

Larenks Kanserinin İmmünogenetik Orijini

Özlem DALGIÇ¹, Gökay BOZKURT², Nuran EKİCİ¹, Çetin ALGÜNEŞ³

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı MHC gen bölgesinde yer alan HLA-A,B,C ve HLA-DR allellerinin tespit edilmesi ve larenks kanserindeki immunogenetik orijinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: HLA-ABC antijenlerinin tespit edilmesinde, Terasaki mikrolenfosit toksisite tayini metodu ve HLA-DR antijenlerinin tespit edilmesinde magnetic beadler kullanılmıştır.

Bulgular: Larenks kanseri ile HLA-A19, HLA-B44, HLA-DR12, HLA-DR52 ve HLA-DQ2 antijenleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.05$).

Sonuç: Bir çok hastalık ve özellikle kanser türlerinin (mide kanseri, kolorektal kanser, bazı baş ve boyun tümörleri v.b) etyopatogenezinde HLA antijenlerinin etkin bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Larenks kanserinde de HLA antijenlerinin risk faktörü olarak rol oynayabileceklerini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Larenks kanseri, MHC (major doku uyumu kompleksi), HLA (insan lökosit antijenleri).

SUMMARY

THE IMMUNOGENETIC ORIGIN OF LARYNX CANCER

Purpose: The aim of our study is to determine HLA-A,B,C and HLA-DR alleles which are located in region of MHC genes and to investigate the immunogenetic origin in larynx cancer.

Material and Method: In determining HLA-ABC antigens Terasaki microlymphocyte toxicity method and in determining HLA-DR antigens magnetic beads are used.

Findings: We found that there is a meaningful correlation between larynx cancer and HLA-A19, HLA-B44, HLA-DR12, HLA-DR52 and HLA-DQ2 antigens ($P < 0.05$).

Result: It is put forward that HLA antigens play an important role in etiopathogenesis of many disease and some types of cancers (gastric, colorectal and some head and neck tumors, etc.). We thought that HLA antigens play an effective role as a risk factor in larynx cancer.

Keywords: Larynx cancer, MHC (Major histocompatibility complex), HLA (Human Leukocyte antigens)

GİRİŞ

Etiopatogenezi bilinen kanserler, tüm kanser tiplerinin ancak üçte birini teşkil etmektedir. Çoğu kanser türünde genetik bir alt yapının çevreyle etkileşimi söz konusudur. Bu nedenle maliniteleri multifaktöryel kalıtım paternli hastalıklar veya sporadik mutasyonlar olarak düşünebiliriz. Her geçen gün çeşitli tip kanser türlerinde hem genetik faktörler hem de çevresel faktörler hakkında, daha fazla bilgiye sahip olunmaktadır(1,2). Hemen hemen tüm kanser tiplerinde neden olan etyopato genetik mekanizmanın sonucu, hücre çoğalmasındaki kontrolün kaybolmasıdır. Biz biliyoruz ki çoğalma ya da büyüme, genlerin kontrolü altında olduğuna göre genetik faktörler de tüm kanser türlerinde ortak etiopatogenetik orjindir şeklinde bir genelleme yapılabilir. Bununla beraber bazı kanser türlerinde birincil faktör olarak herhangi bir gendeki anormal değişim sorumlu tutulurken, bazılarında ise çevresel faktörler sorumlu tutulmakta ve dolayısıyla kontrolsüz hücre çoğalması sekonder faktör durumunu almaktadır. Kanser türlerinin ya kalımsal olarak aktarılan ya da sporadik olarak ortaya çıkan somatik

hücrelerdeki mutasyon ya da mutasyonlar sonucu oluştuğu ve mutasyonların da bir seri genin ekspresyonunu değiştirerek maliniteye neden olduğu bugün için bilinen bir gerçektir(3).

Larenks kanserleri tüm kanser tiplerinin %2-3'ünü oluşturur. Baş ve boyun kanserleri arasında en sık olarak görülen kanser türüdür(%18-20). Amerika'da 100.000'de 3-4 kişinin larenks kanseri olduğu saptanmıştır ve Amerika'da görülme sıklığının %4 oranında arttığı bildirilmiştir. Hindistan dolaylarında batı ülkelerine göre görülme sıklığı 1 kat fazladır. Zencilerde ise larenks kanseri oldukça nadir olarak görülmektedir(4,5). Larenks kanseri bazen karşımıza bir meslek hastalığı olarak çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar tozlu ortamda çalışanlarda larenks kanseri riskinin arttığını göstermiş ve genel popülasyona göre yaklaşık olarak 2 kez daha siktir. Asbestoz soluyanlarda, sıcak ve soğuk metalde çalışanlarda, dokuma sanayinde ve tozlu ortamda çalışanlarda larenks kanseri olgusuna oldukça sık rastlanmaktadır. Coggan, kimyasal ve sanayi ürünlerinin larenks kanser riskini 2 kat arttırdığını bulmuştur (5-7).

¹: Araş.Gör. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D

²: Yrd.Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D

³: Prof.Dr.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D

Larenks boynun ortasında, sindirim ve solunum yollarının birleştiği epiglottisin bulunduğu bölgede anatomik olarak lokalize olmuş bir yapıdır. Ligamentler ve membranlar ile çevre dokularla bulunduğu bölgeye oldukça stabil olarak bağlanmıştır. Histolojik yapı olarak ise kıkırdak iskeletten oluşmuştur. 3. ve 6. vertebraların önünde yer alır, mukoza ile döşelidir(7,8).

Pübertede erkek larenksinin boyutunda testosteron hormonunun etkisiyle büyüme görülür. Erişkinde larenksin ortalama boyutları kadınlarda ve erkeklerde farklılık göstermektedir. Erkeklerde yaklaşık olarak uzunluk: 44 mm, genişlik: 43 mm; kadınlarda yaklaşık olarak uzunluk: 36 mm, genişlik: 41 mm'dir(5-7).

Larenks kanseri ile ilgili bilgilere oldukça eski zamanlarda bile rastlanmaktadır. Hastalığın klinik belirti ve tanımı ile ilgili ilk yayınlar Aretaeus (M.S. 100) ve Galene (M.S. 200) den sonra; 1668'de Boerhave, 1732'de Morgagni, 1883'de Albers, 1836'da Bellocq ve Trousseau tarafından yapılmıştır (6,7).

İlk olarak da Boerhave'in 1668'de "Concerous Angina" adı ile yayınladığı olgu bilimsel literatüre giren ilk larenks kanseri olgusu kabul edilmektedir. Morgagni'nin ise otopside saptadığı iki larenks kanseri ise otopside belirlenen ilk olgular olarak kabul edilmektedir. Larenksin ilk olarak çıplak gözle görülmesi, İspanyol asıllı bir müzik öğretmeni olan Manuel Gracia tarafından yapılan bir aletle başarılmıştır. Daha sonra bu alet Czermak ve Türk tarafından geliştirilerek güneş ışığı yerine yapay ışıktan da yararlanması sağlanmıştır(6).

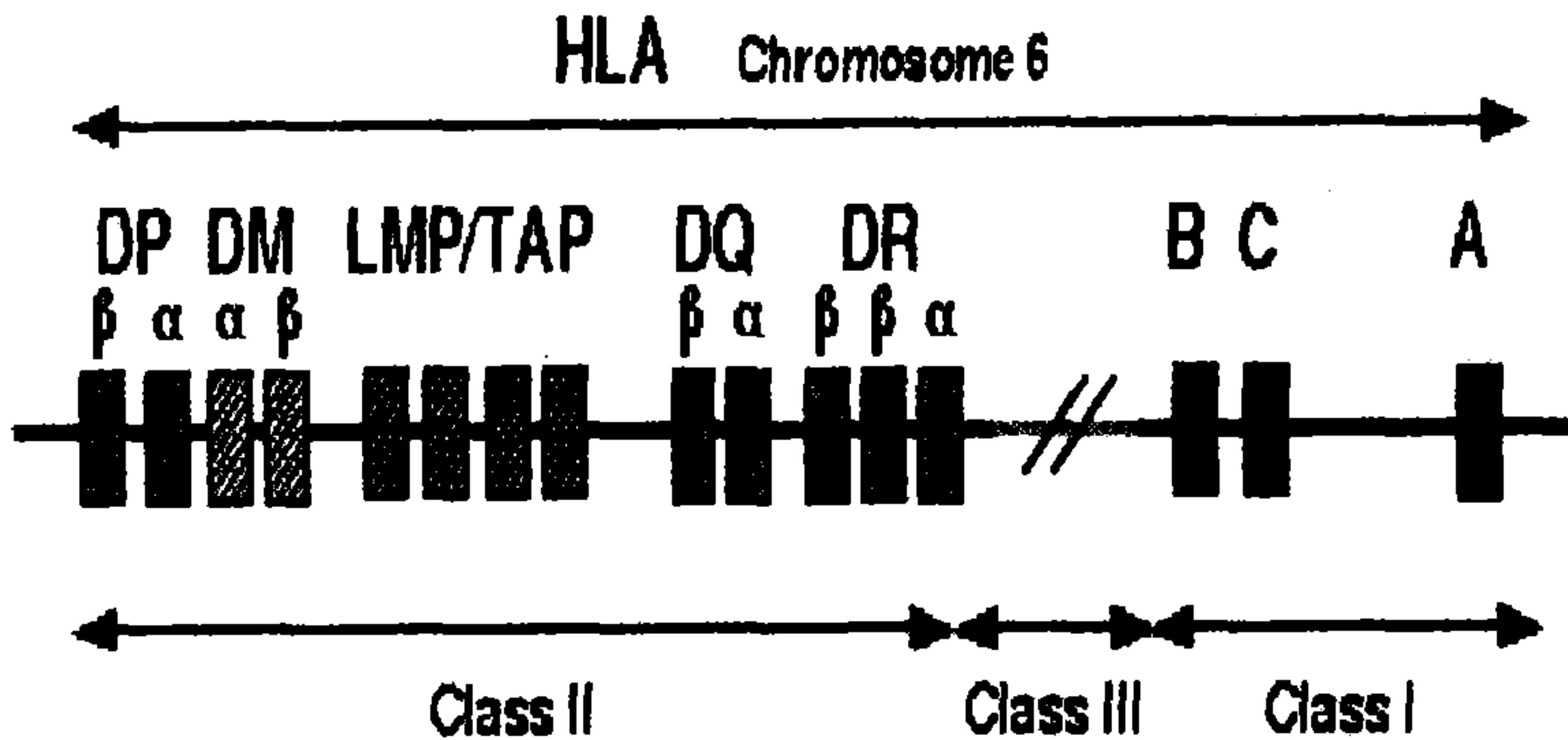
Üst solunum yolları çok sayıda karsinojenik ajanla doğrudan temas halindedir (buhar, duman, toz, v.s.). Hem tütünün hem de alkolün, baş ve boyun kanserlerinden olan ağız

boşluğu, farenks ve larenks kanserlerinde risk faktörü olduğu belirlenmiştir(8).

Larenks kanserinin temel nedenlerinden biri olarak, sigara ve alkol tüketimi düşünülmektedir. Bireylerin larenks kanserine yakalanmasına sebep olan genetik risk faktörleri tam olarak belirlenememiştir (9). Tümör gelişiminde immün denetimin önemini gösteren bazı bilgiler bulunmaktadır. Buna örnek verilecek olursa, çocuklukta ve yaşlılıkta sık sık karşılaşılan birçok malign tümörün, bu yaş dönemlerinde immün sistemin tam olarak görevini yerine getirememesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Konak ve tümör arasındaki immünolojik ilişkinin açığa çıkarılması, bulguları ve risk gruplarının belirlenmesi, kanserin tanısı ve tedavisi için kullanılması, tümör immünolojisi çalışmalarının genel amacıdır (10).

Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC), insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunmaktadır. İmmün tanımadan sorumlu molekülleri kodlayan gen bölgesidir(11). MHC üzerinde üç gen bölgesi bulunmaktadır, bunlar; MHC sınıf I, MHC sınıf II, MHC sınıf III gen bölgeleridir(Şekil.1). MHC insanlarda HLA kompleksi olarak, farede ise H-2 kompleksi olarak tanımlanmaktadır. Diğer memeli ve amfibi türlerinde de MHC vardır(12,13). HLA antijenleri, olgun eritrositler dışında hemen tüm doku ve organ hücrelerinde bulunmaktadır. İlk kez lökositlerde gösterildiğinden bu antijenler "Human leukocyte antigen" veya kısaca HLA antijenleri olarak tanımlanmıştır(14). Hücre membranlarına intrasitoplazmik olarak bağlı olan HLA antijenleri glikoprotein yapısındadırlar ve lenfosit hücrelerinin plazma membranında çok miktarda bulunmaktadır (10,13,14).

Şekil.1 MHC Gen Bölgesinde HLA Allellerinin Yerleşimi



HLA antijenleri, immün sistemde hücreler arası tanıma olaylarında rol oynamaktadırlar, T hücre tanınmasında sınırlayıcı elemanlar olarak bilinmektedirler. Bu yüzden, bu moleküllerin ekspresyonunun onkogeniteden sorumlu faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Sınıf I antijenleri, β_2 mikroglobulin ile non-kovalent bağlı polimorfik ağır bir zincirden oluşmaktadırlar. MHC sınıf I ve sınıf II antijenleri, tümör antijenleri olarak rol oynayan peptidler de dahil olmak üzere immün sisteme peptid sunumundan sorumludurlar (15). Göğüs, deri, mide ve larenks kanserlerinde yapılan bazı çalışmalar sonucunda bu tümörlerde HLA ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Virüsler ve diğer mikrobiyal veya mikrobiyal olmayan yabancı ajanlar belli, HLA fenotiplerine sahip bireylerde hastalıklara neden olabilmektedir(16).

TNF (tumor nekrozis faktör). MHC gen bölgesinde sınıf III HLA molekülleri arasında bulunmaktadır. TNF, sınıf I ve sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır. Tümör hücreleri üzerinde direk bir sitotoksik etki gösteren TNF'nin otoimmün hastalıklar ve çeşitli kanser türleri ile ilişkisi gösterilmiştir(10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde Kulak Burun Boğaz servisinde yatmakta olan larenks kanserli 50 hasta üzerinde çalışılmıştır. Bu hastaların 39'u total larenjektomi ve 11'i parsiyel larenjektomi

operasyonu geçirmişlerdir. Hasta grubunda yaş ortalaması, 56 ± 12 ve kontrol grubunda yaş ortalaması, 38 ± 17 olarak tespit edilmiştir.

HLA-ABC antijenlerinin tespit edilmesinde, Terasaki mikrolenfosit toksisite tayini metodu ve HLA-DR antijenlerinin tespit edilmesinde magnetic beadler kullanılmıştır. Çalışmamızda, lenfosit izolasyonu Ficoll kullanılarak yapılmış ve farklı HLA antijenlerine spesifik antikolar içeren hazır tiplendirme plakları (One Lambda) tercih edilmiştir. İzole edilen lenfositler plaklara ekildikten sonra sırasıyla, tavşan komplemanı, eosin ve formaldehid ile muamele edilmiştir. Bir gece $+4C$ 'de bekletildikten sonra faz kontrast mikroskopunda incelenerek değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Epidermoid larenks kanserli 50 hasta ile çalışılmış ve 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu kullanılmıştır. Veriler χ^2 (Ki-kare) Fisher's Exact testi, Yates χ^2 (Continuity correction) ve Tahmini Relative Risk istatistik yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

Larenks kanserli vakalarda HLA Antijenlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımında anlamlı bulunan antijenler Tablo.1'de belirtilmiştir. Larenks kanserli vakalarda HLA Antijenlerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı ile ilgili olarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo. 1. HLA-A Antijenlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

ANTİJENLER	HASTA (N=50)	%	KONTROL (N=50)	%	χ^2		R	%95 GÜVEN ARALIĞI
A1	10	20	5	10	1,25	0,26 ^c	2,25	0,70 - 7,14
A2	6	12	11	22	1,13	0,28 ^c	0,48	0,16 - 1,43
A3	7	14	12	24	1,04	0,30 ^c	0,51	0,18 - 1,44
A8	0	0	1	2		1,00 ^f	0,49	0,40 - 0,40
A9	9	18	11	22	0,06	0,80 ^c	0,77	0,29 - 2,08
A10	2	4	6	12		0,26 ^f	0,30	0,05 - 1,59
A11	9	18	4	8	1,41	0,23 ^c	2,52	0,72 - 8,81
A19	0	0	7	14		0,01 ^f	0,46	0,37 - 0,57
A23	2	4	4	8		0,67 ^f	0,47	0,08 - 2,74
A24	5	10	2	4		0,43 ^f	2,66	0,49 - 14,44
A25	1	2	3	6		0,61 ^f	0,32	0,03 - 3,18

A26	5	10	1	2		0,20 ^f	5,44	0,61 – 48,39
A28	5	10	3	6		0,71 ^f	1,74	0,39 - 7,71
A29	2	4	1	2		1,00 ^f	2,04	0,17 – 23,26
A30	2	4	1	2		1,00 ^f	2,04	0,17 – 23,26
A31	0	0	3	6		0,24 ^f	0,48	0,39 – 0,59
A32	3	6	2	4		1,00 ^f	1,53	0,24 - 9,58
A33	3	6	3	6		1,00 ^f	1,00	0,19 - 5,21
A35	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60
A36	2	4	0	0		0,49 ^f	0,49	0,40 – 0,59
A69	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60

c = Continuity Correction Testi kullanılmıştır.

f = Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

Tablo. II. HLA-B Antijenlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

ANTIJENLER	HASTA N=50	%	KONTR OL N=50	%	X ²	P	OR	%95 GÜVEN ARALIĞI
B5	8	16	10	20	0,06	0,79 ^c	0,76	0,27-2,12
B7	4	8	1	2		0,36 ^f	4,26	0,45-39,54
B8	4	8	6	12	0,11	0,73 ^c	0,63	0,16-2,41
B12	1	2	2	4		1,00 ^f	0,49	0,04-5,58
B13	5	10	4	8		1,00 ^f	1,27	0,32-5,06
B14	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60
B15	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60
B16	1	2	5	10		0,20 ^f	0,18	0,02-1,63
B17	2	4	2	4		1,00 ^f	1,00	0,13-7,39
B18	6	12	4	8	0,11	0,73 ^c	1,56	0,41-5,93
B21	1	2	4	8		0,36 ^f	0,23	0,02-2,17
B22	0	0	4	8		0,11 ^f	0,47	0,38 – 0,59
B27	2	4	4	8		0,67 ^f	0,47	0,08-2,74
B35	5	10	6	12	0,00	1,00 ^c	0,81	0,23-2,86
B37	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60
B38	0	0	2	4		0,49 ^f	0,49	0,40 – 0,59
B39	1	2	1	2		1,00 ^f	1,00	0,06-16,44
B41	2	4	0	0		0,67 ^f	0,47	0,08-2,47
B44	7	14	0	0		0,01^f	0,46	0,37 – 0,57
B45	2	4	0	0		0,49 ^f	0,49	0,40 – 0,59
B46	0	0	1	2		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60
B49	1	2	4	8		0,36 ^f	0,23	0,02-2,17
B51	4	8	7	14	0,40	0,52 ^c	0,53	0,14-1,95
B52	1	2	1	2		1,00 ^f	1,00	0,06-16,44
B53	1	2	1	2		1,00 ^f	1,00	0,06-16,44

B55	3	6	4	8		1,00 ^f	0,73	0,15-3,46
B56	0	0	3	6		0,24 ^f	0,48	0,39 - 0,59
B58	1	2	1	2		1,00 ^f	1,00	0,06-16,44
B60	3	6	2	4		1,00 ^f	1,53	0,24-9,58
B61	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 - 0,60
B62	2	4	1	2		1,00 ^f	2,04	0,17-23,26
B63	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 - 0,60
B77	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 - 0,60
BW6	18	36	18	36	0,00	1,00 ^c	1,00	0,44-2,26
BW4	14	28	20	40	1,11	0,29 ^c	0,58	0,25-1,34

c = Continuity Correction Testi kullanılmıştır.

f = Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

Tablo. III. HLA-C Antijenlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

ANTJENLER	HASTA N=50	%	KONTROL N=50	%	X ²	P	OR	%95 GÜVEN ARALIĞI
CW1	3	6	2	4		1,00 ^f	1,53	0,24 - 9,58
CW2	4	8	4	8		1,00 ^f	1,00	0,23 - 4,24
CW3	6	12	9	18	0,31	0,57 ^c	0,62	0,20 - 1,89
CW4	14	28	24	48	3,43	0,06 ^c	0,42	0,18 - 0,96
CW5	3	6	2	4		1,00 ^f	1,53	0,24 - 9,58
CW6	1	2	5	10		0,20 ^f	0,18	0,02 - 1,63
CW7	13	26	7	14	1,56	0,21 ^c	2,15	0,77 - 5,97
CW17	1	2	0			1,00 ^f	0,49	0,40 - 0,60

c = Continuity Correction Testi kullanılmıştır.

f = Fisher's Exact Testi kullanılmıştır

Tablo. IV. HLA-DR Antijenlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

ANTJENLER	HASTA N=50	%	KONTROL N=50	%	X ²	P	R	%95 GÜVEN ARALIĞI
DR1	3	6	7	14	1,00	0,31 ^c	0,39	0,09 - 1,61
DR2	5	10	1	2		0,20 ^b	5,44	0,61 - 43,39
DR3	9	18	11	22	0,06	0,80 ^c	0,77	0,29 - 2,08
DR4	7	14	9	18	0,07	0,78 ^c	0,74	0,25 - 2,17
DR5	11	22	11	22	0,00	1,00 ^c	1,00	0,38 - 2,57
DR6	5	10	9	18	0,74	0,38 ^c	0,50	0,15 - 1,63
DR7	6	12	5	10	0,00	1,00 ^c	1,22	0,34 - 4,31
DR8	2	4	4	8		0,67 ^b	0,47	0,08 - 2,74
DR9	1	2	5	10		0,20 ^b	0,18	0,02 - 1,63
DR10	2	4	2	4		1,00 ^f	1,00	0,13 - 7,39
DR11	5	10	8	16	0,35	0,55 ^c	0,58	0,17 - 1,92
DR12	7	14	0	0		0,01^f	0,46	0,37 - 0,57
DR13	1	2	5	10		0,20 ^b	0,18	0,02 - 1,63
DR14	7	14	4	8	0,40	0,52 ^c	1,87	0,51 - 6,84
DR15	6	12	1	2		0,11 ^b	6,68	0,77 - 57,69

DR16	1	2	0	0		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60
DR17	4	8	7	14	0,40	0,52 ^e	0,53	0,14 – 1,95
DR18	5	10	1	2		0,20 ^f	5,44	0,61 – 48,39
DR51	5	10	3	6		0,71 ^f	1,74	0,39 – 7,71
DR52	31	62	15	30	9,05	0,003^c	3,80	1,65 – 8,74
DR53	7	14	10	20	0,28	0,59 ^e	0,65	0,22 – 1,87

c = Continuity Correction Testi kullanılmıştır.

f = Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

Tablo. V. HLA-DQ Antijenlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı

ANTIJENLER	HASTA N=50	%	KONTROL N=50	%	X ²		R	%95 GÜVEN ARALIĞI
DQ1	1	2	4	8		0,36 ^f	0,23	0,02 – 2,17
DQ2	4	8	12	24	3,64	0,05^c	0,27	0,08 – 0,92
DQ3	3	6	3	6		1,00 ^f	1,00	0,19 – 5,21
DQ4	8	16	6	12	0,08	0,77 ^e	1,39	0,44 – 4,36
DQ5	8	16	6	12	0,08	0,77 ^e	1,39	0,44 – 4,36
DQ6	1	2	2	4		1,00 ^f	0,49	0,04 – 5,58
DQ7	8	16	6	12	0,08	0,77 ^e	1,39	0,44 – 4,36
DQ8	1	2	4	8		0,36 ^f	0,23	0,02 – 2,17
DQ9	0	0	1	2		1,00 ^f	0,49	0,40 – 0,60

c = Continuity Correction Testi kullanılmıştır.

f = Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

Tablo. VI. Larenks Kanseri Vakalarında Anlamlı Bulunan HLA Antijenleri

ANTIJENLER	HASTA (N=50)	%	KONTROL (N=50)	%	X ²	P	OR	%95 GÜVEN ARALIĞI
A19	0	0	7	14		0,01^f	0,46	0,37 – 0,57
B44	7	14	0	0		0,01^f	0,46	0,37 – 0,57
DR12	7	14	0	0		0,01^f	0,46	0,37 – 0,57
DR52	31	62	15	30	9,05	0,003^c	3,80	1,65 – 8,74
DQ2	4	8	12	24	3,64	0,05^e	0,27	0,08 – 0,92

c = Continuity Correction Testi kullanılmıştır.

f = Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

TARTIŞMA

HLA antijenleri ile larenks kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda iki tip değişim tanımlanmıştır: HLA sınıf I antijenlerinin kaybı ve HLA sınıf I benzeri anormal moleküllerin ekspresyonu. Bazı araştırmacılara göre HLA sınıf I antijenlerindeki bu değişimler tümör yayılımı ve metastazda çok önemli rol oynamaktadır.

İspanya'da yapılan bir çalışmada, kolorektal, mide ve larenks kanserlerinde HLA ekspresyonunun tamamen kaybolabildiği görülmüş ve larenks kanserlerinde HLA sınıf I

ekspresyonu ve differansiyasyon derecesi arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir (16).

HLA sınıf III molekülleri arasında MHC gen bölgesinde yerleşim gösteren TNF (tumor nekrozis faktör), sınıf I ve sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Tümör hücreleri üzerinde direk bir sitotoksik etki gösteren TNF'nin otoimmün hastalıklar ve çeşitli kanser türleri ile ilişkisi gösterilmiştir(10).

Baş ve boyun kanser riskini düzenleyen genler henüz tanımlanmamıştır, ancak glutathion-S-transferaz gen lokuslarındaki polimorfizmlerin

farenks ve larenks kanserlerine yakalanma riskini değiştirdiği gösterilmiştir (17). HLA sistemi TNF ile yakın ilişkilidir ve bu genlerin etkileşimleri bazı otoimmün hastalıklarda belirlenmiştir (10,15). Ayrıca kanser olguları da otoimmün hastalıklarla beraber daha sıklıkla bulunmaktadır. TNF gerek doğal, gerek özgül bağışıklıkta ve gerekse akut iltihap reaksiyonunun oluşumunda etkili bir maddedir. TNF'nin hücreyi etkileyebilmesi için TNF reseptörüne bağlanması gereklidir(13). TNF bölgesinde, larenks kanser riskini arttıran genetik koşullar, tütün ve benzeri

karsinojen maddelerin fazla alınmasıyla daha da etkili hale gelmektedirler. Ancak, kanser riskini düzenleyen genetik varyasyonların mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır(18). Bir çok hastalık ve özellikle kanser türlerinin (mide kanseri, kolorektal kanser, bazı baş ve boyun tümörleri v.b) etyopatogenezinde HLA antijenlerinin etkin bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Larenks kanserinde de HLA antijenlerinin risk faktörü olarak etkin bir rol oynayabileceği düşünülmektedir

KAYNAKLAR

1. Cooper GM :The Cell, A Molecular Approach. ASM Press Washington, DC, 1997;599-635.
2. Thompson MW, McInnes R, Willard HF.: Genetics in Medicine, W.B Saunders Company, Fifth edition, Philadelphia, Pennsylvania, USA 1991;365-381.
3. Başaran N :Tıbbi Genetik Ders Kitabı 6.baskı, HLA ve Major Doku Uygunluk Kompleksi, Kanser ve Genetik Eskişehir, 1996; 333-338,357-369.
4. Sherman CD Calman KC, Hossfeld DK: Klinik Onkoloji, Sağlık Bakanlığı Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Ortak Yayını, 1990;3-29.
5. Ömür M: Larenks Kanseri ve Boyun, Haseki Hastanesi Vakfı,1994 ;10-18.
6. Sözen N:Baş ve Boyun Kanseri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları Rektörlük No: 2664, Dekanlık No: 70, İstanbul, 1979;293-296 .
7. Karasalihoğlu AR: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 2.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1992,187-191 ve 204-206 .
8. İliçin G, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G: Temel İç Hastalıkları Cilt I. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1994;35-39.
9. Matthias C, Jahnke V, Fryer A, Strange R., Ollier W, Hajeer A: Influence of tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms on susceptibility to head and neck cancer. Acta Otolaryngology(Stockh) 1998; 118(2):248-258.
10. Badur S., İmmünoloji Ders Notları-3. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1998,15-35.
11. Bender K: The HLA System Medical Services Industry and Investment Ltd., Biotest Diagnostics 1991;19
12. Janis Kuby: Immunology , Freeman and Company 1992;510-516.
13. Gülmezoğlu E, Ergüven S., İmmünoloji . HLA Antijenlerin işleme girmesi, Ankara . 1994;29-40 ve 125-149.
14. Kılıçturgay, K: İmmünolojiye Giriş . Major Histokompatibilite Kompleksi,Uludağ Üniv. Tıp Fak. , Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi, 1994;33-39,72-83.
15. Esteban F, Concha A, Delgado M, Perez-Ayala M, Ruiz-Cabello F, Garrido F: Lack of MHC class I antigens and tumour aggressiveness of the squamous cell carcinoma of the larynx. Br J Cancer 1990;62(6):1047-1051.
16. Lopez-Nevot MA, Esteban F, Ferron A, Gutierrez J, Olivia MR, Romero C, Huelin C, Ruiz-Cabello F, Garrido F: HLA class I gene expression on human primary tumours and autologous metastases: demonstration of selective losses of HLA antigens on colorectal, gastric and laryngeal carcinomas.Br J Cancer .1989;59(2):221-226.
17. Matthias C, Bockmuhl U, Jahnke V: The glutathione S-transferase GSTP1 polymorphism: effects on susceptibility to oral/pharyngeal and laryngeal carcinomas. Pharmacogenetics. 1998;8(1):(247-252).
18. Rowley H: Molecular Biology Series. The molecular genetics of head and neck cancer. The Journal of Laryngology and Otology.1998;112:607-612.