoprotein	Gastrik Ca	GIT
Leukemia Associated Ag	Lösemi ve Hodgkin	Serum ve çeşitli dokular

kojenik DNA viruslarına bağlı neoplazilerde nükleus Ag'ler oluşur. İmmunofloresansla gösterilen, T (Tumor) Ag'i (90.000 - 100.000 MW bir proteindir) ve mü Ag'i olarak bilinen bu Ag'ler hakkında henüz detaylı bilgi yoktur.

2.) İmmun sistem sağlıklı olmalıdır : Hergün spontan olarak oluşan neoplazik hücrelerin her zaman tumoral doku oluşturmamalarıyla ilgili olarak Thomas, bu hücrelerin lenfoid dokularca hemen yok edildiklerini immün sistem hücrelerinin buna yönelik olarak sürekli bir denetim görevi yaptığını savunan «İmmun surveillance (-denetim)» teorisini ortaya atmıştır. Daha sonra Tablo - 1'deki teknikler kullanılarak, neoplazmlara karşı immün rejeksiyonda hem hücre sel hem de humoral yanıtın rol oynadığı gösterilmiştir. Neoplaziye karşı immün yanıt erken dönemde büyük olasılıkla, B-lenfositlerinin salgıladığı «antitumor antikorlar (Ab)» yoluyla humoral (Tablo - 3)

Tablo III : Antitumor antikorlar (Ab)

ADI	ÖZELLİĞİ	YAPISI
CYTOTOXIC Ab	Kompleman Bağlayıcı Antikordur	IgG veya IgM
ENHANCING Ab	Blokant antikordur	IgG
ARMING FACTORS	Antikor Bağımlı Hücre sel Sito toksisitede Rol Alır	Ab veya Ab + Ag
UNBLOCKING FACTORS	Post-operatif izlemde önemli olabilmektedir.	Kesin bilinmiyor
CYTOPHYCLIC Ab	Makrofajların yüzey Ag- lerine bağlanmasını artırır.	Kesin bilinmiyor

yoldan oluşmaktadır. Agglutinin, hemagglutinin, presipitin ve sitotoksik Ab yapısında olabildiklerinin gösterilmesi dışında, antitumor Ab'ler ve birbirleriyle ilişkileri hakkında kesin bilgiler yoktur. Bunlardan tumor rejeksiyonundaki en büyük etkinliğe Ig M yapısındaki sitotoksik Ab'ler sahiptir. Ig G yapısındakiler daha az etkili olmaları yanı sıra bazı tipleriyle (Enhancing Ab) tumor gelişimini hızlandırıcı da olabilirler. Sitotoksik Ab'lere tumorlerin duyarlılıkları da farklıdır : Örneğin sarkoma ve karsinomalar bunlara çok dirençlidirler.

Ayrıca tumor büyümesine karşı Ab aracılı korunma yalnızca bazı lösemi ve lenfomalarda gösterilebilmiştir. Bu gib inedenlerle karsi-

nogenesiste hücresele immun yanıt daha önemli görülmektedir. Bu düşünce üç temele dayanır : (a) Neoplaziye özgül immünite Ab'lere göre lenfositlerle daha kolay aktarılabilir, (b) Neoplazik hücreleri öldüren makrofaj ve lenfositler in vitro deneylerle gösterilmiştir, (c) Neoplazili hastalarda hücresele immünitede genellikle bozukluk vardır. Lenfositler : B - lenfositler ve killer (K) sitotoksik, helper (H) veya supressor olabilen T-lenfositler olmak üzere 2 tiptirler. Diğer yandan bu günkü eğilim ne T ne de B-lenfositlerinin karakteristiklerini taşımayan «Null Cell»lerin de T-lenfosit olduğu yönündedir. Artık bunlara NK-Cell (Natural Killer) denmektedir. NK-Hücreleri IgG yapısında olduğu sanılan (IgGx) TSTA'ya özgü bağlayıcı noktalar içerirler. Bu noktalarda TSTA ile değış haline gelen lenfosit sitotoksik bir olayla (örneğin lenfotoksin salgılayarak) hücre zar bütünlüğünü bozmak yoluyla neoplazik hücrenin ölümüne yol açar. Bu olay «Ab bağımlı hücresele sitotoksiste (ADCC)» adını alır. ADCC monositler ve arming faktör (Tablo - III) lerin aracılığıyla sitotoksik hücrelerce de oluşturulabilir. Direkt olarak da etkili olan sitotoksik T-hücreleri, (Ag-Ab) kompleksleri ve solubl Ag'lerce baskılanırlar. K-T hücreleri kompleman bağımlı sitotoksistide (C'DCC) rol oynarlar. H-T hücreleri makrofajların aktive edilğinde önemlidir. Supressor-T hücreleri ise bu hücreleri baskılar. Neoplazik hücre rejeksiyonunda rol alan makrofajlar (-tumorisidal makrofajlar) 2 tiptir : Neoplastik hücreye duyarlanmış lenfositlerce, lenfokinler (örneğin transfer factor) aracılığıyla etkinleştirilenlere spesifik olarak aktive olmuş tumorisidal makrofajlar denir. BCG gibi immunoterapi ajanlarıyla etkinleştirilenler ise nonspesifik olarak aktive olmuş 2. tipi oluştururlar.

3.) İmmun sistemin neoplazma karşı tepkisini engeleyebilecek bir durum bulunmamalıdır. Görüldüğü gibi neoplazilerle immün sistem sıkı bir ilişki içindedir. O halde karsinogenesis etyolojisine yoneldiğimizde immün surveillance'da bir yetersizlik düşünölmelidir. Bu yetersizliğin başlıca nedenleri : (a) Yetersiz antijenite, (b) Antijenik modülasyon, (c) İmmunolojik indifference, (d) İmmunosupresyon ve immün yetersizlik sendromları, (e) immunolojik tolerans, (f) Düşük doz immunolojik tolerans (LDIT), (g) İmmunolojik arttırım olabilir. Tumor antijenitesinin yetersiz olduğu durumlarda iki olasılık söz konusudur. Tumor antijenik açıdan farkedilir boyutlara gelinceye dek gelişimini sürdürür ama bu noktada immün rejeksiyon olabilmesi için iş işten geçmiş olur. Ya da zayıf neoplazik antijenlerle

düşük dozda uzun süre karşı karşıya kalan immun sistem bunlara karşı tolerans gelişir (LDIT). Antijenik modulasyon bazı neoplazilerin (Örneğin akciğer karsinomları) metastaz yaptıklarında antijenik özelliklerini kaybetmeleriyle ilgili çok önemli bir terimdir. İmmun indifferenç teorisi Old ve ark.nın bir gözlemine dayanır. Buna göre Ag açısından tanınabilen birçok neoplazik hücre rejeksiyona uğrarken, az sayıda oluşan zayıf antijenik özellikli neoplazik hücreler immun yanıtıtan kurtulabilmekte ve rejeksiyona karşı neoplazi gelişimini sürdürmektedir. İmmun sistemin olgunlaşmasını tamamlamadığı intrauterin yaşam (Özellikle 12. haftaya kadar olan dönemde) ve neonatal devrede neoplazi Ag'leriyle karşılaşan immun sistemde neoplaziye karşı bir immun tolerans gelişebilir. Bu durumda ileriki yaşamda aynı antijenik karakterde bir neoplazi geliştiğinde immun sistem buna yanıtızsız kalacaktır.

Diğer yandan konjenital immun yetmezliği olan hastalarda neoplazi insidansı % 5 - % 15 dir. Karsinogenesis açısından, immüno-supresyon yapan başlıca etkenler üç ana grupta incelenebilir :

- I) Karsinojenlere bağlı immünosupresyon
 - a) Kimyasal karsinojenlere bağlı immünosupresyon
 - b) Viral karsinojenlere bağlı immünosupresyon
- II) Neoplaziye bağlı immünosupresyon
 - a) T-hücresi yetmezliğiyle birlikte olanlar
 - b) B-hücresi yetmezliği ile birlikte olanlar
- III) Sağaltıma bağlı immünosupresyon
 - a) Neonatal timektomiye bağlı olanlar
 - b) Steroid kullanımına bağlı olanlar
 - c) Kemoterapiye bağlı olanlar
 - d) Radyoterapiye bağlı olanlar
 - e) İmmünoterapiye bağlı olanlar

Bu durumlarda neoplazi sıklığındaki artış; (1) İmmun denetim yetersizliği ve (2) Onkojenik viruslara karşı tepkinin yetersizliğine bağlanmaktadır. PG salgılayan bazı neoplazilerde T-lemfosit yüzeyindeki Ig Gx -Fc alıcılarında belirgin bir azalma ve sitotoksik tepkilerde yetersizlik saptanmıştır. Buna en güzel örnek Hodgkin lenfomasındaki PG E2 artışına bağlı, T-lemfosit yetmezlikleridir B-lemfosit yetmezliğiyle birlikte olan neoplazilerde B-lemfositleri genellikle «anti-anti-tumor Ab» salgırlarlar. Böylece antitumor AB'ler bloke olurlar; ADCC ve C'DCC bozulur, ayrıca oluşan (Ag+Ab) kompleks-

lerinin sitotoksik T-hücrelerini baskılaması söz konusu olabilir. İmmun denetim yetersizliklerinde humoral faktörler, eldeki verilere göre :

I) Serum bloklayıcı faktörleri

- a) Tumor Spesifik Ab
- b) Neoplazi ag'i+Neoplaz iAb'si (Daha etkindir)

II) Serum inhibitör faktörleri

- a) Neoplazi Ag'leri

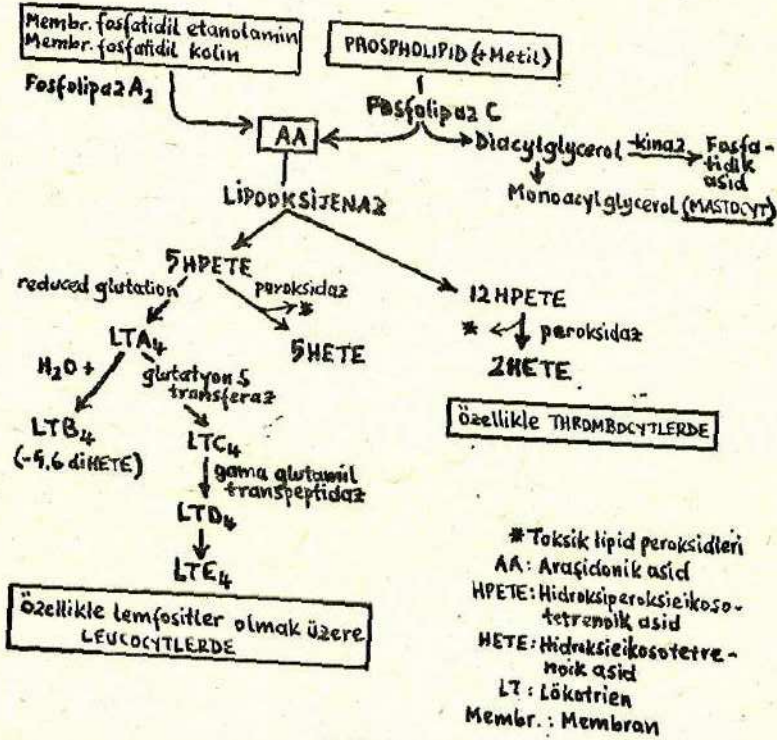
b) İmmun kompleksler olarak sınıflandırılabilir. Humoral faktörler açısından asıl önemli olan immunolojik arttırım (-enhancement) ise kısaca; Hücrel lizise yol açmayan Ab'lerin hücrel bağışıklığı engelleyerek neoplazi oluşma sıklığını arttırması veya zaten varolan neoplazinin gelişimini hızlandırmasıdır. Bu olayda rol alan Ab'ler : (a) Hücrel lizis yapacak kadar kuvvetli değildir, (b) Solubl neoplazi Ag'leriyle birleşebilirler, (c) IgG yapısındadırlar. Arttırım olayı immün tepkinin affarent, efferent yada santral komponentinin bloke olmasına göre adlandırılır. Henüz yeterince bilinmeyen ilginç konulardan biri de fetus ve yenidoğanın immunolojik statusu ile karsinogenesis arasında bir ilişki olup olmadığıdır. Konu hakkında bir fikir verebilmek için bu devrede : (a) T-hücrelerinde lemfokin salgılamada yetersizlik, (b) B - hücrelerinde IgG ve IgM salgılamada yetersizlik, (c) IgA sentezinde yetersizlik, (d) Total kompleman düzeylerinde düşüklük ve (e) Properdin faktör B düzeyinde düşüklük gibi bulguların varlığını vurgulamak gereğini hissediyorum.

PG'lerin karsinogenesisteki rollerini daha iyi düşünebilmek için bunlar hakkında geniş bilgiye sahip olmak gerekir. Bunları uzun uzadıya gözden geçirmeksizin, dikkatleri önemli birkaç soru üzerine toplayacağım. Bunlar :

I.) PG'erin doğrudan karsinogen özellikli var mıdır? İntrasitoplazmik olarak da bulunabilen PG'lerin yapı ve metabolik etkinliklerindeki değişikliklerin nükleus patolojisine yol açarak neoplazik transformasyonla sonuçlanacağı düşünülebilir. Fakat konuya ilişkin bir yayına rastlayamadık. Diğer yandan hücre PG düzeylerinin azalmasının neoplazik transformasyonla ilgisi de araştırmaya açık konulardandır.

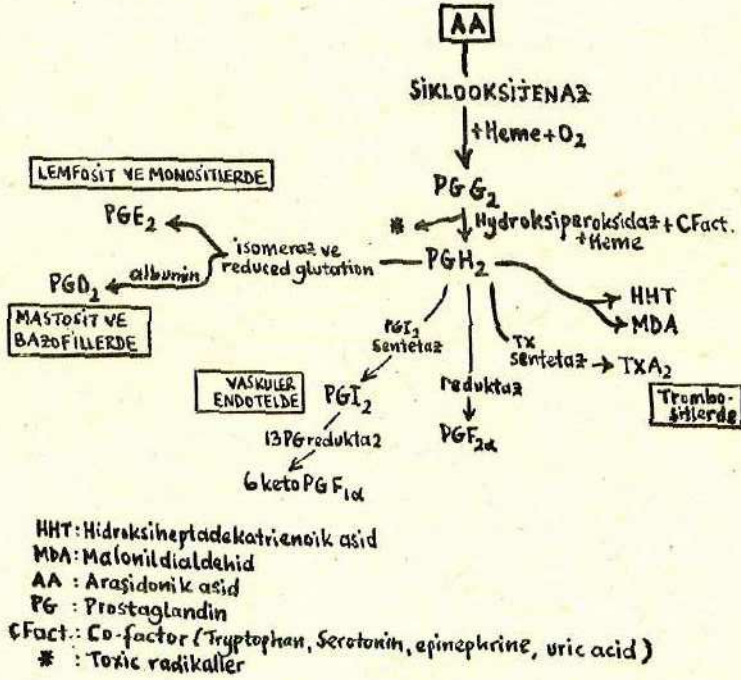
II.) İmmun sistem-PG ilgisi nedir? PG'lerin sentezi arasıdonik aside (AA) siklooksijenaz veya lipooksijenazın etkimesiyle olur. İlk enzimin kullanılmasıyla oluşan PG'ler ve yıkılım ürünleri organizma-

da yaygın olarak az yada çok her dokuda-eritrositler dışında- sentezlenebilirler. Oysa lipooksijenaz yolu ürünleri yalnızca trombosit ve lökositlere özgü olarak bilinirler. Ayrıca bazı immun sistem hücreleri bazı AA ürünlerini diğer hücelere göre daha fazla sentezler (Şekil 1 ve 2)



Şekil 1

Bu şekilde sentezlenen PG'lerin etkileri fizyolojik yoğunluklarından (10^{-8} M) daha yüksek konsantrasyonlarda (10^{-6} ya da 10^{-4} M) saptanmıştır (Tablo - IV). Fakat Plescia ve Webb tarafından fizyolojik Tablo IV : Araşidonic asid ürünlerinin hipersensitivite, inflamatuvar reaksiyonlar ve diğer geçerlilikleri de kanıtlanmıştır. Etki dereceleri pratik açıdan önemli düzeyde olmadığı için Tablo - IV e dahil edilmeyen LTA₄ ve LTE₄ ün de diğer LT lere benzer etkileri vardır. Yine tabloda yer almayan hidroksieikosotetrenoik asid (HETE) ler daha az potent olarak LT benzeri etkileri yanı sıra : (a) Polimorfonuklear lökositlerin (PMNL) kemotaksi yeteneğini arttırmırlar. Bu olayda etkinlik sırası : 5HETE > 8HETE > 11HETE = 12HETE > 15HETE'dir. (b) PMNL'DE heksoz alımını,



Şekil 2

kalsiyum, girişini, C₃b algıç sayısını, IgG-Fc algıç sayısını artırırılar. Konuyu humoral bağışıklık açısından ele aldığımızda PG'lerin bu açıdan hücresel bağışıklıktaki etkinliklerine sahip olmadıklarını ve humoral bağışıklığı tek başlarına baskılamadıklarını söyleyebiliriz. Bilgilerimize göre PG'lerin enkogenesisteki rolleri yarattıkları bağışık denetim bozukluklarıyla ilgilidir. Lipooksijenaz yolu ürünlerinin sentezlenmeleri bozulunca: (a) özellikle LTB₄ (PMNL ve makrofajlar için en kuvvetli lipid kemoatoksik faktördür) eksikliklerinde kemotaksi olayı yavaşlar. Sonuçta neoplazik hücrelerin erkenden saldırıya uğrayıp yokedilme şansları azalır. (b) LTB₄ ve özellikle 5HETE azalması C₃b algıç sayısını artırıcı faktörlerin azalması demektir. Sonuçta C'DCC bozukluğu olur. (c) Yine LTB₄ ve HETE eksikliklerine bağlı olarak K-T hücresinde IgG-Fc algıçlarında yetersizlik oluşabilir. Benzeri algıçlar B-lemfosit yüzeyinde de bulunduğu ve Ab yapımı için tanıma işlevi gördüğüne göre TARA'ya karşı kuvvetli Ab oluşturma şansı azalır. Sonuçta C'DCC bozulur, oluşan zayıf Ab'ler immunolojik artırımı yol açabilirler.

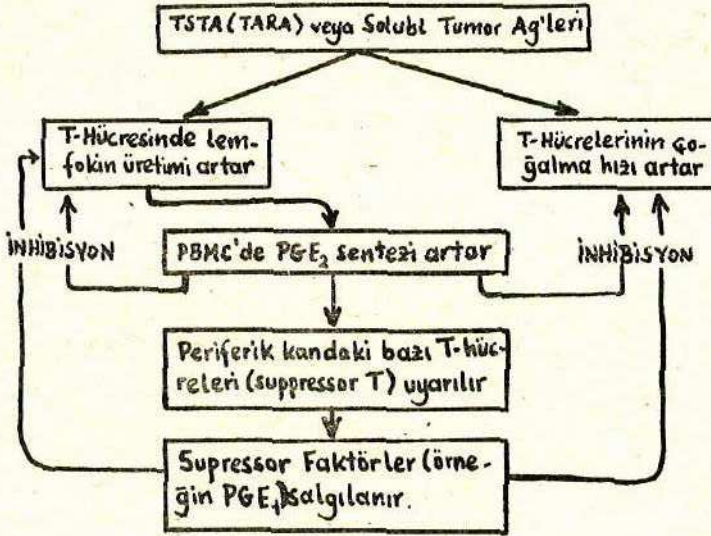
immün yanıtlardaki rolleri (+ lar «arttırır», - ler «baskılar» anlamında kullanılmıştır).

Madde	Bronş Etkisi	Kapiller Geçirgenliğe Etkisi	Mikrovasküler Tonusa Etkisi	Karsinogenesis ve Diğer Bakımlardan Önemli Roller	
				T-Hücreci çoğalması	(—)
PGE ₂	Dilatasyon	Arttırır	Azaltır	Makrofaj Göçü	(+)
				Kemokinezi	(+)
				Kemokinezi	(+)
PGD ₂	Daralma	Arttırır	Azaltır	Lizozomal enzim	(—)
	Dilatasyon veya Azaltır	Arttırır	Azaltır	Lizozomal enzim	(—)
PGI ₂				PMNL adherence'i	(—)
PGF _{α2}	Daralma	Azaltır	Arttırır	T-Hücreci çoğalması	(—)
		Arttırır		Trombosit agreg.	(+)
TXA ₂	Daralma		Arttırır	PMNL adherence'i	(+)
		Azaltır			
LTB ₄	Daralma	—	Azaltır	PMNL için en potent kemotaksik lipid faktör, C ₃ b reseptörlerini (+), IgG-Fc resept. ni	(+)
LTC ₄	Daralma	Arttırır	Arttırır	SRS-A nın ana ögesi	
LTD ₄	Daralma			SRS-A nın ana ögesi	

Şu halde lipooksijenaz yolu ürünlerinin eksiklikleri bağışık dene-tim bozukluklarına yol açarak karsinogenesiste etkili olabilir. Siklo-sksijenaz yolu ürünlerinin sentez bozukluklarında genellikle PG mik-tarlarında bir artma veya oranlarında bir bozukluk söz konusudur :

(a) PGD₂, E₂ ve 12 kemokneyizi arttırır. Lökosit yönlenimsiz göçü şeklinde tanımlanan kemokinezi lökositlerin PG yoğunluğunun yük-sek olduğu bölgeden uzaklaşmaları şeklinde oluşur. Sonuçta hem hücresele, hem humoral komponentin tumore karşı başarısı azalır (b) PGD₂ ve 12 lizozomal enzim salınımını azaltırlar. Fagositoz bozulur. (c) T×A₂ PMNL'lerin, PGE₂ ise T-hücrelerinin adherensini arttırıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle lokal artışların yararlı yönde etkili olaca-ğı düşünülebilir. Ancak genel artışlar lökositlerin bölgeye daha fazla gelmesini engeller. Sonuçda fagositoz ve sitotoksiste bozulur. (d) PG₁₂ nin PMNL adherensini azaltıcı etkisinin sonuçları tam olarak bilinmemektedir. (e) PGF₂ alfa ve PGE₂ T-lemfosit çoğalmasını in

vitro ve in vivo olarak baskılar. Sonuç T-lemfosit yetersizliğidir. (f) PGE2 fazlalığı yukarıdaki etkileri yanı sıra : Makrofaj göçünü artırır sonuçta rejeksiyona makrofajların katkısı azalır. T- hücrelerinin lenfokin yapımı ve çoğalmalarını baskılar. Bu olayda iki mekanizma söz konusu edilmektedir (Bkz. Şekil - 3). Sonuçta; NK; KT ve HT hücresi etkinliklerinde azalmaya bağlı olarak hücrel sitotoksinite ve atılım olayları bozulur. Fakat bütün bu sonuçların tersine bazı yayınlara göre; Yerel PG E fazlalığı neoplazik hücrelerini çoğalmalarını frenlemektedir. Örneğin B-16 tipi malign melanomlarda intratumoral PG E enjeksiyonları sonrasında büyüme hızının % 60 azaldığı bildirilmiştir.



Şekil 3

III.) PG salgılayan tumorlerdeki durum nasıldır? Bazı neoplazik hücrelerin PG salgıladığı öteden beri bilinmektedir. Belki de bu hücreler çoğalabilmelerini bu özelliklerine borçludurlar. Bu tumorlerden bazıları : Akciğerin yassı hücreli karsinomu, meme karsinomu, renal cell karsinoma, mesane karsinomu, B-16 tipi malign melanom ve Hodgkin lenfomasıdır. PG E salgılayan tumorler çoğunluktadır. Örneğin yukarıdaki neoplazilerin ilk dördünde buna bağlı olarak PGE2 artışına bağlı olduğu kanıtlanmıştır. B-16 tipi malign melanom hücrelerinde PGE2 yerine PGD2 sentezlenir. PGD2 nin en önemli özelliği trombositlere olan antiagregan etkisidir. Oysa malign melanom hücrelerinin metataz yapabilmeleri için trombositlerin damar duvarın-

da agregasyonu gerekr. İşte bu neoplazi bu özelliği nedeniyle metaz-tasis şansına sahip değildir.

PG'ler, immun sistem ve neoplaziler üzerinde bu ana noktaların dışında çok detaylı araştırmalar yapılmaktadır. Çoğu zaman, PG ler üzerindeki bilgiler birkaç ayda değişebilen kesinleşmemiş bilgiler ol-duğu gibi çelişkili bilgiler de çoktur. Bu nedenle bunların değerlendirilerek uygulamaya sokulabilmesi de en az elde edilmeleri kadar önemli-dir. Bu bilgilerin ışığında onkolojiye 2 önemli sağaltma yöntemi girmiş-tir : İmmunoterapi ve PGSI adjuvant terapisi. İkisinde de hernekadar ümitlendirici sonuçlar varsa da bu bilgiler göz önüne alınarak, has-tanın yöntemlere bağlı bir immun yetmezliğe düşmemesi için, son de-rece hassas davranmalı ve bu konuların ilgiç araştırma konuları ol-duğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1 - Avery GB : Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, 1975, I.B. Lippincott Co, sayfa : 521.
- 2 - Berkow R. : The Merck Manual of Diagnosis and therapy, 13. bası, 1977, sayfa : 251.
- 3 - Caldwell J.L. : Basic and Clinical Immunology, 4. bası 1982, Lange Medical Publications, sayfa : 296.
- 4 - Good R.A. : Immunodeficiency and Malignancy, Host Environment Interacti-
ons in the Etiology of Cancer in Man, 1973, WHO, IARC Scientific publications
No. 7, sayfa : 265.
- 5 - Gülmezoğlu E. : Tümör immunolojisi, Kanseri, Türk Kanseri Araştırma ve Sa-
vaş Kurumu İlmi Organı, Cilt : 6, sayı : 1-2, 1976, Sayfa : 1.
- 6 - Martin D.W. : Harper'ss Review of Biochemistry, 18. bası, 1981, Lange Medical
Publications, sayfa : 212.
- 7 - Meyers F.H. : Review of Medical Pharmacology, 7. bası, 1980, Lange Medical
Publications, Sayfa : 133.
- 8 - Özkan A. Ulvi : Tümörler, 1980, A.Ü. Tıp Fak. Yayını, sayı : 398, sayfa : 2.
- 9 - Payzın S. : Bağışıklık bilimi : İmmunoloji ve Bağışıklık Hastalıkları El Kitabı,
1974, sayfa : 180.

- 10 - Robertson R.P. : Prostaglandins in Health and Disease, The Medical Clinics of North America Vol. 65, No. 4 Temmuz 1981.
- 11 - Sipahioğlu H. : Medikal Onkolojide Tedavi Prensipleri ve Protokoller, 1981, Öztekin Matbaası, Sayfa : 16.
- 12 - Schwartz S. : Principles of Surgery, 3. bası, 1979, Mc Graw-Hill Co, sayfa : 325.
- 13 - Thorn : Harrison's Principles of Internal Medicine, 8. bası, 1977, MC Graw-Hill Co, sayfa : 1731.
- 14 - Uysal S. : Cerrahi Ders Kitabı, 1981, A.Ü. Tıp Fak. Yayını, Sayı : 422 Sayfa : 139.
- 15 - Vaughan V.C. : Nelson Textbook of Pediatrics, 10. bası, 1975, W.B. Saunders Co, Sayfa : 474.