T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARDA HLA DOKU GRUPLARI DAĞILIMININ ARAŞTIRILMASI

142361

Dr. Mehmet BİLİCİ

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nihat OKÇU

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2004

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET..... iv
SUMMARY..... v
GİRİŞ VE AMAÇ..... 1
GENEL BİLGİLER..... 3
MATERYAL VE METOD..... 20
BULGULAR..... 23
TARTIŞMA..... 31
SONUÇLAR..... 38
KAYNAKLAR..... 40
ONAY..... 47

ÖZET

MİDE KANSERLİ HASTALARDA HLA DOKU GRUPLARI DAĞILIMININ ARAŞTIRILMASI

Mide tümörleri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Özellikle bölgemizde diğer bölgelere göre 3-5 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir. Mide kanseri riskinde genetik polimorfizmin rolü, DNA teknolojisindeki ilerlemeler ve insan genomundaki yeni bilgiler sayesinde özellikle son birkaç yıldır artan bir ilgiye sahip olmuştur.

Bu çalışmada bölgemizdeki mide kanserli hastalarda, HLA klas I ve klas II antijenlerinin dağılımını incelemeyi amaçladık.

Çalışma sonucunda HLA-Cw5 antijeni mide kanserli hastalarda ($p=0.023$) HLA-DRB1*15 antijeni ise kontrol grubunda ($p=0.021$) anlamlı ölçüde yüksek bulundu.

Bundan çıkan sonuç; mide kanserli hastalarda HLA-Cw5 antijeninin mide kanseri riskini artırabileceği ve patogenezde rol oynayabileceğidir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, HLA antijenleri

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF THE DISTRIBUTION OF HLA TISSUE GROUP IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Gastric cancer is an important dissease which is seen densely all over the world and which threats public health. It is seen 3-5 times more frequently in our region than other regions.

The role of genetic polymorphisms in gastric cancer risk has been increasing in the last several years, propably because of advances in DNA analysis technologies and human genome knowledge.

This study aimed to investigate the relationship between class I and class II antigens in patients with gastric cancer in our region.

The study revealed that HLA-Cw5 antigen is found to be statistically significant in patients with gastric cancer (p=0.023) and HLA-DRB1*15 antigen in control group (p=0.021).

We concluded that HLA-Cw5 antigen in patients with gastric cancer may increase risk of gastric cancer and play a role in its pathogenesis.

Key Words: Gastric cancer, HLA antigens

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide tümörleri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Son yıllarda batı toplumlarında bu hastalığın hızında bir azalma gözlenmekle birlikte en çok ölüme neden olan kanserler sıralamasında ikinciliğini korumaya devam etmektedir (1).

Mide kanseri insidansı büyük ölçüde değişkendir. Amerika'da 100.000'de 9 iken Japonya'nın bazı yerlerinde 100.000'de 100'e ulaşır (2). Türkiye'de ise bronş kanserlerinin hemen ardından en sık görülen kanser türünü oluşturur (3).

Sağlık Bakanlığı'nın son verilerine göre mide kanseri Erzurum ve Van çevresinde erkeklerde en sık rastlanan kanser türü olup, kadınlarda ise ikinci sırayı almaktadır (4).

Epidemiyolojik incelemeler, mide kanseri riskinin düşük sosyoekonomiye sahip toplumlarda daha yaygın olduğunu göstermiştir (5). Kanser riski fazla olan bölgelerden oluşan göçlerin de yüksek mortaliteye etkisinin olduğu tahmin edilmektedir (6). Mide kanserinin insidansı ile göç arasındaki ilişkiler, genç yaştan itibaren bir etyolojik ajana maruz kalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (5,6). Etyolojide H. Pilori ve diyet gibi çevresel risk faktörlerinin yanında genetik etkileşimlerin de rolü olduğu bilinmektedir (7,8).

Bazı ailelerde mide kanserinin sık görülmesi, hastalığın genetik yönünü ortaya koymuştur. Ailevi kanser sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinom sendromlu olan aile bireylerinde mide kanserinin sıklığı fazladır. Ayrıca gastrik adenokarsinomlar kromozomal ve genetik anomaliler göstermektedir (9).

Kanser riskinde bireysel değişiklikler, normal populasyonun önemli bir kısmında mevcut olan farklı genlerin spesifik varyant alelleri ile ilişkilendirilmiştir. Pek çok gendeki polimorfizmler çevresel etkileşimin etkisini hafifletebilir (10). Gen - çevre etkileşimi, dünyanın değişik bölgelerinde gözlenen mide kanserinin farklı sıklığını açıklayabilir (11).

İmmün sistemin başlıca görevi, organizmayı yabancı moleküllere ve mikroorganizmalara karşı savunmada onları tanımak ve çeşitli mekanizmalarla cevap vermektir. Yabancı antijenlerin, kendine ait olan (self) antijenlerden ayırt edilmesi başlıca doku uygunluk antijenleri ile yani MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülleri ile yapılmaktadır. Bu MHC molekülleri yüksek derecede antijenik olduklarından transplantasyonda immün cevabı uyarabilir. Bu nedenle transplantasyon antijenleri olarak bilinirler ve transplantasyonda önemli görev yaparlar (12-15).

Hastalık-HLA ilişkisi ilk kez 1973 yılında ortaya atılmıştır. O tarihten itibaren 100'ün üzerinde hastalıkta belirli HLA molekülleri ile ilişki gösterilmiştir (12). HLA antijenlerinin hastalıklarla birlikte görülme sıklığı ırklara ve populasyonlara göre de değişiklik göstermektedir (16-20).

Araştırmalar, MHC veya HLA sisteminin kanser hastalarının hayatta kalma süresinde rol oynayabileceğini göstermiştir (21).

Bu çalışmada biz de bu noktadan hareketle kendi populasyonumuzda mide kanseri ile HLA ilişkisini araştırmayı amaçladık . Bölgemizdeki mide kanserli hastaların HLA doku tipi tayinlerini yaparak bu hastalardaki HLA dağılımını inceledik. HLA antijenlerinin mide kanseri oluşumunda ya da mide kanserinden korunmada rolünün olup olmadığını araştırdık.

Yine diğer etyolojik faktörlerle (iklim, yaşanan bölge, alkol, tütün, diyet farklılıkları, yaş, cinsiyet, kan grubu gibi), mide kanseri ve HLA grupları arasındaki ilişkiler incelendi.

GENEL BİLGİLER

Mide Kanseri

Mide tümörleri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Son yıllarda batı toplumlarında bu hastalığın hızında bir azalma gözlenmekle birlikte en çok ölüme neden olan kanserler sıralamasında ikinciliğini korumaya devam etmektedir (1).

Mide kanseri insidansı büyük ölçüde değişkendir. Amerika'da 100.000'de 9 iken, Japonya'nın bazı yerlerinde 100.000'de 100'e ulaşır (2). Dünyada görülen tüm kanserlerin %10''unu kapsar. Erkeklerde kadınlara göre 1.4-1.7 kez daha sık görülür (3). Batı Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralya mide kanserinin daha nadir görüldüğü ülkelerdir (22). Türkiye'de ise bronş kanserlerinin hemen ardından en sık görülen kanser türüdür (3,6). T.C. Sağlık Bakanlığı 1995 yılı istatistik verilerine göre ülkemiz genelinde insidans yüzbinde 4.4, 1997 yılında saptanan insidans ise yüzbinde 6.7'dir (23).

Sağlık Bakanlığı'nın son verilerine göre mide kanseri Erzurum ve yöresinde erkeklerde en sık rastlanan kanser türü olup, kadınlarda ise ikinci sırayı almaktadır (4). Yine yapılan demografik çalışmalarda, Erzurum ve Van bölgesinde mide kanseri sıklığının diğer bölgelerden 3-5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (24).

Epidemiyolojik incelemeler, mide kanseri riskinin düşük sosyoekonomik toplumlar arasında daha yaygın olduğunu göstermiştir (5,6,25). İlginç olarak yüksek riskli bölgelerden, düşük riskli bölgelere göç eden topluluklarda, ikinci jenerasyondan itibaren mide kanseri riskinin yerel populasyonun risk düzeyine düştüğü gözlenmiştir (1).

Etyoloji

Mide kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir. Bazı ilişkiler gösterilmiştir (Tablo-1), ancak mide kanseri gelişiminin iyi tanımlanmış çalışma örnekleri kesin olarak belirtilmiştir. Hastalık, çevresel ve genetik etkileşimleri içeren multifaktöryel, karmaşık özellik taşımaktadır (7).

Etyolojide suçlanan faktörler;

1- Diyet: Bu konuda yapılan çok kapsamlı çalışmalar olmasına rağmen şu andaki verilere göre bu faktörün kanser oluşumunda tek neden olmadığı anlaşılmıştır. Ancak genel bir görüş olarak karbonhidrat ve tuzun fazla kullanıldığı durumlarda artmış bir kanser sıklığı ile karşılaşıldığı bilinmektedir. Bu durum özellikle taze sebze ve C vitaminin alım eksikliği ile de birlikteyse kanser olasılığının artması söz konusudur. Yapılan birçok çalışmada mide kanseri riskinde artmış tuz ve karbonhidrat, azalmış sebze ve meyve tüketiminin rol oynadığı gösterilmiştir (3,26).

Doğu Anadolu'da üst gastrointestinal (Gİ) kanserli hastaların yaklaşık %90'ı sosyoekonomik düzeyin ve sağlıklı yaşam standartlarının düşük olduğu kırsal kesimde yaşamakta ve eğitim düzeyleri de belirgin düşük bulunmaktadır.

Özellikle kırsal kesimde yiyeceklerin tezek yakılarak kapalı tandır ortamında tütsülenerek pişirilmesi oldukça yaygındır ve üst Gİ kanserli hastaların %99'u bu şekilde beslenmektedir. (27). Öyle ki uzun süre yüksek ateşte yakılarak pişirilen etli besinlerin dumanla temas eden yüzeylerinde kanserojen polisiklik aromatik hidrokarbonlar'ın (PAH) önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (28).

Tuzlu besinler ile nitratlı bileşiklerin alınması ve bunların organizmada nitrit ve karsinojen nitrozaminlere dönüşme riski söz konusudur. Endemik mide kanserli bölgelerde hastaların tükrük salgılarında nitrat ve nitrit düzeyleri yüksek bulunmuştur . Yine diyetle yüksek oranda tuz alımının mide kanseri riskini 2 kat artırdığı bildirilmiştir (27).

Birkaç benzer kontrol çalışma vakasında, sigara içenlerde mide kanseri sıklığı riskinin 1.5-3 kat arttığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalarda belirgin bir doz-yanıt ilişkisi belirtilmemiştir. Bazı kontrollü vaka çalışmaları, artmış mide kanseri riskiyle alkol alımının pozitif ilişkisini desteklemesine rağmen, benzer çoğu çalışma mide kanseri riski ile alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi desteklememiştir (7).

Tablo- 1: Mide kanseri risk faktörleri

Mide Kanseri Risk Faktörleri

Prekanseröz Lezyonlar

Displazi
Atrofik gastrit
İntestinal metaplazi
Hipertrofik gastropati (Menetrier Hastalığı)
Barret özefagus

Klinik Durum

Düşük sosyoekonomik durum
HLA DQB1*0301'li beyazlar
Mide ülseri hikayesi
Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
Mide kanseri aile hikayesi
Pernisiyöz anemi*
Uzun süreli parsiyel gastrektomi*

Çevresel Faktörler

Helikobakter pilori enfeksiyonu
Yüksek tuz alımı
Az miktarda sebze ve meyve tüketimi
Tütün kullanımı*
Fazla nitrat ve nitrit alımı (saklanmış, tütsülenmiş ve tuzlanmış yiyecekler)
Ebstein-Barr virüs enfeksiyonu*
Radyasyona maruz kalma*
Mesleki maruziyet (asbest)*

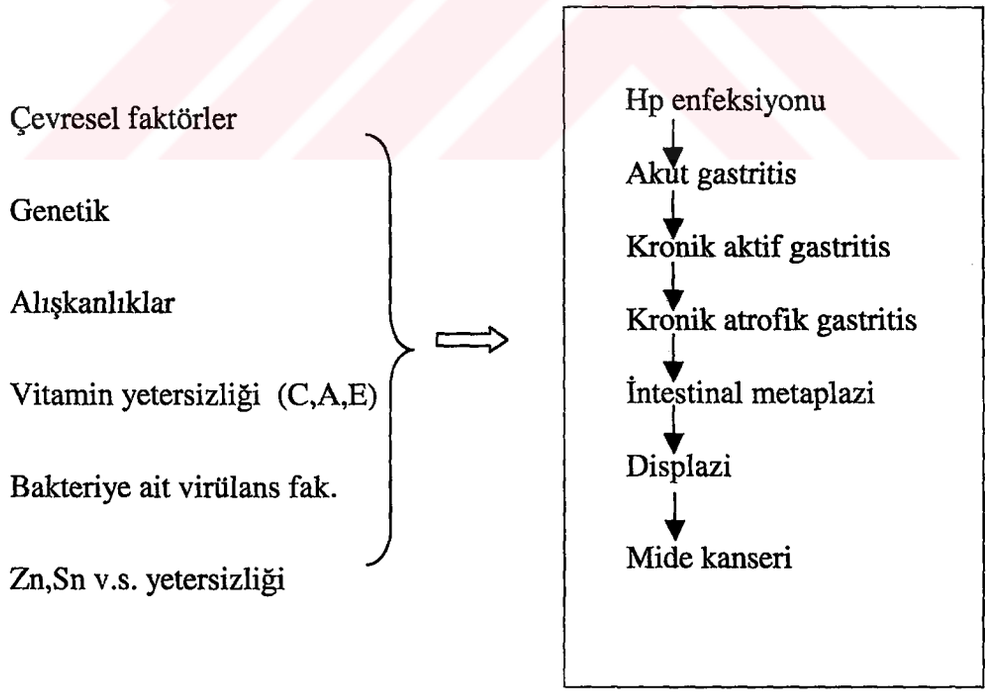
* Muhtemel risk düşüktür.

2- Helikobakter pilori (Hp): Mide kanseri görülme sıklığı batı ülkelerinde ikinci dünya savaşı sonrasında süratle azalmıştır. Batıda mide kanserindeki azalma, Hp'deki düşüşle birliktelik göstermektedir. Hp pozitif kişilerin %0.5-2.5'inde mide kanseri, mide lenfoması gelişme riski vardır. Mide kanserlerinin %60-80'inde Hp pozitif bulunmaktadır (29).

Batı toplumlarında son 25 yılda gastro-özofagial bileşke, kardia yani proksimal mide kanserlerinde hafif bir artışın olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle Hp prevalansındaki düşüş, distal mide kanserlerinde azalmaya yol açarken proksimal mide ve özefagus kanserlerinde artışa mı neden oluyor sorusunu gündeme getirmiştir (29).

H. pylori, mide kanseri gelişmesi için uygun ortamı yaratan çevresel faktörler (tuz, taze sebze ve meyvenin az tüketimi, oligo element, A ve C vitamini yetersizliği, sigara, alkol) ve mutasyonel değişikliklerinde katkısıyla karsinogenezis ile sonuçlanan tabloya neden olur (Tablo-2) (30).

Tablo-2: Hp enfeksiyonunun karsinogenezis etkisi



3- Atrofik gastrit: Mide kanserlerinin %80-90'ına eşlik eden bulgudur. Bunun ardından gelen patolojik görünüm intestinal metaplazidir. Ardından 15 yıllık süre sonunda olguların yaklaşık %10' unda mide kanseri gelişebileceği bildirilmiştir (3).

4-Postgastrektomi: Gastrik rezeksiyonları takiben mide kanseri insidansı %5-16'dır. Mide rezeksiyonundan sonra intestinal metaplazinin sık gözlenmesi ve yüksek pH ortamında nitrit üreten bakteri kolonilerinin artmasının kanser riskini artıracağı düşünülmektedir. Bu sonuçlar daha önce mide rezeksiyonu geçiren ve semptomları olan hastalarda mide kanseri ihtimaline karşı endoskopik kontrollerin yapılmasını gerekli kılmaktadır (6).

5- Pernisiyöz anemi: Pernisiyöz anemili kişilerde karsinom sıklığının artması, korpusta ve fundusta atrofik gastrik ve intestinal metaplazinin sık olmasına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda mide karsinomlu olguların %2'sinde pernisiyöz aneminin de olduğu saptanmıştır (1).

6- Gastrik polipler: Mukozal epitelden kaynaklanan proliferatif ve neoplastik lezyonlardır. Gastrik polipler nadirdir ve rutin otopsilerin %0.4'ünde bulunurlar. Midede bu lezyonlar; (1)- hiperplastik polipler (%80) ve (2)- adenomatöz polipler (%20) olarak belirlenir. Yaşlılarda en sık aklorhidri ve atrofik gastritle ilişkilidirler. Klinik açıdan adenomatöz poliplerde karsinom gelişme olasılığı polipin büyüklüğü ve kontrunun düzensizliği ile ilgilidir (31).

7- Genetik: Kanserlerin çok büyük bölümü sporadik olarak gelişirken, kimi durumda bazı ailelerde kanser sıklığında artış görülmektedir. Kanser olgularının yaklaşık %5'inin genetik gelişim gösterdiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, bazı ailelerde kanser oluşumuna belirgin bir eğilimin olduğu gösterilmiştir. Bunun da nedeni var olan onkojenik potansiyelin bu ailelerde yoğunlaşmış olmasıdır (Protoonkojenlerin aktivasyonu ve/veya tümör supresör genlerin inhibisyonuna olan eğilimin yoğunlaşması) (32).

Ailevi kanser sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinomlu olan aile bireylerinde mide kanserinin sıklığı fazladır. Lynch Tip II sendromlu ailelerde özellikle kardia kanseri sık görülmektedir (9).

Gastrik kanser (diffüz tip) ile kan grubu A olan kişiler arasında anlamlı bir ilişki vardır. A grubunda %15-20 oranında bir risk artışı vardır. Bu fark A gruplu hastaların midelerinden salgılanan mukupolisakkaridin yapısı ve sindirilen karsinojenlere karşı daha fazla duyarlılığın olması ile ilişkilendirilmiştir (9).

İntestinal tip mide kanserinin çevresel etkenler, diffüz tip kanserin ise genetik etkenler ile ilişkili olduğuna dair açıklanmalar bulunmaktadır. İntestinal tip kanser insidansında azalmaya karşın, diffüz tip sıklığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (9).

Gastrik adenokarsinomlar kromozomal ve genetik anomaliler gösterirler. Selim bir mide epitel hücresinin habis bir hücreye değişiminin erken döneminde, genetik kararsızlık, tolemeraz aktivasyonu ve p53 mutasyonu gibi moleküler değişiklikler görülmektedir. Malign sürecin ilerlemesinde ise epidermal büyüme faktörü aşırı dışavurumu ve onkojenlerin aktivasyonu rol oynamaktadır (9).

Genetik kararsızlık, Tolemeraz aktivasyonu, c-met geninde amplifikasyon, p53 geninde mutasyon veya hücrenin kromozomlarının birinde heterozigozitenin eşzamanlı kaybı (LOH) ve anormal kopyalanmış CD44 intestinal ve diffüz tip mide kanserlerinin her ikisinde de görülebilen moleküler değişikliklerdir (9).

Yine, diffüz tip mide kanserinin artan riski ile E-cadherin genindeki mutasyonların ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Patoloji

Epidemiyoloji ve patoloji çalışmaları sonucunda mide karsinogenezinin; kronik atrofik gastritisten, intestinal metaplazi, gastrik epitelyal displazi ve gastrik karsinomaya doğru ilerleyici değişiklikleri içerdiği kabul edilmektedir (34,35).

1926'da R. Bormann makroskopik görünüşlerine göre mide kanserlerini 4 değişik tipe ayırmıştır (Tablo-3). Bu sınıflama sıklıkla mide kanserlerinin endoskopik ve radyolojik tanımlanmasında kullanılır. İlerlemiş mide kanserinin tipleri bu sınıflamaya göre tanımlanır (1,3,6,7,9,25).

Tablo-3: Makroskopik Bormann sınıflaması

1- Tip I (Polipoid)
2- Tip II (Ülseratif)
3- Tip III (İnfiltrasyon gösteren ülseratif)
4- Tip IV (İnfiltratif)

Mide kanseri, mide duvarı invazyon derinliğine göre;

1- Erken Mide Kanseri (EMK)
2- İlerlemiş Mide Kanseri (İMK) olmak üzere ikiye ayrılır.

Erken mide kanseri, lenf bezi tutulumu olsun veya olmasın histolojik olarak invazyonun mukoza veya submukozada sınırlı olduğu adenokarsinom demektir (1,2,5,6,8,23). Bu tanımlama 1962'de Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneğinin yaptığı toplantıda kabul edilmiştir (9).

Genel olarak EMK'de lenf bezi tutulumu %8.7 dir. Lenf bezi tutulumu ve invazyon derinliği tümör çapı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Multifokal gelişim ve lenf bezi metastazı görülebilmesine rağmen EMK, yeterli cerrahi rezeksiyon ile küratif olarak tedavi edilebilen yegane mide karsinomudur. İlerlemiş mide kanseri ise submukozayı aşmış kanserlerdir (9).

1981'de Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği, endoskopik bulgulara dayanarak, erken mide kanserinde tümörün konturlarını göz önüne alan makroskobik bir sınıflama yapmıştır (Tablo-4)(1,9).

Tablo-4: Erken mide kanserinin endoskopik sınıflaması

Tip I	Kabarık
Tip IIa	Yüzeyel Kabarık
Tip IIb	Yüzeyel Düz
Tip IIc	Yüzeyel Çöküк
Tip III	Çukur

Orijinal histolojik klasifikasyon, diferansiyasyon derecesi göz önüne alınarak Broders tarafından dört grade (I-IV) ayrıalrak yapılmıştır. Daha sonra patologlar bu ayrımı iyi diferansiye, orta diferansiye ve az diferansiye olmak üzere basitleştirmişlerdir. Difransiyasyon derecesi azaldıkça kanserler daha çok yayılma eğilimi gösterirler.

Morfolojiye dayalı WHO sınıflamasında mide adenokanserleri dört alt gruba ayrıldı;

- Papiller tip
- Tübüller tip
- Müsinöz tip
- Taşlı yüzük hücreli tip,

Lauren, 1965'de gastrik kanseri;

1- İntestinal tip
2- Diffüz tip olmak üzere iki histolojik tipe ayırdı.

İntestinal tip, intestinal metaplazi alanlarından çıkar. Bu tip metaplazide mide mukozası ince barsak mukozasına benzer. Atrofik gastrit ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda daha sıklıkla görülür. H. Pilori enfeksiyonu ile de yakından ilişkilidir. Gastrik kanser insidansındaki düşmenin nedeni olarak intestinal tip kanserin azalması gösterilmektedir.

Diffüz tip, çevresel etkiler ile daha az ilişkilidir. Sıklıkla gençlerde görülür. İntestinal metaplazi ile ilişkisi yoktur. Normal gastrik glandlar içindeki bir hücrenin mutasyonu sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Diffüz tip kanser, her evresinde intestinal tipten çok daha kötü prognoza sahiptir.

İntestinal tip WHO sınıflamasındaki papiller ve tubuler tip kanserler ile, diffüz tip ise taşlı yüzük hücreli kanser ile eşdeğerdir (9).

Mide kanseri yayılımı; komşuluk, lenfojen ve hematojen yol ile yayılmaktadır. Hematojen yol ile en sık karaciğer tutulumu olmaktadır. Tümör hücrelerinin peritoneal boşluğa dökülerek overlere metastaz yapması ise "Krukenberg tümörü" olarak adlandırılır ve erkekte ise Douglas çukurunda (Blummer rafı) tümör saptanması intraperitoneal yayılımın işaretleridir (1).

Klinik Özellikler

EMK genellikle asemptomatiktir ve yüksek riskli hastalarda, Japonya'da pratikte yapıldığı gibi, tekrarlanan endoskopik tetkikler ile saptanabilir. İlerlemiş karsinomlarda asemptomatik olabilir, fakat sıklıkla abdominal rahatsızlık ya da kilo kaybı nedeniyle açığa çıkar. Kardiyada lokalize olduklarında disfajiye ya da pilorik kanalda ortaya çıktıklarında obstrüktif semptomlara yol açarlar (31).

Tanı

En kesin teşhis metodu gastrik endoskopi ve şüpheli lezyonun yeterli biyopsisidir. EMK beş yılda %90, on yılda %75 gibi oldukça yüksek sağ kalım hızlarına, ilerlemiş lezyonlar ise kötü prognoza sahiptir (31).

Tedavi

Mide kanserlerinde tedavi protokollerinin belirlenmesi ve prognozun tayin edilmesinde kullanılan bir başka sınıflamada Amerikan TNM sınıflamasıdır (36). Hem kür, hem de palyatif tedavi için mide kanserli hastaların standart tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Sistemik kemoterapi ve radyoterapinin yararı gösterilememiştir. Çok az yöntem, tek ajanın göstermiş olduğu istatistiksel anlamlı iyileşmeler göstermiş olmasına rağmen, 5-FU + doxorubicin (Adriamycin) + mitomycin C (FAM), 5-FU + doxorubicin + cisplatin, 5-FU + doxorubicin + methotrexate ve mitomycin C + 5-FU + cytosine arabinoside'yi içeren etkin kombinasyonlarda 5-FU, mitomycin C, doxorubicin ve cisplatin kullanımı ile cevap oranlarında olası yararlar görülmüştür (7).

Prognoz

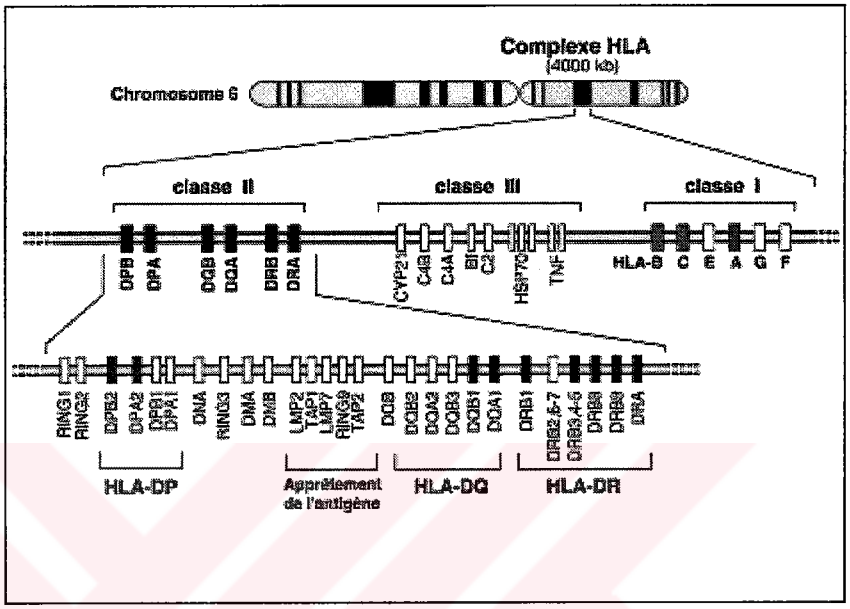
Prognoza en çok etki eden yegâne faktör hastalığın yaygınlık derecesidir. Beş yıllık yaşam oranı evre I'de %90, II'de %50, III'de ise %10'dur. Prognoza etki eden diğer faktörler ise yaş, seks, tümörün histolojisi, lokalizasyon ve büyüklüğü, HLA tipi, CEA seviyesidir (6).

HLA Sistemi

İmmün sistemin başlıca görevi, organizmayı yabancı moleküllere ve mikroorganizmalara karşı savunmada onları tanımak ve çeşitli effektör mekanizmalarla cevap vermektir. Yabancı antijenlerin, kendine ait olan (self) antijenlerden ayırt edilmesi başlıca doku uygunluk antijenleri ile yani MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülleriyle yapılmaktadır. İmmün tanıma bu moleküller aracılığıyla gerçekleşir, hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleri yabancı antijenleri bağlar ve immün sistemin effektör hücrelerine sunarak immün cevabın başlamasında anahtar rol oynar (12).

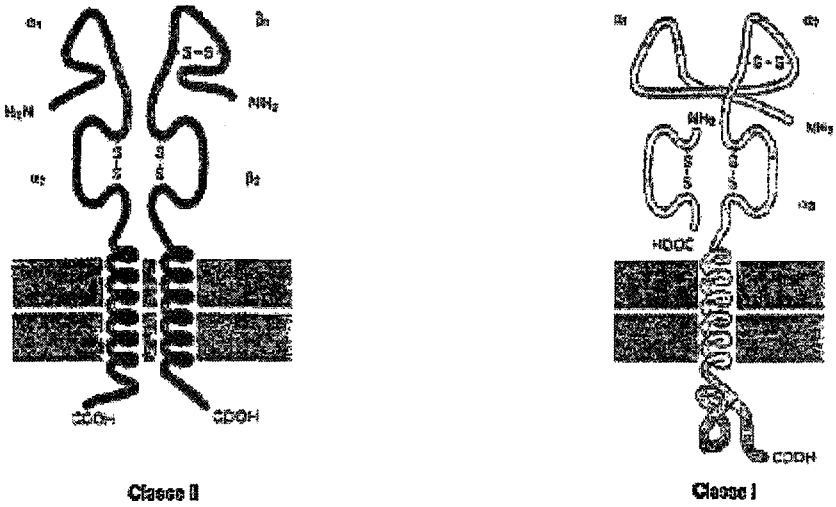
1944'de Medawar ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları deneylerle organ transplantasyonunda görülen reaksiyonların gerçekte bir immünolojik temele bağlı olduğunu gösterdiler (15). 1958'de insanlarda ilk kez lökositlerde doku uygunluğu antijenleri tanımlandı. Yapılan araştırmalarda kan transfüzyonu yapılmış kişilerin serumunda lökositlere karşı antikor bulunduğu kanıtlandı. Daha sonra kendilerine karşı immün yanıt oluşturan bu antijenlerin diğer doku hücrelerinde de bulunduğu anlaşıldı ve bu antijenlere "**histokompatibilite (doku uygunluk) antijenleri**" adı verildi (15,37). 1967 yılında bu antijenlerin simgelenmesinde bir anlaşmaya varılarak insan lökosit antijenleri anlamına gelen **HLA** kullanılmaya başlandı (15).

İnsanda HLA sistemiyle ilgili pek çok bilgi, farelerde 17. kromozomun H-2 bölgesinde yapılan genetik çalışmalarla elde edilmiştir. Hücre yüzeylerinde glikoprotein yapısında bulunan HLA moleküllerini kontrol eden genlerin insanda 6. kromozumun kısa kolu üzerinde küçük bir bölgede bulunduğu gösterilmiştir (Şekil-1). Gelişmiş moleküler biyolojik tekniklerle MHC gen karakterleri ve MHC moleküllerinin analizi yapılmaktadır (12).



Şekil-1: İnsan 6. kromozumunda HLA kompleksi ve alt bölgelerinin şematik görünümü

MHC, class I, class II ve class III olmak üzere yapı ve fonksiyonları farklı 3 bölgeden oluşur (Şekil-1). Class I genleri; HLA-A, B, C,E,F,G moleküllerini kodlayan loküslerden oluşur. Class II genleri DP, DQ, DR loküslerinden oluşur. Class I ağır zinciri α1, α2, α3 domaini içerir, α3 domaini, MHC ile kodlanmayan bir ß2 mikroglobulini ile birliktedir. Class II'de ise iki heterodimer olup, her birinin iki domaini vardır. Bu moleküller hidrofobik kuyruk bölgeleri ile hücre membranına gömülmüşlerdir. Hidrofilik glikozillenmiş bölgeleri ile de hücre dışına uzanırlar. Classs I molekülünün alloantijenik bölgesi α1 ve α2 domainlerde yer alırken, class II molekülünde ß eksternal domainde yer alır (15,38). (Şekil-2 ve 3)



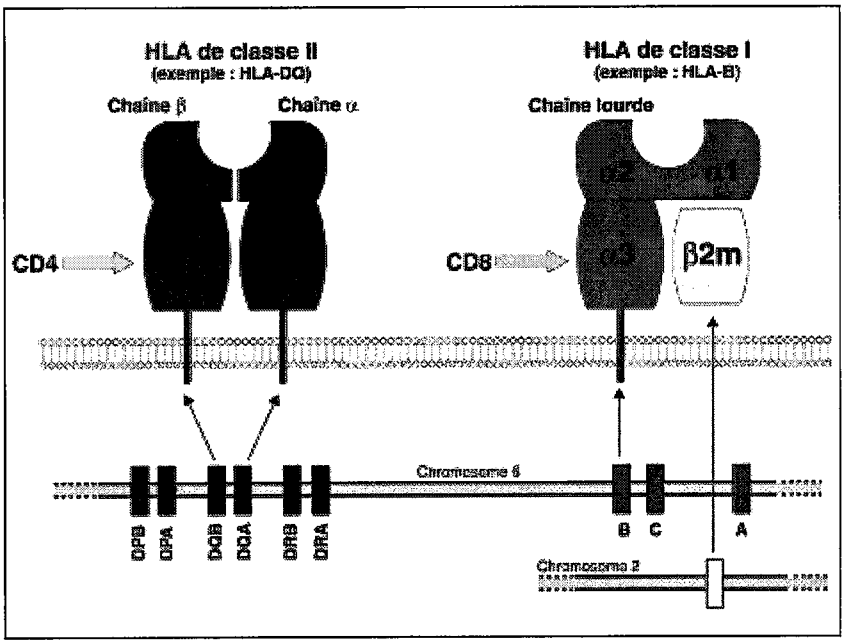
Şekil-2: HLA class II ve I molekülleri

Class I antijenler tüm nükleuslu hücreler ve trombositlerde bulunur. Class II antijenler, Class I antijenlerden farklı olarak doku dağılımları oldukça sınırlanmıştır; başlıca antijen sunan hücrelerde (monositler ve makrofajlar ve dentritik hücreler), B hücrelerde ve bazı aktive T hücrelerde bulunurlar (38).

Class I ve II bölgeleri arasında Class III bölgesi yer alır. Bu bölge proteinleri class I ve class II'den farklı olarak hücre yüzeyinde eksprese edilmezler. MHC class III bölgesinde dört kompleman proteini kodlayan polimorfik genler vardır: C2, Bf, C4a ve C4b. Serum C4 düzeyleri C4a ve C4b'nin ortak ekspresyonlarının toplamıdır. Bu bölgede ayrıca serum kortizol düzeylerini belirleyen iki enzim, 21 hidroksilaz A ve B ile tümör-nekroz faktörü (TNF-α ve ß) ve 70 kD ağırlığındaki ısı-şoku proteini (HSP 70) kodlanır (14). (Şekil-1)

Class I HLA antijenlerin temel görevi virüslerle enfekte olmuş hücrelerin ve tümör hücrelerinin tanınması, yok edilmesidir. Enfekte olmuş hücrenin yüzeyinde class I antijenleri ile beraber sunulan viral antijenler CD8+ sitotoksik T lenfositlerince (CTL) tanınır ve lizis yolu ile hücre elimine edilir (39,40).

Class I bölgesinde bulunan HLA – E, F, G, H genlerine ait ürünlerin görevleri tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte prokaryotlara karşı organizmanın ve özellikle HLA – G geni ürünlerinin fetusun rezeksiyonunu önlemekte rol aldıklarını gösteren yayınlar vardır (41,42).



Şekil-3: HLA (class I ve class II molekülleri) kompleksi

Ayrıca class II bölgesi, sitoplazmadan endoplazmik retikuluma peptitleri transfer eden bir hetrodimeric transmembran pompası oluşturduğuna inanılan TAP-1 ve TAP-2 gen ürünlerini kodlar (43).

Class I MHC moleküllerine zıt olarak class II moleküller, antijenlerin CD+4 yardımcı T hücrelere prezantasyonunda önemlidir. Class II moleküller önce antijen sunan hücreler tarafından içeri alınan ve muamele edilen eksojen antijenleri prezante eder ve sonra class II peptid kompleksi hücre yüzeyine taşınır. CD4+ T hücreler yabancı antijenleri sadece class II self moleküller nedeniyle tanıyabildiğinden, bunlardan "class II restricted" olarak söz edilir. Class II antijenlerin T helper hücre gelişmesindeki rolü immün cevapların regülasyonunda önemli yere sahiptir (38).

MHC gen bölgesi çok polimorfiktir. Her lokusta genlerin çeşitli formlarından biri, yani aleller (aynı tür içinde bireysel farklılık gösteren gen) vardır. Her seçenek alel, MHC antijenlerinden bir seçeneği kodlar. Buna göre isimlendirme HLA A1 (sınıf I MHC gen bölgesinin A lokusunun ürünü bir antijen), HLA B15 (sınıf I MHC gen bölgesinin B lokusunun ürünü bir antijen), HLA DR5 (sınıf II MHC gen bölgesinin DR lokusunun ürünü bir antijen) şeklindedir. MHC moleküllerinin isimlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün HLA İsimlendirme Komitesi tarafından yapılmaktadır.

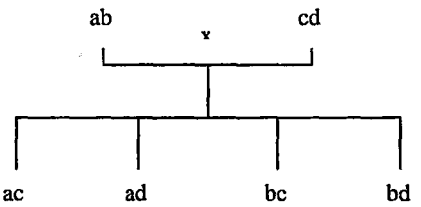
Henüz bu komitenin onaylamadığı bireysel olarak yeni antijen bulumları için isimlendirmeye "w" eklenir. HLA DRw37 gibi. Komite onaylayınca "w" isimlendirmeden çıkarılır. MHC moleküllerinin gen bölgeleri birbirine yakındır (13). Tablo – 5'de belirlenen HLA antijenlerinin bir listesi görülmektedir.

Tablo – 5: HLA class I ve class II antijenlerinin listesi

HLA A	HLA B		HLA C	HLA DR	HLA DQ
A*1	B*7	B*53	Cw*1	DRB1*01	DQ*02
A*2	B*8	B*54	Cw*2	DRB1*04	DQ*04
A*3	B*13	B*55	Cw*3	DRB1*07	DQ*05
A*11	B*14	B*56	Cw*4	DRB1*08	DQ*06
A*23	B*18	B*57	Cw*5	DRB1*09	DQ*07
A*24	B*27	B*58	Cw*6	DRB1*10	DQ*08
A*25	B*32	B*59	Cw*7	DRB1*11	DQ*09
A*26	B*35	B*60	Cw*8	DRB1*12	
A*29	B*37	B*61	Cw*9	DRB1*13	
A*30	B*38	B*62	Cw*10	DRB1*14	
A*31	B*39	B*63	Cw*17	DRB1*15	
A*32	B*41	B*64		DRB1*16	
A*33	B*42	B*65		DRB1*17	
A*34	B*44	B*67		DRB1*18	
A*36	B*45	B*71			
A*43	B*46	B*72			
A*66	B*47	B*73			
A*68	B*48	B*75			
A*69	B*49	B*76			
A*74	B*50	B*77			
A*80	B*51	B*78			
	B*52	B*81			

Tek bir kromozomdaki her alel bir ünite olarak ikinci kuşağa geçer. Buna haplotip denir. MHC molekülleri Mendel yasalarına göre kodominant olarak ikinci nesle geçer. Yani aynı hücrede hem anneden hem babadan gelen gen ürünleri bulunur. Her birey ebeveynlerinden birer haplotip alarak bir çift haplotipten oluşur (13). Annenin haplotipleri a ve b, babanın haplotipleri c ve d olarak belirtilirse ac, ad, bc, bd olarak dört HLA genotipi ihtimali vardır (Şekil - 4). İki kardeşin birbirinin aynı haplotipe sahip olma şansları %25'tir, bir haplotip uyumlu olma şansları %50'dir, temamen farklı haplotiplere sahip olma şansları %25'tir. Ancak mayoz bölünme esnasında çaprazlaşma

(crossing over) gerçekleşebilir ve rekombinasyonlar görülebilir. Bu olasılık aile çalışmalarında ve babalık tayinlerinde önem kazanır (44).



Şekil-4: HLA antijenleri ve kalıtımı

HLA moleküllerinin çeşitli populasyonlardaki farklı dağılım özellikleri yanında çeşitli hastalıklarla ilişkili olma özelliği ortaya atılmıştır. HLA ile ilişkili olduğu gösterilen hastalıklar grubu çok geniş bir panel oluşturmakta, ancak ortak özellikler de göstermektedir: Bu hastalıklarda kalıtımın rolü dikkat çekmekte, ancak kalıtsal geçiş gösterilememektedir. Etyolojik ajan saptanamamakta ve etyopatogenezi açıklanamamaktadır. Çoğunluğunda immün sistem işlevlerinin bozukluğu otoimmün bir mekanizmanın işlerliğini düşündürmektedir. Bu hastalıkların tümü kronik ya da subakut seyirli olup soyun devamına ve hastalığın varlığının sürmesine izin vermektedir (45).

Yapılan geniş popülasyon çalışmalarında HLA moleküllerinin incelenen etnik topluluktaki normal dağılımı araştırılmakta, çeşitli hastalıklarda bu antigenlerin ya da alellerin dağılımı normal (sağlıklı) populasyonla karşılaştırılmaktadır. Belirli antijenlerin varlığının hastalık riskini artırma katsayısı "görece risk" (relative risk, RR) olarak değerlendirilmektedir.

	Antijeni taşıyan	Antijeni taşımayan
Hasta sayısı	a	b
Kontrol sayısı	c	d

RR: axd / bxc

Görece riskin 1'den büyük değerleri hastalık gelişme riskini artırmaktadır. Bu sayının büyümesi hastalık-HLA ilişkisini kuvvetlendirmektedir (Tablo-6)(45). Hastalıkla ilişkilendirilen MHC ile ilgili hemen hemen tüm çalışmalarda belirli bir alel ve hastalık arasındaki ilişki kesin değildir. Kuvvetli bir ilişki, çoğunlukla bireylerde hastalık sıklığını yansıtan RR ile açıklanır. RR değeri ne kadar büyükse, ilişki o kadar güçlüdür (46).

Tablo-6 : HLA ile ilişkili olduğu bildirilen hastalıklar

Hastalık	**Antijen**	**Yaklaşık RR**
Ankilozan Spondilit	B27	81.8
Reiter Sendromu	B27	40.4
Akut Anterior Üveit	B27	7.9
Juvenil Romatoid Artrit	B27	4.5
Reaktif Artrit	B27	17.6
Sistemik Lupus Eritematozus	DR3	2.7
Romatoid Artrit	DR4	7.2
Behçet Hastalığı	B51	3.3
Sjögren Sendromu	DR3	5.6
Graves Hastalığı	DR3	3.8
İnsüline Bağımlı Diyabet	DR3	3
Çöliak Hastalığı	DR3	13.3
Psöriasis Vulgaris	B37 Cw6	6.4 13.3
Pemphigus Vulgaris	DR4	21.4
Dermatitis Herpetiformis	DR3	56.4
İdiyopatik Hemokromatozis	A3 B14	6.6 3.7
Kronik Aktif Otoimmün Hepatit	DR3	13.9
Goodpasture Sendromu	DR2	19.8
Multipl Skleroz	DR2	2.8
Myasthenia Gravis	B8 DR3	3.3 2.5
Narkolepsi	DR2	129

Hemen hemen tüm HLA lokusları tarafından belirlenen antijenler insanlarda var olan hastalıklar ile ilişkilidir. Böylece örneğin, idiyopatik hemokromatozis HLA-A3, ankilozan spondilit HLA-B27, romatoid artrit HLA-DR4, Sjögren sendromu HLA-DR52, insüline bağımlı diyabetes mellitus HLA-DQ8, çöliyak hastalığı HLA-DP sınırlama parçası polimorfizm uzunluğu, sitemik lupus eritrematozis eksik kompleman haplotipleri ile ilişkilidir (47). Seçilmiş HLA hastalık ilişkileri Tablo-2'de sunulmuştur.

Tümörlerin oluşumundan yayılmasına kadar her noktada HLA antijenlerinin önemi olduğu bilinmektedir. Bu tümörlerin daha kolay gelişip yayıldığı, bazı antijenlerin mevcudiyetinde ise aksinin olduğu bildirilmektedir (48).

HLA antijenlerinin hastalıklara yol açış mekanizmalarına ilişkin çeşitli teoriler öne sürülmektedir (49). Bunlar;

1- HLA antijenlerinin hastalığa yol açan etmene yapısal benzerlik göstermesi (HLA-B27, ankilozan spondilit),
2- HLA antijenleri tarafından kontrol edilen immün yanıt genlerinin aşırı yada zayıf reaksiyon göstermeleri (HLA-DR, multiple skleroz),
3- HLA bölgesindeki proteinlerde defektler oluşu yada bu proteinlerin yokluğu (HLA-A3, idiyopatik hemokromatozis),
4- HLA sınıf III bölgesindeki genlerle ilgili kompleman sisteminde var olan defektler (C2, C4 yetersizliği, sistemik lupus eritematozus),
5- İnsan farklılaşım genleri (human defferention genes)'nin anormal alellerinin söz konusu olması (HLA-Dw7, testiküler teratokarsinom),
6- HLA sınıf II antijenlerinin anormal ekspresyonu,
7- HLA antijenlerinin patojen için reseptör özelliği göstermesidir.

Çeşitli türlerde MHC polimorfizmin yüksek oluşu, çok çeşitli antijen sunulmasına olanak verdiği için, bir avantajdır. Ancak bu aşırı polimorfizm nedeniyle belli bir tür içinde bazı bireyler belli bir antijene immün yanıt geliştiremeyecekler, böylece bu patojenle oluşan enfeksiyona yatkın olacaklardır. Öte yandan, belki daha önemli olarak, aynı tür içinde en azından bazı bireyler çok sayıda potansiyel patojene yanıt verebileceklerdir. Bu yolda, MHC çeşitliliği enfeksiyon hastalıklarının pek çoğunda türleri koruyacaktır (13).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik veya servisine başvuran mide kanseri tanısı alan toplam 71 hasta üzerinde yapıldı.. Çalışmaya kontrol grubu olarak 82 sağlıklı kemik iliği veya böbrek vericisi bireyler alındı. Patolojik mide kanseri tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hastaların demografik bilgileri "değerlendirme formu " formuna işlendi.

Klinik olarak değerlendirilen hastaların, sınıf I ve sınıf II HLA antijenlerine Doku Tipleme ve moleküler tanı laboratuarında bakılıp değerlendirildi

Sınıf I ve sınıf II HLA antijenlerine PCR-SSP metodu ile bakıldı. Bu metot için genomik DNA izolasyonu her bir kişi için yapıldı.

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için 5 ml periferik tam kan kullanıldı. EDTA'lı tüpe alınan kandan kolon sistemi ile DNA izolasyon yapıldı (Sigma Gen-Elution system). Elde edilen genomik DNA diagnostik amaçlı HLA KIT'lerinde kullanıldı. Tüm yöntem HLA KIT' lerindeki mevcut prosedüre göre yapıldı (OneLambda HLA-AB, DR diagnostic KIT, LA USA)

PCR Sistemi

PCR sisteminde EDTA'lı tüpe alınan periferik kandan DNA ekstraksiyon işlemi ile izole edilen çif sarmal –DNA, polimeraz enzimi ile tek bir zincir halinde açıldıktan sonra istenilen bölge 96 adet kopyalanır ve agaroz jel içine transfer edilir.

Agaroz Jel Elektroforezi

0.5 x TrisBorat EDTA (TBE) tamponunda %2'lik agora jel hazırlanır. Hazırlanan jel, mikrodalga fırında 0.6 mikrolitre çözülerek etidyum bromit ile boyanır. Jel eletroforez kutusuna dökülerek taraklar yerleştirilir ve donması beklenir. Donduktan sonra her bir kuyucuğa sıra ile 10 mikrolitrelik PCR ürünleri yüklenip, 145 V'ta 20 dk

yürütülür. Jel, ultraviyole görüntüleme sistemi ile görüntülenip fotoğrafı çekilerek değerlendirilmeye alınır.

Serolojik Yöntem

HLA antijenlerinin tespiti için bir lenfosit panelinin oluşturulması gerekmektedir .

1- Lenfosit İzolasyon Aşaması:

- Heparinli enjektörle 5-6 cc kan alınır.
- Her hasta için 4 tüp hazırlanır.
  I. Uzun düz cam tüp [içine 5-6 ml Phosphate Buffered Saline (PBS) konulur]
  II. 15 cc santrifüj tüpü (içine 4 ml fikol konulur)
  III. 15 cc santrifüj tüpü (boş bırakılır)
  IV. Kısa düz cam tüp (kısa pasteuır pipeti konu)
- PBS'in üzerine enjektördeki kan yavaşça boşaltılır ve 5'lik pipetle pipetaj (pipetle çalkalama işlemi) yapılır.
- Daha sonra kan – PBS karışımından 7-8 ml fikolün üzerine dökülür.
- 1-2 dk bekletilip tüp 2600 RPM'de 20 dk santrifüj edilir.
- Santrifüj sonunda lenfosit halkası, pasteur pipeti ile dikkatlice alınır ve III no'lu tüpe aktarılır. Üzerine 4-5 ml PBS eklenir ve pipetaj yapılıp, 1700 PRM'de 5 dk sanrifüj edilir.
- Süpernatant (üstte kalan, hücre olmayan sıvı kısım) atılır. Hücrelerin üzerine 4 ml NH4CL eklenip, 5 dk dinlenmeye bırakılır. Daha sonra 1500 RPM'de 5 dk santrifüj edilir.
- 3 kez PBS ile resüspanse edilip 1000 RPM'de 5 dk. santrifüj edilir. Bu işleme yıkama işlemi adı verilir. Burada amaç özellikle trombositlerin uzaklaştırılmasıdır.
- Hücrelerin üzerine RPMI-F.C.S (fetal kapsül serum) karışımı (9:1) eklenir. Pipetaj yapılır ve thoma lamında sayılır.
- Hücrelerin sayısı her thoma lamı karesinde 20 olacak şekilde RPMI-F.C.S karışımı ile ayarlanır ve plaklara dökülecek hale getirilir.

2- Plaklara Hücre Dökülmesi ve Boyama

1- Plaklar –70 C'de çıkarılır ve 15dk beklenir.

2- Plaktaki her kuyucuğa 2 mikrolitre hücre dökülür.
3- 30 dk oda ısısında bekletilir, inkübe edilir.
4- Her kuyucuğa 5 mikrolitre kompleman dökülür.
5- 60 dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
6- Her kuyucuğa 2 mikrolitre boya (STAİN FİX) dökülür.
7- Her kuyucuğa 5 mikrolitre PBS dökülür ve plaklar incelemeye hazır hale gelir.

İstatistiksel yöntem olarak; Yates'in düzeltmeli X^2 – analizi yapıldı ve sonra hem standardize P değeri, hem de ilişkinin anlamı değerlendirildi. İlişkinin derecesi OR (Odds Ratio) kullanılarak hesaplandı.Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows yazılım proğramında SPSS 11.0 kullanılarak yapıldı. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, patolojik değerlendirme sonrası mide kanseri tanısı konan 23 bayan (%32.39), 48 erkek (%67.60) olmak üzere toplam 71 hasta alındı.

Kontrol grubu ise kemik iliği veya böbrek vericisi olan sağlıklı bireylerden oluşan, 31 bayan (%37.80), 51 erkek (%62.19) toplam 82 kişiden oluşturuldu. Hasta grubu yaş ortalaması 58.97 ± 12.92 (29–87), kontrol grubu yaş ortalaması 48.91±10.32 (28–74) olarak bulundu.

Hastaların 25'i (%35.21) sigara kullanıyordu ve 26 (%36.6) hastanın yağlı, tuzlu ağırlıklı beslenme öyküsü vardı.

Endoskopik olarak hastaların 4'ünde (%5.6) pilor obstrüksiyonu tespit edildi. 7 hastanın (%11.26) yakın akrabasında malignite ile karşılaşma öyküsü vardı.

Olguların 70'i (%98.8) adenokarsinom, sadece 1 hasta (%1.40) yassı epitel hücreli karsinom idi.

37 hastada (%52.1) metastaz tespit edildi. Bu metastazların 10'u (%27) periton, 7'si (%18.9) pankreas, 1'i (%2.7) karaciğer + cilt, 15'i (%40.5) karaciğer, 2'si (%5.4) karaciğer + kemik, 1'i (%2.7) karaciğer + periton, 1'i (%2.7) akciğer + karaciğer + peritona idi.

Hastaların %9.8'i BRh (+), %4.9'u ABRh (-), %34.4 ARh (+), %4.9'u ARh (-), %27.8'i ORh (+), %6.5'i ORh (-), %11.4'ü ABRh (+) idi.

71 kişilik mide kanserli hasta ve 82 kişilik sağlıklı kontrol grubundan elde ettiğimiz klas I ve klas II HLA antijen bulguları aşağıda tablolar halinde verilmiştir (Tablo 1-5).

Tablo-7: Mide kanserli hasta ve kontrol grubunda HLA-A antijenleri dağılımı

HLA	Hasta (n: 71)	Kontrol (n:82)	P	OR	CI (%95)
A*1	10 (14.08%)	20 (24.39%)	0.162	0.508	0.220-1.174
A*2	29 (40.84%)	34 (41.46%)	1.000	0.975	0.511-1.859
A*3	21 (29.57%)	18 (21.95%)	0.372	1.493	0.720-3.099
A*11	15 (21.12%)	13 (15.85%)	0.528	1.422	0.625-3.235
A*23	3 (4.22%)	5 (6.09%)	0.877	0.679	0.157-2.949
A*24	22 (30.98%)	30 (36.58%)	0.577	0.778	0.396-1.528
A*25	0	0			
A*26	4 (5.63%)	6 (7.31%)	0.927	0.756	0.205-2.795
A*29	1 (1.40%)	5 (6.09%)	0.283	0.220	0.025-1.929
A*30	4 (5.63%)	4 (4.87%)	1.000	1.164	0.280-4.835
A*31	4 (5.63%)	2 (2.43%)	0.550	2.388	0.424-13.445
A*32	4 (5.63%)	8 (9.75%)	0.519	0.552	0.159-1.918
A*33	6 (8.45%)	2 (2.43%)	0.193	3.692	0.721-18.910
A*34	0	0			
A*36	0	0			
A*43	0	0			
A*66	1 (1.40%)	1 (1.21%)	1.000	1.157	0.71-18.843
A*68	7 (9.85%)	5 (6.09%)	0.574	1.684	0.510-5.562
A*69	0	0			
A*74	0	0			
A*80	0	0			

Tablo-8: Mide kanserli hasta ve kontrol grubunda HLA-B antijenleri dağılımı

HLA	Hasta (n: 71)	Kontrol (n:82)	P	OR	CI (%95)
B*7	3 (4.22%)	10 (12.19%)	0.141	0.318	0.084-1.204
B*8	9 (12.67%)	10 (12.19%)	1.000	1.045	0.399-2.736
B*13	2 (2.81%)	2 (2.43%)	1.000	1.159	0.159- 8.450
B*14	0	1 (1.21%)	1.000	-	-
B*17	1 (1.40%)	0	0.942	-	-
B*18	3 (4.22%)	2 (2.43%)	0.870	1.765	0.286-10.872
B*27	3 (4.22%)	7 (8.53%)	0.454	0.473	0.118-1.901
B*32	0	0			
B*35	29 (40.84%)	29 (35.36%)	0.596	1.262	0.656-2.429
B*37	1 (1.40%)	1 (1.21%)	1.000	1.157	0.071-18.843
B*38	4(5.63%)	5 (6.09%)	1.000	0.919	0.237-3.564
B*39	0	4 (4.87%)	0.168	-	-
B*41	4 (5.63%)	5 (6.09%)	1.000	0.919	0.237-3.564
B*42	0	0			
B*44	8 (11.26%)	9 (10.97%)	1.000	1.030	0.375-2.829
B*45	0	0			
B*46	0	1(1.21%)	1.000	-	-
B*47	0	1 (1.21%)	1.000	-	-
B*48	0	0			
B*49	3 (4.22%)	4(4.87%)	1.000	0.860	0.208-1.703
B*50	3 (4.22%)	7 (8.53%)	0.454	0.473	0.118-1.901
B*51	32 (45.07%)	25 (30.48%)	0.090	1.871	0.964-3.631
B*52	6(8.45%)	11 (13.41%)	0.474	0.596	0.208-1.703
B*53	1 (1.40%)	0	0.942	-	-
B*54	2 (2.81%)	1 (1.21%)	0.900	2.348	0.208-26.452

Tablo-9: Mide kanserli hasta ve kontrol grubunda HLA-B antijenleri dağılımı (devam)

HLA	Hasta (n: 71)	Kontrol (n:82)	P	OR	CI (%95)
B*55	2 (2.81%)	2 (2.43%)	1.000	1.159	0.159-8.450
B*56	0	0			
B*57	4 (5.63%)	4 (4.87%)	1.000	1.164	0.280-4.835
B*58	3 (4.22%)	3 (3.65%)	1.000	1.162	0.227-5.946
B*59	0	0			
B*60	4 (5.63%)	3 (3.65%)	0.845	1.572	0.340-7.274
B*61	0	0			
B*62	2 (2.81%)	3 (3.65%)	1.000	0.763	0.124-4.702
B*63	0	5 (6.09%)	0.097	-	-
B*64	1 (1.40%)	1 (1.21%)	1.000	1.157	0.071-18.843
B*65	5 (7.04%)	1 (1.21%)	0.152	6.136	0.700-53.824
B*67	0	0			
B*71	0	0			
B*72	0	0			
B*73	0	2 (2.43%)	0.541	-	-
B*75	0	0			
B*76	0	0			
B*77	0	0			
B*78	0	0			
B*81	0	0			

Tablo-10: Mide kanserli hasta ve kontrol grubunda HLA-C antijenleri dağılımı

HLA	Hasta (n: 71)	Kontrol (n:82)	P	OR	CI (%95)
Cw*1	2 (2.81%)	3 (3.65%)	1.000	0.763	0.124-4.702
Cw*2	4 (5.63%)	8 (9.75%)	0.519	0.552	0.159-1.918
Cw*3	9 (12.67%)	9 (10.97%)	0.941	1.177	0.440-3.150
Cw*4	32 (45.07%)	34 (41.46%)	0.775	1.158	0.610-2.200
Cw*5	7 (9.85%)	1 (1.21%)	0.023	10.500	1.256-87.774
Cw*6	8 (11.26 %)	18 (21.95%)	0.124	0.451	0.183-1.113
Cw*7	17 (23.94%)	24 (29.26%)	0.576	0.761	0.369-1.568
Cw*8	3 (4.22 %)	2 (2.43%)	0.870	1.765	0.286-10.872
Cw*9	0	0			
Cw*10	0	0			
Cw*17	1 (1.40%)	1 (1.21%)	1.000	1.157	0.071-18.843

Tablo-11: Mide kanserli hasta ve kontrol grubunda HLA-DRB1 antijenleri dağılımı

HLA	Hasta (n: 71)	Kontrol (n:82)	P	OR	CI (%95)
DRB1*01	2 (2.81%)	7 (8.53%)	0.248	0.311	0.062-1.546
DRB1*04	20 (28.16%)	29 (35.36%)	0.437	0.717	0.360-1.425
DRB1*07	12 (16.90%)	10 (12.19%)	0.551	1.464	0.591-3.627
DRB1*08	0	1 (1.21%)	1.000	-	-
DRB1*09	1 (1.40%)	0	0.942	-	-
DRB1*10	0	3 (3.65%)	0.297	-	-
DRB1*11	27 (38.02%)	28 (34.14%)	0.741	1.183	0.611-2.294
DRB1*12	1 (1.40%)	3 (3.65%)	0.717	0.376	0.038-3.700
DRB1*13	25 (35.21%)	19 (23.17%)	0.144	1.802	0.888-3.656
DRB1*14	7 (9.85%)	7 (8.53%)	0.999	1.172	0.390-3.519
DRB1*15	4 (5.63%)	16 (19.51%)	0.021	0.246	0.078-0.776
DRB1*16	7 (9.85%)	5 (6.09%)	0.574	1.684	0.510-5.562
DRB1*17	14 (19.71%)	20 (24.39%)	0.618	0.761	0.352-1.648
DRB1*18	1 (1.40%)	0	0.942	-	-

Tablo-12: Mide kanserli hasta ve kontrol grubunda HLA-DQ antijenleri dağılımı

HLA	Hasta (n: 71)	Kontrol (n:82)	P	OR	CI (%95)
DQ*2	26 (36.61%)	28 (34.14%)	0.881	1.114	0.573-2.165
DQ*4	1 (1.40%)	1 (1.21 %)	1.000	1.157	0.071-18.843
DQ*5	14 (19.71%)	20 (24.39%)	0.618	0.761	0.352-1.648
DQ*6	26 (31.70.61%)	31 (37.80%)	1.000	0.951	0.492-1.835
DQ*7	28 (39.43%)	31 (37.80%)	0.968	1.017	0.558-2.057
DQ*8	19 (26.76%)	22 (26.82%)	1.000	0.997	0.486-2.042
DQ*9	1 (1.40%)	0	0.942	-	-

Yukarıda detaylı dökümünü verdiğimiz hasta kontrol çalışmasında, HLA antijenlerinden HLA Cw*5 antijeni hasta grubunda kontrol grubundan daha fazla bulundu. Fark, istatistiksel olarak anlamlıydı. HLA CW*5 hasta grubunda 7 (9.85%) hastada, kontrol grubunda 1 (1.21%) kişide pozitif bulundu (p=0.023, OR 10.500, GA 1.256-87.774).

Ancak hasta kontrol çalışmasında HLA-DRB1*15 antijeni kontrol grubunda hasta grubundan daha fazla bulundu ve fark, istatistiksel olarak anlamlıydı. HLA-DRB1*15 hasta grubunda 4 (5.63%) hastada, kontrol grubunda 16 (19.51%) kişide pozitif bulundu (p=0.021, OR 0.246, GA 0.078-0.776). Bu HLA-DRB1*15 antijeni kontrol hasta grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde p değeri 0.021, OR 4.061, güven aralığı 1.289-12.788 olarak bulundu.

Hasta grubunu kontrol grubuna göre değerlendirdiğimizde HLA-A*33 antijeni hasta grubunda 6 (8.45%) hastada, kontrol grubunda 2 (2.43%) kişide pozitif olarak bulundu (OR 3.692, GA 0.721-18.910). Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. P değeri 0.193 olarak tespit edildi.

HLA-A*1 antijeni hasta grubunda 10 (14.08%) hastada, kontrol grubunda 20 (24.39%) kişide pozitif olarak bulundu. Kontrol grubu hasta grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde OR 1.968 bulundu. Ayrıca fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. P değeri 0.162 olarak hesaplandı.

Diğer HLA-A antijenlerinde anlamlı bir akümülasyon tespit edilmedi.

HLA-B antijenlerine baktığımızda; HLA-B*7 antijeni hasta grubunda 3 (4.22%) hastada, kontrol grubunda 10 (12.19%) kişide pozitif olarak bulundu. Hasta grubu kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde p değeri 0.141, OR 0.318, güven aralığı 0.084-1.204 olarak tespit edildi. Aynı HLA-B*7 antijeni kontrol grubu hasta grubuna göre değerlendirildiğinde OR 3.148, güven aralığı 0.831-11.928 bulundu. Ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p= 0.141).

Yine aynı şekilde HLA-B antijenlerinden HLA-B*39 ve HLA-B*63 hasta grubunda hiç bir hastada pozitif değilken, kontrol grubunda HLA-B*39 4 (4.87%), HLA-B*63 5 (6.09%) kişide pozitif olarak bulundu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0.168, p=0.097).

HLA-B*51 antijeni hasta grubunda 32 (45.07%) hastada, kontrol grubunda 25 (30.48%) kişide, HLA-B*65 antijeni hasta grubunda 5 (7.04%) hastada, kontrol grubunda 1 (1.21%) kişide pozitif olarak bulundu. Hasta kontrol grubu için HLA-B*51 için OR 1.871 olarak saptandı. Ancak her iki HLA-B antijeni içinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (HLA-B*51 için p=0.090, HLA-B*65.için p=0.152).

HLA-C antijenlerinden Cw*6 antijeni hasta grubunda 8 (11.26 %) hastada, kontrol grubunda 18 (21.95%) kişide pozitif olarak bulundu. Hasta grubu kontrol grubuna göre çalışıldığında OR 2.215 olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.124). Güven aralığı (GA) 0.898-5.462 olarak tespit edildi.

HLA-DRB1*01 antijeni kontrol grubunda hasta grubuna göre daha fazla bulundu (hasta grubunda 2 (2.81%), kontrol grubunda 7 (8.53%) kişide). Ancak p değeri anlamsızdı (p=0.248). Kontrol grubu hasta grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde OR 3.220, güven aralığı 0.647-16.031 olarak bulundu.

HLA-DRB1*13 antijeni hasta grubunda 25 (35.21%), kontrol grubunda 19 (23.17%) kişide pozitif olarak belirlendi. Ancak bu antijende de istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (p=0.144). OR 1.082, güven aralığı 0.888-3.656 olarak saptandı.

HLA-DQ antijeni yönüyle hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Mide kanserinin etyolojisinde diyet, çevresel etmenler ve genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Aynı eksojen faktörlere maruz kalan farklı ırklarda hastalıkların aynı sıklıkta görülmemesi toplumların genetik yapılanmaları ile hastalık arasında bir ilişki olduğunu gösterir.

Bu noktadan hareketle toplumların ortak genetik kökenlerinin bir yansıması olan HLA (human leucocyte antigen) antijenleri ilgi odağı olmuştur. Günlük hayatta organ transplantasyonlarında ve babalık tayinlerinde sıklıkla kullanılan bu antijenlerin çeşitli hastalıklarla olan ilişkileri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu antijenler insanda 6. kromozomun kısa kolunda kodlanırlar ve organizmanın kendinden olan ve olmayan ayrımı yapmasında görevlidirler (50). Örneğin Leismaniasis'e en çok yakalanan ülke olan Venezüella'da yapılan bir çalışmada bu hastalığa maruz kalanlarda HLA-A28, B22, DQ8 antijenlerine sıklıkla rastlanıldığı görülmüş, aynı populasyon da bu hastalığa yakalanmayan sağlıklı kişilerde ise HLA-B15 antijeni sık görülmüştür (51).

Yıllardır devam eden HLA ile tümörler arasındaki çalışmalar günümüzde artan bir hızla devam etmektedir. HLA antijenlerinin tümörün evresine, tedaviye verdiği cevaba ve prognozuna göre her bir populasyon için farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle aynı hastalık için farklı populasyonlarda HLA çalışmasının yapılmasının önemi ortadadır. Brasanac (48) HLA-DR, DQ ve DP'nin renal hücreli karsinom (RCC) ile ilişkisi olduğunu, klas 2 antijenlerinin varlığını ve kötü eksprese edildiğini bildirmiştir. Ancak başka bir çalışmada (52) renal hücreli karsinomda HLA-A23(9) ve DQ7(3) alellerinin yükselmiş olduğu rapor edilmiştir. RCC'da da görüldüğü gibi HLA antijenleri ile hastalık ilişkisi populasyonlar arasında farklılık göstermektedir.

Lin J. ve arkadaşları (53) özefagus kanseri ile HLA-DRB1 alelleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar. 42 özefagus kanserli hasta 136 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmış, özefagus kanserli hastalarda HLA-DRB1*0901 aleli sıklığı normal kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p=0.028$, OR 2.053). HLA-DRB1*0901 alelinin özefagus kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubundan daha yaygın olması Hubei Han Çinlileri ile bu alelin pozitif ilişkisini gösterir. Lin J. ve arkadaşları (53)

HLA-DRB1*0901 alelini taşıyan kişilerin özefagus kanserine eğilimli olabileceğini bildirmişlerdir.

Kanserlerde HLA antijen ekspresyonunun, kanser gelişimi ve prognozla ilişkisi hala tartışmalıdır. Kanser hücreleri üzerine HLA antijenlerini içeren immün cevapların kanser ilerlemesini baskılamada veya mutasyona uğrayan hücrelerin bertaraf edilmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (54,55).

Türk popülasyonunda daha önce Tip I Diyabetes Mellitus (56), Behçet hastalığı (57), Graves hastalığı (58,59), Lepramatöz lepra (60), Reiter hastalığı (61), Miyasteniya gravis (62), Duodenal ülser (63) ve Sarkoidoz (64) gibi hastalıklarla HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda takip edilen 71 mide kanserli hastanın doku uygunluk antijenleri olan HLA grupları incelendi. Kontrol grubu olarak 82 kemik iliği veya böbrek vericisinden oluşan sağlıklı kişiler alındı. HLA gruplarının bölgemizdeki mide kanserli hastalardaki dağılımı, hangi HLA antijenlerinin mide kanseri ile pozitif veya negatif ilişkisinin olduğu araştırıldı.

Mide kanseri ile HLA arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma olmasına karşın, ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Perri ve arkadaşları İtalyalı hastalarda yaptıkları çalışmada HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 alellerinin Helikobakter pylori enfeksiyonu ve mide kanseri ile ilişkisinin olup olmadığını araştırdılar. Mide adenokarsinomlu 50 hasta ve kolon adenokarsinomlu 80 hasta, 179 sağlıklı denekle karşılaştırıldı. Helikobakter pylori enfeksiyonun prevalansı, 3 grup arasında anlamlı derecede farklı değildi. Kanser grubu ve kontrol grubunda bulunan H. Pylori enfeksiyonun serolojik kanıtı ve herhangi bir HLA-DQ alelinin mevcudiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Kolon kanserinde kontrol grubundan daha az bulunan HLA-DQA1*0201'den başka, mide veya kolon kanserli hastalarda değişen sıklıkta başka HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 aleli tespit edilmedi. Kanser hastaları kanserin histolojik derecesi, anatomik tümör bölgesi ve TNM evresine göre sınıflandırıldığında, HLA-DQA1 veya HLA-DQB1 alelleri ve H. Pylori enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu çalışmada HLA-DQA1

ve HLA-DQB1 genlerinin karsinogenesizde rol alsa da bunun önemsiz bir rol olduğu sonucuna varıldı (65). Bu çalışma, bizim çalışmamızı desteklemekte idi. Şöyle ki biz de mide kanserli grupla kontrol grubu arasında HLA-DQ alelleri açısından anlamlı bir fark gözlemlemedik.

Ohtani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-DRB1*04051 alelinin H. pylori pozitif mide adenokarsinom'u için bir konakçı genetik risk faktörü olabileceği ileri sürüldü. Aynı araştırmacının önceki bir başka çalışmasında HLA-DQA1*0102 alelinin H. pylori ilişkili atrofik gastrit ve mide adenokarsinomuna karşı dirence katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (66).

Gastrektomi esnasında lenf nodu eksizyonunun hayatta kalma oranını artırdığı gösterilmiş olduğundan bu durum günümüzde mide kanseri için standart tedavinin bir parçasıdır (67). Halbuki, tümörler üzerine MHC ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada mide adenokarsinomada HLA ekspresyonu ile histoloji ve analiz edilen klinik parametreler arasında ilişki bulunamazken (68), Ogoshi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada HLA-DR4 ile özellikle kötü diferansiye adenokarsinomda lenf nodu metastazının artan riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kötü diferansiye adenokarsinoma da lenf nodu metastazlı hastalarda HLA-DR4 antijeni sıklığı lenf nodu metastazı olmayan hastalardakinden önemli ölçüde daha yüksek bulundu (düzeltilmiş p = 0.0387) (69). Ancak kolon kanserinde HLA klas II ekspresyonuyla lenf nodu metastazı ve diferansiyasyon derecesi arasında ilişki bulunmadı (70).

Magnusson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, iki farklı HLA klas II lokusunda ki alellerin mide kanserinin farklı yönleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DQA1*0102 aleli H.pylori enfeksiyonundan korunma ile ilişkili iken DQB1*1601 aleli mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada DQB1*1601 alelinin etkisinin, H. pylori negatif kişilerde daha belirgin olduğundan, kanser gelişiminde H. Pylorinin rolünün daha az olduğu bildirilmiştir (71). Farklı populasyonlardan elde edilen farklı sonuçlar, her toplumun kendi riskli HLA grubunu belirlemesinin gereğini ortaya çıkarmıştır.

Taiwan'da yapılan çalışmada HLA-DRB1 lokusunda mide kanserli hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark elde edilmedi. Bizim çalışmamızda HLA-DRB1*15 antijeni kontrol hasta çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.021, OR 4.061, GA 1.289-12.78). Bu antijenin mide kanserinden korunmada anlamlı olduğu düşünülebilir. Yine Taiwan'da yapılan aynı çalışmada HLA-DQB1*0301'in muhtemelen H. pylori'ye direnç sayesinde mide kanseri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip iken HLA-DQB1*0602'in özellikle proksimal yerleşen tümörlerde mide kanserine hassasiyet sağladığı rapor edilmiştir (72). Taiwan'daki çalışmada DQB1*0301 mide kanseri üzerine koruyucu etkiye sahipken Texas'ta Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-DQB1*0301, mide adenokarsinomalı Kafkasyalı hastalarda kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha sık tespit edilmiştir. Bu durumun muhtemelen H. pylori enfeksiyonuna artmış hassasiyetle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (73).

Singapur'da yapılan diğer bir çalışmada, 41 mide kanseri (Lauran sınıflamasına göre 23 intestinal, 18 diffüz tip) vakasında bir HLA klas II antijeni olan HLA-DR antijenin ekspresyonu analiz edildi. İntestinal tipte 17, diffüz tipte 2 vakada HLA-DR antijeni pozitif bulundu. Bu çalışmada diffüz ve intestinal tip mide kanseri arasındaki boyanma şekli ve sıklığındaki farkın, bunların mide kanserinin iki farklı alt tipi olduğu fikrini desteklediği belirtildi. Yine bu çalışmada bir grup olarak orta ve iyi diferansiye intestinal tip mide kanseri kötü diferansiye intestinal tip mide kanseri ile karşılaştırıldığında HLA-DR ekspresyonun daha sık olduğu gösterildi (74).

Azuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-DQA1*0102 alelinin atrofik midede H. pylori'ye karşı dirence ve onun intestinal tip mide adenokarsinomu ile ilişkisine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Halbuki DQA1*0102'nin yokluğu H. pylori ile ilişkili atrofik gastrit ve intestinal tip mide adenokarsinom'u için bir konakçı genetik risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (75). Bu sonuç yukarıda Ohtani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı desteklemektedir.

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü üzere bazı HLA antijenlerinin bir kısmının mide kanseri için risk faktörü, diğer bir kısmının ise koruyucu olduğu, birçok alelin ise herhangi bir etkisinin bulunmadığı gösterildi. Bizim çalışmamızda ise klas I

antijenlerinden HLA-Cw5 ve klas II antijenlerinden HLA-DRB1*15 istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HLA CW*5 hasta grubunda 7 (9.85%) hastada, kontrol grubunda 1 (1.21%) kişide pozitif bulundu (p=0.023, OR 10.500, GA 1.256-87.774). HLA-DRB1*15 hasta grubunda 4(5.63%) hastada, kontrol grubunda 16 (19.51%) kişide pozitif bulundu (p=0.021, OR 0.246, GA 0.078-0.776). Bu değerler bize HLA-Cw5'in mide kanseri için bir risk faktörü olabileceğini, mide kanser prevelansı yüksek olan toplumlarda bu antijenin taranmasının erken kanser tanısında ve aşı çalışmalarında önemli olabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan HLA-DRB1*15 antijenin mide kanseri için koruyucu rol oynayabileceği de düşünülebilir Bu düşüncenin desteklenmesinde başka çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Ohtani ve arkadaşları, çalışmalarında HLA-DRB1*04051 alel sıklığının mide adenokarsinomlu hastalarda (17.9%) kontrol grubununkinden (7.9%) (pc=0.045) anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır. Bu genetik risk H. pylori enfeksiyonundan bağımsızdı (76). Aynı şekilde Jayanthi ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DR3 antijen sıklığının anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (p<0.01) (77).

HLA sisteminin mide kanserli hastaların sağ kalım süresinde rolü alıp almadığını gösteren fazla çalışma yoktur. Bir çalışmada, Hayashi ve arkadaşları evre III mide kanserli hastalarda HLA-DR4 antijeninin daha uzun sağ kalım ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (78). Diğer bazı araştırmalar belli HLA antijenlerinin, HLB-B8 antijeninin Hodgkin hastalığı (79), HLA-9 antijeni akut lenfoblastik lösemi (80) gibi malign hastalıkların prognozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Ohmori ve arkadaşları 88 mide kanserli hasta ve 525 sağlıklı kontrol grubunun HLA klas I (HLA-A) ve klass II (HLA-DR, DQ, DP) antijenlerini incelediler. Kontrol ve hasta grubu arasında bazı HLA alelleri sıklığında az bir ilişki tespit ettiler (81). Bizim çalışmamızda hasta grubunu kontrol grubuna göre değerlendirdiğimizde HLA A*33 antijeni hasta grubunda 6 (8.45%) hastada, kontrol grubunda 2 (2.43%) kişide pozitif olarak bulundu (OR 3.692, GA 0.721-18.910). Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.193)

HLA A*1 antijeni hasta grubunda 10 (14.08%) hastada, kontrol grubunda 20 (24.39%) kişide pozitif olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.162).

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda belirgin sıklıkta olan, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bazı alellerin tespit edildiği gösterildi. Ohmori ve arkadaşlarının (81) mide kanserinin dünyada en sık görüldüğü ülkelerden biri olan Japonya'da, ülkemizde ise mide kanserinin en sık görüldüğü illerden biri olan Erzurum ve çevresinde belirlediğimiz bu aleller, diyet veya çevresel faktörlerden etkilenmiş olabilir. Çok sayıda çalışmada vurgulanan HLA-mide kanseri arasındaki güçlü ilişkilere rağmen Japonya'da yapılan çalışmada, Japon hastalarda, mide kanserinde çevresel faktörlerin, özellikle diyetin genetik faktörlerden daha etkili olduğu bildirilmiştir (81).

Daha önce yapılan birçok çalışmada Türkiye'de mide kanserinin en sık Erzurum ve Van çevresinde görüldüğü bildirilmiştir (24,27,82). Bunun nedenleri olarak; tütsüleme, tezek ve tandır kullanımı, tuzlu beslenme, tütün, sıcak kırtlama çay, toksinler (mantar), kötü ağız hijyeni, toprak ve sudaki ağır metaller ve radyoaktif elementler, sebze ve meyveden fakir beslenme ve H. pylori gösterilmiştir (27). Ayrıca bölgemizde yapılan bir başka çalışmada ise özefagus ve mide kanserlerinin etyolojisinde sigara ve alkol kullanımı bir risk faktörü olarak kabul edilmemekle birlikte, sosyoekonomik seviyenin düşük olması, iklim şartları, taze sebze ve meyve tüketiminin az olması, sıcak gıda alınımı, tuzlu ve yağlı gıda tüketiminin fazla olması risk faktörü olarak gösterilmiştir (83).

Hastaların %9.8' BRh (+), %4.9'u ABRh (-), %34.4 ARh (+), %4.9'u ARh (-), %27.8'i ORh (+), %6.5'i ORh (-), %11.4'ü ABRh (+) idi. Bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmada (84) mide kanserli hastalarda kan grubu dağılımı bizim sonuçlarımızla benzer bulunmuştur.

Mide kanserinin multifaktöriyel bir hastalık olduğu öteden beri bilinmektedir. Özellikle bögemizde GİS kanserleri içerisinde en sık görülen bu hastalıkla ilgili olarak diyet ve çevresel etmenler yanında diğer etyolojik faktörler üzerinde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın genetik yönü ihmal edilmiş gözükmektedir. Öyle

ki ülkemizde mide kanseri-HLA ilişkisini konu ala daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda HLA doku dağılımını inceledik. HLA antijenlerindeki farklı lokusların mide kanserine direnci veya yatkınlığı kontrol edebileceği kanısına varıldı. HLA antijenleri herhangi bir hastalıkta toplumdan topluma farklı şekilde eksprese olacağından her toplum kendi doku grubunu belirlemelidir.

Çalışmamızda HLA-Cw5 antijeni mide kanserli hastalarda, HLA-DRB1*15 antijeni ise kontrol grubunda anlamlı yüksek bulundu. Bu da bize, HLA-C5 antijeninin bölgemizdeki mide kanserli hastalar için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok hastaya ancak ileri evrelerde tanı konulduğu ve ileri evre mide kanseri vakalarında 5 yıllık yaşam beklentisinin sadece %7-15 civarında olduğu düşünülürse, toplum taramalarıyla risk antijenlerinin saptanmasının hastalığın erken tanısında ve aşı çalışmalarında oldukça faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran veya serviste yatırılarak takip edilen histopatolojik mide kanseri tanısı alan 71 hasta ve kemik iliği veya böbrek vericisi olan sağlıklı 82 kişilik kontrol grubundan oluştu. Hasta grubunun yaş ortalaması 58.97±12.92 (29-87) olup, %32.39'u bayan, %67.60'ı erkektir. Kontrol grubu yaş ortalaması 48.91±10.32 (28-74), %37.80'i bayan, %62.19'i erkektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Olguların 70'i (%98.8) adenokarsinom, 1 hasta (%1.40) yassı epitel hücreli karsinom idi.

2. 37 hastada (%52.1) metastaz tespit edildi. Bu metastazların 10'u (%27) periton, 7'si (%18.9) pankreas, 1'i (%2.7) karaciğer + cilt, 15'i (%40.5) karaciğer, 2'si (%5.4) karaciğer + kemik, 1'i (%2.7) karaciğer + periton, 1'i (%2.7) akciğer + karaciğer + periton idi.

3. Hastaların kan grupları; %9.8' BRh (+), %4.9'u ABRh (-), %34.4 ARh (+), %4.9'u ARh (-), %27.8'i ORh (+), %6.5'i ORh (-), %11.4'ü ABRh (+) idi.

4. Çalışmamızda HLA-Cw5 antijeni mide kanserli hastalarda (p=0.023 OR:10.500), HLA-DRB1*15 antijeni ise kontrol grubunda (p=0.021 OR:0.246 ve kontrol hasta karşılaştırmasında p=0.021, OR:4.061) anlamlı ölçüde yüksek bulundu. HLA-C5'in mide kanseri için bir risk faktörü olabileceği tespit edildi.

5. Bazı HLA antijenlerinde ise daha zayıf ekspresyon görüldü (HLA A*33 OR:3.692, HLA A*1, HLA-B*7, HLA-B*39 HLA-B*63, HLA-B*51, Cw*6, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*13), OR'ları diğer antijenlere göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak;

Toplumda HLA dağılımının belirlenmesi, mide kanseri açısından risk altındaki kişilerin belirlenmesinde ve hastalığın prognozu ile tedavisi açısından oldukça olumlu sonuçlar vereceği inancındayız.

Bu konuda daha sağlıklı neticelere varmak için çalışmamızın yapılacak diğer çalışmalarla desteklenmesi düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Akdoğan RA, Arslan M. Mide tümörleri. İçinde Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (yazarlar). Gastroenteroloji. İstanbul: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002: 107-112.
2. Burke AC, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil Essentials of Medicine. Çeviri: Çavuşoğlu H. Cecil Essentials of Medicine'nin Türkçesi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2002: 352-353.
3. Şimşek İ. Mide tümörleri. İçinde İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (yazarlar). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2003: 1538-1542.
4. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri 1995-1999. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2002: Bakanlık Yayını No: 618.
5. Mayer RJ. Neoplasms of the esophaqus and stomach. *In* Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Faucı AS, Root RK (eds). Harrison's Prıncıples of Internal Medicine. New York: McGraw Hill, 1991: 1249-1251.
6. Kapıcıoğlu S. Mide tümörleri. İçinde Telatar H, Şimşek H (yazarlar). Gastroenteroloji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1993: 279-293.
7. Powell SM, Minasi J. Gastric Cancer. *In* Lawrence JB, Daum F et al.(eds). Current Medicine. Philadelphia: 1999: 342-354.
8. K Wu. The immunogenetics and pathogenesis of gastric cancer. Drugs of Today 2002; 38: 391-396.
9. Cengiz A. Gastrik Neoplazmlar. İçinde Topuz E, Aydıner A, Karadeniz AN (yazarlar). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Reklam San. ve Tic. Ltd. Şti., 2000: 115-125.
10. Perera FP, Weistein IB. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. Carcinogenesis 2000; 21: 517-524.
11. Ames BN. Cancer prevention and diet: help from single nucleoide polymorphisms. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 12216-12218.
12. Düzgün N. Doku Uygunluk Antijenleri (Majör Histokompatibilite Kompleks Antijenleri). İçinde Tokgöz G (yazar). Klinik İmmünoloji. Ankara: Antıp A.Ş., 1997: 30-38.
13. Sebik F. HLA Sistemi. İçinde Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (yazarlar). Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 27-33.

14. Direskeneli H. İmmünogenetik, Klinik Romatoloji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 31-35.
15. Tülek N. Majör Histokompatibilite Antijenleri ve Dokuoku Tiplendirme. İçinde Sert Ş (yazar). Böbrek Transplantasyonu El Kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 16-30.
16. Seashore RM, Wappner SR, Endocrine system: Genetics in primary care and clinical medicine. Appleton-Lange USA, 1996: 153-169.
17. Carpenter CB. The Major Histocompatibility Gene Complex. *In* Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (eds). New York: McGraw Hill, 1991: 86-92.
18. Faghiri Z, Tabie SZ,Taheri F. Study of the association of immunodominance among epitopes with low affinity for MHC. İmmunology Today 1995; 17: 80-85.
19. Wilson GA, Duff WG. Genetic traits in common disease. British Medical Journal 1995; 310: 1482-1483.
20. Feltkamp TEW, Khan MA, Lopez de Castro AJ. The pathogenetic role of HLA- B27. İmmunology Today 1995; 17: 5-6.
21. Ryosuke H. HLA Type and Survival in Gastric Cancer. Cancer Research 1986; 46: 3701-3703.
22. Karpeh MS, Kelsen DP, Teper JE. Cancer of the stomach. *In* DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles And Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Comp., 2001; 1092-1126.
23. Taçyıldız İ. Türkiyede Gastrointestinal Kanserler (Epidemiyoloji), Diyarbakır: 1. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyum Özet Kitapçığı, 2001: 62-65.
24. Okçu N. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Mide Kanserinin Demografik Özellikleri. Erzurum: Hepato-Gastroenteroloji Sempozyum Özet Kitapçığı, 2003: 9-12.
25. Luk GD. Tumors of the Stomach. *In* Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF (eds). Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; 733-749.
26. Ward MH, Lopez Carillo L. Dietary factors and risk of gastric cancer in Mexico City. Am J Epidemiol 1999; 149: 924-932.

27. Türkdoğan K. Doğu Anadolu Bölgesinde Üst Gastrointestinal (Özefagus ve Mide) Kanserlerinde Beslenme ve Çevre ile İlgili Risk Faktörleri. Erzurum: Hepato-Gastroenteroloji Sempozyum Özet Kitapçığı, 2003:13-20.
28. Kzerouni N, Sinha R, Greenberg A, Che-Han Hsu, Rothman N. Erratum to "Analysis of 200 food items for benzo(a)pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study". Food and Chemical Toxicology 2001; 39: 423-436.
29. Özden A. Midenizdeki Yabancı Hp. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2003; 91-98.
30. Özden A. Helicobacter pylori. İçinde Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (yazarlar). Gastroenteroloji. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002: 113-126.
31. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çeviri: Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 1995: 473-522.
32. Taş F, Aydıner A. Kanserin Nedenleri Sigara ve Kanser İlişkisi Diyet ve Kanser. İçinde Topuz E, Aydıner A, Karadeniz AN (yazarlar). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Reklam San. ve Tic. Ltd. Şti., 2000: 54-58.
33. Munoz N. Epidemiology of Gastric Cancer and Perspectives for Prevention, Epidemiology, Wu K, Crusius JBA, Shivananda, Fan D, Pena AS. The İmmünogenetics and Pathogenesis of Gastric Cancer, Drugs of Today 2002, 38:391-417.
34. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous in a high risk population. Cancer Res 1990; 50: 4737-4770.
35. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-6740.
36. Samuel B. Tumors of The Stomach and Small Intestine. *In* Grendell JH. (Ed). Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Connecticut: A Simon and Schuster Company, 1996; 350-362.
37. Bordmer JG, Marsh SG. Nomenclature for factors of HLA system. Human Immun 1989; 28: 326-342.
38. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çeviri: Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 1995: 120-122.
39. Dankers MK, Heemskerk MB, Duquesnoy RJ, Doxiadis II, Oudshoorn M, Roelen DL, Claas FH. HLAMatchmaker algorithm is not a suitable tool to predict the alloreactive cytotoxic T-lymphocyte response in vitro. Transplantation. 2004; 78: 165-167.

40. Adams D. How the immune system Works and why it causes autoimmune diseases ? Immunology Today 1996; 17: 300-302.

41. Roitt I, Brostoff J, Male D. Major histocompatibility complex. *In* Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). Immunology. St. Louis, Mo: The CV Mosby Co; 1985: 4.1-4.12.

42. Kirszenbaum M, Moreau P, Gluckman E, Dausset J, Carosella E. An alternatively spliced form of HLA-G mRNA in human trophoblasts and evidence for the presence of HLA-G transcript in adult lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 4209–4213.

43. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). Celluler and Moleculer Immunology (Saunders Text and Review Series). Philadelphia: W. B. Saunders Company,1997: 97-114.

44. Colombe BW. Histocompatibility testing. *In* Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). Basic and Clinical Imunology. London: Prentice Hall; 1994: 237-255.

45. Saruhan-Direskeneli G. İçinde İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (yazarlar). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2003: 2571-2579.

46. Doherty DG, Nepom GT. The Human Major Histocompatibility Complex and Disease Susceptibility. *In* Rimoin DL, Concor JM, Pyeritz RE (eds). Principles and Practice of Medical Genetics. New York: Churchill Livingstone, 1996: 479-504.

47. Schwartz BD. The Human Major Histocompatibility Human Leukocyte Antigen (HLA) Complex. *In* Stites DP, Terr AI (eds). Basic and Clinical Immunology. Lebanon: Appleton & Lange, 1991: 45-60.

48. Brasanac D, Muller CA, Muller GA, Hadzi Dzokic J, Markovic Lipkovski J: HLA class I antigens expression in renal cell carcinoma: histopatological and clinical correlation. J Exp Clinical Cancer Res 1999; 18: 505-510.

49. Yılmaz E. Monoklonal HLA klas I doku tipi plaklarının babalık tayinlerinde kullanılabilirliğinin araştırılması ve diğer konvansiyonel sistemlerle karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, 1996.

50. Özalp AU. Mesane tümörü ve HLA ilişkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2001.

51. Lara ML, Scorza IV. Immunogenetics of human American cutaneaus Leishmaniasis. Study of HLA haplotypes in 24 families from Venezuela. Human Immunol 1991; 30: 129-35.

52. Çekmen A. Evre T1 ve evre T2 renal hücre karsinomlu olgularda HLA'nın rolü. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2001.

53. Lin J, Deng CS, Sun J, Zheng XG, Huang X, Zhou Y, Xiong P, Wang YP. HLA-DRB1 allele polymorphisms in genetic susceptibility to esophageal carcinoma. World J Gastroenterol 2003; 9: 412-416.

54. Bustin SA, Li SR, Phillips S, Dorudi S. Expression of HLA class II in colorecral cancer: evidence for enhanced immunogenicity of microsatellite-instability-positive tumours. Tumour Biol 2001; 22: 294-298.

55. Wang RF, Johnton SL, Zeng G, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Rosenberg SA, A brease and melanoma-shared tumor antigen: T cell response to antigenic peptides translated from different open reading grames. J Immunol 1998; 161: 3598-3606.

56. Tombul HZ. I Diabetes Mellituslu Hastalarda Diabetik Nefropatinin HLA antijenleri ile ilişkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1995 .

57. Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A. The high prevalansof HLA B5 in Behçet's disease. Clin Exp İmmünol 1977; 30: 259.

58. Sarıhan S. Troid Oftalmopatili Olgularda Tip I ve Tip II HLA Dağılımı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2002.

59. Orhan Y, Azezli A, Çarin M, Aral F. Human lymphocyte antigens and Graves disease in Turkey. J Clin Immunol 1993; 13: 339-343.

60. Cem Mat M, Yazıcı H, Özbakır F, Tüzün Y. The HLA association of Lepromatous Leprosy an borderline Lepromatous Leprosy in Turkey. A preliminary study. Int J Dermatol 1988; 27: 246-247.

61. Tuncer T, Arman MI, Akkuş A, Batur B, Ünal S. HLA-B27 and clinical features in Reither's syndrome. Clin Romotology 1992; 11: 239-242.

62. Akalın MA, Altıntaş A, Yılmaz E, Erkol Gökhan, Erdoğan E, Baslo P. HLA phenotypes in myasthenia gravis. Cerrahpaşa J Med 2000; 31: 134-139.

63. Bilir M. Duodenal ülser ile HLA-B5 ve HLA-B12 doku grupları arasındaki ilişkinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1995.

64. Bilir M, Sipahi S, Yılmaz E, Midilli K, Yanardağ H, Çağatay T, Demirci S, Karayel T, Erdoğan E. Association of HLA class I and class II antigens with sarcoidosis. Cerrahpaşa J Med 1999; 30: 163-166.

65. Perri F, Piepoli A, Quitadamo M, Merla A, Bisceglia M. HLA-DQA1 and –DQB1 genes and Helicobacter pylori infection in Italian patients with gastric adenocarcinoma. Tissue Antigens 2002; 59: 55-57.

66. Ohtani M, Azuma T, Yamakawa A, Yamakazi S, Dojo M, Yamakazi Y, Kuriyama M. Association of HLA-DRB gene locus with helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis or gastric adenocarcinoma. GUT 2001; 49: A56.

67. Kodoma Y, Sugimachi K, Soegima K,Matsusaka T, Inokuchi K. Evaluation of intensive lymph node dissection of carcinoma of the stomach. World J Surg 1981; 5: 241-248.

68. Hilton DA, West KP. An evaluation of the prognostic significance of HLA-DR expression in gastric carcinoma. Cancer 1990; 66:1154-1157.

69. Ogoshi K, Tajima T, Mitomi T, Tsuji K. HLA-DR4 antigen and lymph node metastases in poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. Cancer 1994; 73: 2250 –2252.

70. Gutierrez J, Lopez-Nevot MA, Cabrera T, Oliva R, Esquivias J, Ruiz-Cabello F, at al. Class I and II HLA antigen distribution in normal mucosa, adenoma and colon carcinoma: Relation with malignancy and invasiveness. Exp Clin Immunogenet 1987; 4: 144-152.

71. Magnusson PKE, Entroth H, Eriksson I, Held M, Nyren O, Engstrand L, Hansson LE, Gyllensten UB. Gastric cancer and human leukocyte antigen: Distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by helicobacter pylori. Cancer Research 2001; 61: 2684-2689.

72. Wu MS, Hsieh RP, Huang SP, Chang YT, Lin MT, Chang MC, Shun CT, Sheu JC, Lin JT. Association of HLA-DQB1*0301 and HLA-DQB1*0602 with different subtypes of gastric cancer in Tiawan. Jpn J Cancer Res 2002; 93: 404-410.

73. Lee JE, Lowy AM, Thompson WA, Lu M, Loflın PT, Skıbber JM, Ewans DB, Curley SA, Mansfield PF, Reveılle JD. Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II DQ B1*0301. Gastroenterology 1996; 111: 426-432.

74. Teh M, Lee YS. HLA-DR antigen expression in intestinal-type and diffuse-type gastric carcinoma. Cancer 1992; 69:1104-1107.

75. Azuma T, Ito S, Sato F, Yamakazi Y, Miyaji H, Ito Y, Suto H, Kuriyama M, Kato T, Kohli Y. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by helicobacter pylori infection. Cancer 1998; 82: 1013-1018.

76. Ohtani M, Azuma T, Yamakazi S, Yamakawa A, Ito Y, Muramatsu A, Dojo M, Yamakazi Y, Kuriyama M. Association of the HLA-DRB1 gene locus with gastric adenocarcinoma in Japan. Digestive and Liver Disease 35; 468-472.

77. Jayanthi M, Habibullah CM, Ishaq M. HLA-DR antigens in gastric carcinoma. Immunology Letters 1990; 24: 265-266.

78. Hayashi R, Ochiai T. HLA Type and Survival Gastric Cancer. Cancer Research 1986; 46: 3701-3701.

79. Falk J, Osaba D. HLA antigens and survival in Hodgkin's disease. Lancet 1971; 2: 1118-1120.

80. Lawler SD, Klouda DT, Smith PG, Till MM, Hardisty RM. Survival and HLA-system in acute lymphoblastic leukemia. Br Med J 1974; 23: 547-548.

81. Ohmori M, Yasunaga S, Maehara Y, Sugimachi K, Sasazuki T, DNA typing of HLA class I (HLA-A) and class II genes (HLA-DR,-DQ and –DP) in Japanese patients with gastric cancer. Tissue Antigens 1997; 50: 277-282.

82. Tükdoğan MK. Türkiyenin doğusundaki üst GİS kanserlerinin epidemiyolojik ve klinik olarak değerlendirilmesi. Diyarbakır: 1. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyum Özet Kitapçığı, 2001: 54-58.

83. Öztopuz A. Doğu Anadolu Bölgesinde Özofagus ve Mide Kanserlerinde Etyolojik Faktörler Üzerine Bir Araştırma. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2000.

84. Yeğin İ. Mide kanserinde E- Cadherin genindeki heterozigosite kaybının araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2004.

ONAY

"Mide kanserli hastalarda HLA doku grupları dağılımının araştırılması" adlı çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 27.12.2002 tarih ve 7 sayılı Anabilim Dalı kurul kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 04.04.2003 tarih ve 40 sayılı oturum, 2 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı 12.06.2003 tarih ve 3 sayılı oturumu 18 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Mide Kanserli Hastalarda HLA Doku Grupları Dağılımının Araştırılması

Dr. Mehmet BİLİCİ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 26.06.2000
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 18.10.2004
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 18.10.2004

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Yılmaz SELÇUK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER

Jüri Üyesi : Doç Dr. Mustafa YILMAZ

Anabilim Dalı Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Ekim 2004
ERZURUM