

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. Tümörle 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 İmmünotoliz İmmünodiffuzyon	Burkitt lenfoması Malign melanom Lösemiler Osteosarkom Nöroblastom Gastrointestinal yol Ça'ları
Hücresel Yanıt	Lmfosit Mediated (-aracılı) sitotoksisite Lmfosit Blastoge- nez Testi Göç İnhibisyonu Testi DNCB Deri Testi	Burkitt lenfoması Malign melanom Lösemiler Osteosarkom Nöroblastom Colon Ca'ları Meme Ca'ları Mesane Ca'ları Renal Ca'ları Akciğer Ca'ları

(Tablo-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 dolaşkan antijenler ve fetal yaşamda buldukları 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 Kolanjiokarsinom	Hepar
Fetal Sulfoglikoprotein	Gastrik Ca	GIT
Leukemia Associated Ag	Lösemi ve Hodgkin	Serum ve çeşitli dokular

kojenik DNA viruslarına bağlı neoplazilerde nukleus 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 oluşturamamalarıyla ilgili olarak Thomas, bu hücrelerin lenfoid dokularca hemen yokedildiklerini 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 hücresel hem de humoral yanıtın rol oynadığı gösterilmiştir. Neoplaziye karşı immün yanıt erken dönemde büyük olasılıkla, B-lenfositlerinin salgıladığı «antitumor antikolar (Ab)» yoluyla humoral (Tablo - 3)

Tablo III : Antitumor antikolar (Ab)

ADI	ÖZELLİĞİ	YAPISI
CYTOTOXIC Ab	Kompleman Bağlayıcı Antikordur	IgG veya IgM
ENHANCING Ab	Blokant antikordur	IgG
ARMING FACTORS	Antikor Bağımlı Hücresel Sitotoksitede Rol Alır	Ab veya Ab + Ag
UNBLOCKING FACTORS	Post-operatif izlemede 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 yanısıra 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-

nogenesisiste hücreyel immun yanıt daha önemli görülmektedir. Bu düşünce üç temele dayanır : (a) Neoplaziye özgül immunité Ab'lere göre lenfositlerle daha kolay aktarılabilir, (b) Neoplazik hücreleri öldüren makrofaj ve lenfositler in vitro deneylerle gösterilmiştir, (c) Neoplazili hastalarda hücreyel immunitéde 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 deği haline gelen lenfosit sitotoksik bir olayla (örneğin lenfotoksin salgılayarak) hücre zar bütünlüğünü bozmak yoluyla neoplazik hücrenin ölümüne yol açar. Bu olay «Ab bağımlı hücreyel sitotoksité (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 sitotoksitede (C'DC^c) rol oynarlar. H-T hücreleri makrofajların aktive edilışinde 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 sstem in neoplazma karşı tepkisini engeleyebilecek bir durum bulunmamalıdır. Görüldüğü gibi neoplazilerle immun sistem sıkı bir ilişki içindedir. O halde karsinogenesis etyolojisine yöneldiğimizde immun surveillance'da bir yetersizlik düşünölmelidir. Bu yetersizliğin başlıca nedenleri : (a) Yetersiz antijenite, (b) Antijenik modulasyon, (c) İmmunolojik indifference, (d) İmmunosupresyon ve immun 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 immun rejeksiyon olabilmesi için iş işten geçmiş olur. Ya da zayıf neoplazik antijenlerle

düşük dozda uzun süre karşı karşıya kalan immün sistem bunlara karşı tolerans gelişir (LDIT). Antijenik modülasyon bazı neoplazilerin (Örneğin akciğer karsinomları) metazıtaz yaptıklarında antijenik özelliklerini kaybetmeleriyle ilgili çok önemli bir terimdir. İmmün indifferens 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 immün yanıtta kurtulabilmekte ve rejeksiyona karşı neoplazi gelişimini sürdürmektedir. İmmün sistemin olgunlaşmasını tamamlamadığı intrauterin yaşam (Özellikle 12. haftaya kadar olan dönemde) ve neonatal devrede neoplazi Ag'leriyle karşılaşan immün sistemde neoplaziye karşı bir immün tolerans gelişebilir. Bu durumda ileriki yaşamda aynı antijenik karakterde bir neoplazi geliştiğinde immün sistem buna yanıtız kalacaktır.

Diğer yandan konjenital immün 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 yetmezliđiyle birlikte olanlar
 - b) B-hücresi yetmezliđi 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) İmmün denetim yetersizliği ve (2) Onkojenik virüslere karşı tepkinin yetersizliğine bağlanmaktadır. PG salgılayan bazı neoplazilerde T-lemfosit yüze-yindeki Ig Gx -Fc alğıçlarında belirgin bir azalma ve sitotoksik tepkilerde yetersizlik saptanmıştır. Buna en güzel örnek Hodgkin lemfomasındaki PG E2 artışına bağlı, T-lemfosit yetmezlikleridir B-lemfosit yetmezliğiyle birlikte olan neoplazilerde B-lemfositleri genellikle «anti-anti-tumor Ab» salgırlar. 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

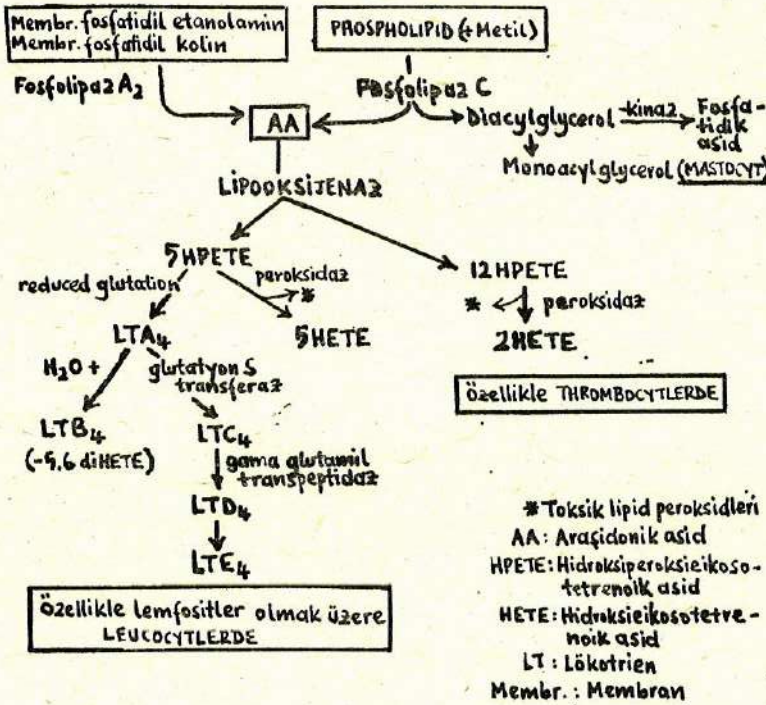
b) İmmun kompleksler olarak sınıflandırılabilir. Humoral faktörler açısından asıl önemli olan immunolojik arttırım (-enhancement) ise kısaca; Hücresel lizise yol açmayan Ab'lerin hücresel bağışıklığı engelleyerek neoplazi oluşma sıklığını arttırması veya zaten varolan neoplazinin gelişimini hızlandırmasıdır. Bu olayda rol alan Ab'ler : (a) Hücresel lizis yapacak kadar kuvvetli değildirler, (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 karsinogenesisisteki 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 özellikleri 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 konulardır.

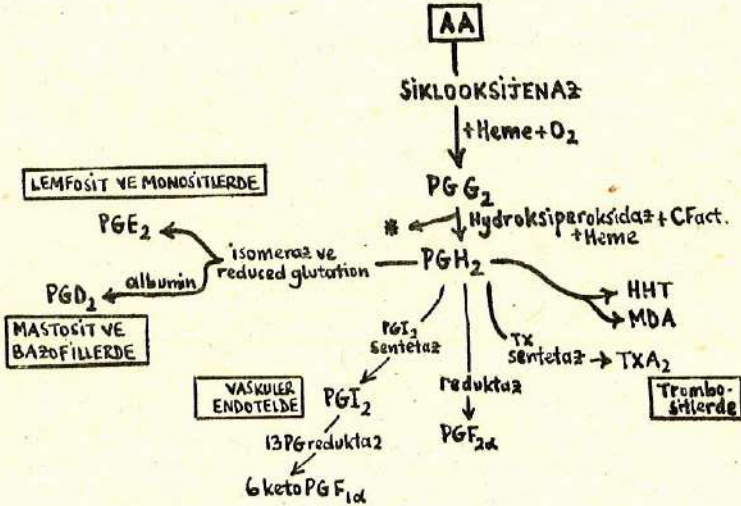
II.) İmmun sistem-PG ilgisi nedir? PG'lerin sentezi araşidonik aside (AA) siklooksijenaz veya lipooksijenazın etkimesiyle olur. İlk enzimin kullanılmasıyla oluşan PG'ler ve yıkılım ürünleri organizma-

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 hücrelere göre daha fazla sentezler (Şekil 1 ve 2)



Şekil 1

Bu şekilde sentezlenen PG'lerin etkileri fizyolojik yoğunluklarından (10^{-5} M) daha yüksek konsantrasyonlarda (10^{-6} ya da 10^{-4} M) saptanmıştır (Tablo - IV). Fakat Plescia ve Webb tarafından fizyolojik Tablo IV : Araşidonik 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 hidroksieykosotetrenoik asid (HETE) ler daha az potent olarak LT benzeri etkileri yanısıra : (a) Polimorfonuklear lökositlerin (PMNL) kemotaksi yeteneğini arttırmırlar. Bu olayda etkinlik sırası : 5HETE > 8 HETE > 11HETE = 12HETE > 15HETE'dir. (b) PMNL'DE heksoz alımını,



- HHT: Hidroksiheptadekatrienik asid
 MDA: Malonildialdehid
 AA : Araşidonik asid
 PG : Prostaglandin
 CFact.: Co-factor (Tryptophan, Serotonin, epinephrine, uric acid)
 * : Toxic radikaller

Şekil 2

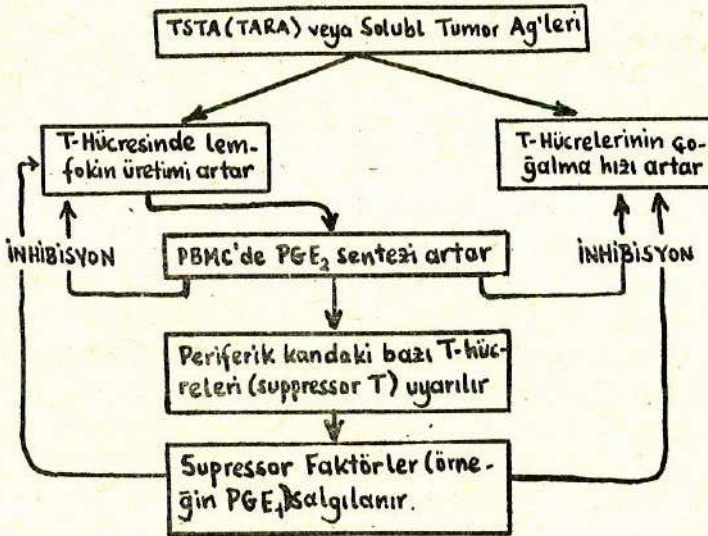
kalsiyum, girişini, C₃b algıç sayısını, IgG-Fc algıç sayısını artırırılar. Konuyu humoral bağışıklık açısından ele aldığımızda PG'lerin bu açıdan hücrel bağışıklıktaki etkinliklerine sahip olmadıklarını ve humoral bağışıklığı tek başlarına baskılamadıklarını söyleyebiliriz. Bilgilerimize göre PG'lerin enkogenesisdeki rolleri yarattıkları bağışık denetim bozukluklarıyla ilgilidir. Lipooksijenaz yolu ürünlerinin sentezlenmeleri bozulunca : (a) özellikle LTB₄ (PMNL ve makrofajlar için en kuvvetli lipid kemotaksik faktördür) eksikliklerinde kemotaksi olayı yavaşlar. Sonuçta neoplazik hücrelerin erkenden saldırıya uğrayıp yok edilme 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 artırıma yol açabilirler.

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

Madde	Bronş Etkisi	Kapiller Geçirgenliğe Etkisi	Mikrovasküler Toksik Etkisi	Karsinogenesis ve Diğer Bakımlardan Önemli Roller	
				T-Hücresi 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	Arttırır	T-Hücresi çoğalması	(-)
TXA ₂	Daralma		Arttırır	Trombosit agreg.	(+)
		Azaltır		PMNL adherence'i	(+)
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 denetim bozukluklarına yol açarak karsinogenezde etkili olabilir. Sikloksijenaz yolu ürünlerinin sentez bozukluklarında genellikle PG miktarlarında bir artma veya oranlarında bir bozukluk söz konusudur : (a) PGD₂, E₂ ve I₂ kemokinezi arttırır. Lökosit yönlensiz göçü şeklinde tanımlanan kemokinezi lökositlerin PG yoğunluğunun yüksek olduğu bölgeden uzaklaşmaları şeklinde oluşur. Sonuçta hem hücresele, hem humoral komponentin tumore karşı başarısı azalır (b) PGD₂ ve I₂ lizozomal enzim salınımını azaltırlar. Fagositoz bozulur. (c) TxA₂ PMNL'lerin, PGE₂ ise T-hücrelerinin adherensini arttırıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle lokal artışların yararlı yönde etkili olacağı düşünülebilir. Ancak genel artışlar lökositlerin bölgeye daha fazla gelmesini engeller. Sonuçta fagositoz ve sitotoksikite bozulur. (d) PGI₂ 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 yanısıra : 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 sitotoksisite 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 hücresinde PGE2 yerine PGD2 sentezlenir. PGD2 nin en önemli özelliği trombositlere olan antiagregan etkisidir. Oysa malign melanom hücrelerinin metaztaz yapabilmeleri için trombositlerin damar duvarın-

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

PG'ler, immün 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 girmiştir : İmmunoterapi ve PGSI adjuvant terapisi. İkisinde de hernekadar ümitlendirici sonuçlar varsa da bu bilgiler göz önüne alınarak, has-tanın yöntemlere bağlı bir immün 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. : İmmunodeficiency and Malignancy, Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man, 1973, WHO, IARC Scientific publications No. 7, sayfa : 265.
- 5 - Gülmezoğlu E. : Tümör immunolojisi, Kanser, Türk Kanser Araştırma ve Sa-vaş Kurumu İlmî 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 - Sipahiođlu 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.