

60665

T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HODGKİN DIŞI LENFOMA'DA
REMİSYON VE AKTİVİTE KRİTERLERİ

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM
BİLİMSEL VE YENİ
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜLTÜR VE TURİZM

Tez Yöneticisi : Doç. Dr. V. Akın UYSAL

Dr. Mehmet ŞENEL

60665

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA, 1987

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METHOD.....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	36
ÖZET.....	47
KAYNAKLAR.....	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL), yeryüzünde yaygın olarak bulunan ve görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişen heterojen bir hastalık grubudur. Hastalık erken evrelerde yakalandığında, tedaviye cevap son derece iyi olmaktadır. Özellikle histopatolojik tanı ve evrelendirme eksiksiz yapıldığında, uygulanan tedavi ile hastalık remisyona sokulabilmektedir.

Hastalığın aktif döneminde ve remisyondan sonra, hastaları izlemek için çeşitli laboratuvar yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bunların başlıcaları; çeşitli radyolojik incelemeler, sedimentasyon, serum demiri (SD), Ferritin, serum bakır, çinko, laktat dehidrogenaz (LDH), C-Reaktif protein (CRP), protein elektroforezi, son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlıyan Lipid-Bağlı Sialic Asit (LSA) ve diğer laboratuvar yöntemleridir.

Biz bu çalışmamızda yeni tanı alan, remisyondaki ve nüks gösteren HDL'li hastalarda çeşitli laboratuvar yöntemlerinin, hastalığı izlemek açısından değerlerini karşılaştırmayı amaçlamış bulunmaktayız. Ayrıca bu çalışmada, hastalığın nüksü durumunda hangi testlere öncelik verilmesi gerektiği sorusuna da yanıt aramaktayız.

HDL'da remisyon ve aktiviteyi gösteren çeşitli laboratuvar yöntemleri, ayrı ayrı veya 2-3'ü bir arada olmak

üzere çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Ancak literatürde, çeşitli aktivite testlerinin birlikte ve aynı hasta grubunda karşılaştırmalı olarak yeterince incelenmediği görülmektedir. Biz çalışmamızda bu konuda önemli olan testleri, aynı hasta grubunda, hep birlikte kullanılarak remisyon ve aktivite konusunda sağlıklı bir yaklaşımda bulunmayı planladık.

Amacımız, remisyon ve hastalığın aktif dönemlerinde, öncelikle seçilecek testlerin saptanması, bu testlerin değerleri ve birbirleriyle olan ilişkilerinin ortaya konulması şeklinde özetlenebilir.



GENEL BİLGİLER

Craigie, 1845 yılında ilk lösemi vakasını yayınlamıştır(16). Wirchow, 1845 yılında lenfosarkomu lösemiden ayırt etmiştir. Bilroth, 1871 yılında ilk kez malign lenfoma terimini kullanmıştır. Dreshfield ve Kundrath, 1892 yılında lenfosarkomun histolojik tanı kriterlerini yayınlamışlardır.

HDL'lar, malign lenfomaların %60'ını ve tüm malign hastalıkların %2'sini oluşturur(52). Hastalık tanı ve tedavi olanaklarının artması sonucu, son yıllarda artan oranlarda görülmektedir. ABD'nde görülme sıklığı 100.000'de 8 olarak bildirilmektedir(16).

HDL'larda; Gastrointestinal sistem, kemik, kemik iliği, testis, tiroid... vb. gibi ekstralenfatik tutulum, Hodgkin hastalığına göre daha sıktır(15,59,61,65,67,73,75,79). HDL'da, %10 civarında olan kemik iliği tutulumu, vakaların önemli bir bölümünde lösemik transformasyona neden olur(52). Özellikle iyi diferansiye lenfositik lenfoma Kronik lenfositik Lösemiye (KLL) lenfoblastik lenfomada Akut Lenfoblastik Lösemiye (ALL) dönüşür(4,8,32,71).

HDL, lenforetiküler sistemin heterojen bir hastalığıdır. Hastalığın sınıflandırılmasında, lenfoma hücrelerinin morfolojisi ve immünolojik özellikleri dikkate alı-

narak çeşitli yaklaşımlara gidilmiştir. Halen dünyada kullanılan en az altı sınıflandırma vardır. Bu kadar çok sınıflandırmanın olması halen görüş birliğinin olmadığını göstermektedir(3,5,18,19,38,55,74). Sınıflandırmadaki bu karışıklığı önelemek için, günümüzde sık kullanılan Rappaport, Lukes-Collins, WHO, Dofman, Kiel ve BNLI (British National Lymphoma investigation) sınıflandırmaları, 1977 yılında, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünce Uluslararası bir panelde, uzman pataloglarca yeniden değerlendirilmiştir.NWF (New Working Formulation) olarak tanımlanan bu uluslararası sınıflandırmada düşük, orta ve yüksek dereceli malign lenfomalar mevcut olup, tedavi programları buna göre planlanmaktadır(16,74,76).

Dünyanın bir çok yerinde olduğu gibi biz de sıklıkla 1966 yılında Rappaport tarafından ortaya atılan sınıflandırma kullanılmaktadır.

Hadgkin Dışı Lenfomalarda Modifiye

Rappaport Sınıflandırması

Nodüler Lenfomalar

- N. Az diferansiye lenfositik
- N. Miks lenfositik-histiyositik
- N. Histiyositik

Diffüz Lenfomalar

- D. İyi diferansiye lenfositik
- D. Az diferansiye lenfositik
- D. Miks lenfositik-histiyositik
- D. Histiyositik

Lenfoblastik

D: Un diferansiye (Burkitt/Burkitt dışı)

D: Diffüz N: Nodüler (76)

Rappaport sınıflandırmasındaki nodüler lenfomalar, diffüz olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir(72). Hastalığın gidişi sırasında histopatolojik değişim ve ilerleme olabilmektedir(14,31,41,48).

Bir olguda, klinik ve laboratuvar yöntemleri kuvvetle HDL düşündürse bile, kesin tanı daima biopsi ile konulur. Patolojik tanı elde edildikten sonra, prognozu belirleme ve uygulanacak tedavi yöntemini saptamak için, hastalığın yaygınlık derecesi araştırılır. Bu şekilde hastalık 4 evreye ayrılır. Evrelendirme yapılırken elde bulunan bütün laboratuvar yöntemleri kullanılır. Klinik olarak I-II evrede gözüken hastalığın, ultrasaund, lenfanjiografi, tomografi, İVP, Bilgisayarlı tomografi vb. gibi ileri laboratuvar yöntemlerinin kullanılması sonucunda sıklıkla III-IV. evre olduğu gösterilebilir(1,2,11,24,27,29, 34,57,63).

Hodgkin Dışı Lenfomaların Evrelendirilmesi

I. Evre : Tek bir lenf düğümü (I), ekstralenfatik organ yada yerin tutulması (I_E)

II. Evre : Diafragmanın aynı tarafında birden fazla lenf düğümünün (II), ekstralenfatik organın ya da yerin hastalığa katılması (II_E).

III. Evre : Diafragmanın iki tarafında birden fazla lenf düğümünün (III), ekstralenfatik organın (III_E) dalağın (III_S) ya da her ikisinin hastalığa katılması (III_{SE}).

IV, Evre : Lenf düğümü büyümesiyle, ya da lenf düğümü büyümesi olmaksızın, bir ya da daha fazla extralesfatik organ veya yerin yaygın olarak tutulumu.

B- Bulguları : 38°C'nin üstünde nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemesi ve son altı ayda %10'un üzerinde kilo kaybı. Bu bulguların olmadığı hastalar A alt grubunu oluşturur. (77)

HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA BAZI LABORATUAR BULGULARI

Laktat Dehidrojenaz (LDH)

Laktat dehidrojenaz, bir hücre içi enzimdir. Bu enzim, laktat ve piruvatin karşılıklı değişimini katalize eder. Geniş bir doku dağılımı vardır. Özellikle böbrek, iskelet, kas, karaciğer ve miyokardiumda bol olarak bulunur. LDH'ın isoenzimleri LDH₁, LDH₂, LDH₃, LDH₄ ve LDH₅ dir. LDH'ın normal değeri 91-180 iu/lt dir.

Bir çok tümörün, önemli miktarlarda laktat üretmesinin saptanması; bazı araştırmacıların tümörlü hastalarda laktatı pirüvata çeviren enzim olan LDH üzerinde çalışmalarına yol açtı. Artmış serum LDH konsantrasyonları, kolorektal karsinoma, akut lenfoblastik lösemi, testis tümörleri, Akciğer kanserleri ve HDL gibi çeşitli malignitelerde gösterilmiştir(6,42,49,51,54,60).

Hagberg ve Siegbahn, HDL'da LDH'yı çok yaygın hastalıkta ve histolojik olarak yüksek maligniteli olgularda daha yüksek buldular. Tedavi öncesi, yüksek LDH'lı olguların tedaviye direnç gösterdiğini ve yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu bildirilmektedir(36). Aynı çalışmada, evre I-II'de olan ve yüksek LDH düzeyi bulunan olgularda tedaviden hemen sonra nüks gözlenmiştir(36). Ferraris ve ar-

kadaşları, Lenfomalarda yüksek LDH'lı olguların yaşam süresinin kısa olduğunu, histolojik tip ile LDH yüksekliği arasında bir ilişki olmadığı belirtirler(28).

HDL'lı olgularda, LDH düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda; LDH'ı yüksek olguların tedaviye direnç gösterdiği, ilk remisyonun kısa sürdüğü ve yaşam süresinin LDH'ı düşük olanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır (28,36,62). Rotenberg ve arkadaşları LDH'ın yüksek değerlerinin, lenfomaların klinik öncesi dönemde tanı koydurucu olduğunu ve gizli lenfomaların erken bir işareti olabileceğini bildirdiler(66).

Lenfomalarda, hastalığın aktif dönemindeki yüksek LDH düzeyleri remisyonda normal değerlere inmekte ve nüks halinde tekrar yükselmektedir. LDH ölçümü, lenfomalarda remisyonun takibinde ve prognozun belirlenmesinde bir ölçü olarak kullanılabilir.

Ferritin

Ferritin, intrasellüler bir demir depo proteini olup, tüm vücut demirinin %15-20'sini oluşturur. Bütün memeli dokularında ve özellikle retiküloendotelial sistemde mevcut olup, serumda da eser miktarda bulunmaktadır. Serum ferritin fonksiyonu ve kaynağı halen tam olarak anlaşılamamışsa da, ferritin konsantrasyonu genellikle mobilize olabilen demir depolarını yansıtır(35).

Ferritin, suda eriyen bir madde olup, proteinden oluşan bir dış kabuk ve ferrik hidroksidden ibaret bir de-

mir nüveden meydana gelmiştir. Proteinden oluşan dış kabuğa apoferritin adı verilir. İnsan dokularında yirmiye yakın izoferritin izole edilmiştir. Demirle etkileşim, çeşitli dokulardaki apoferritin oluşumunu uyarır. Ferritin oluşumundan önce, apoferritin meydana geldiği ve daha sonra buna demirin ilave olduğu kabul edilmektedir.

Ferritin normal değerleri: Erkek 17-230 ng/ml, Kadın 14-150 ng/ml dir. Ferritin vücuttaki dokularda demir miktarının arttığı hemokromatozis gibi hastalıklarda veya serum demir düzeylerinin düştüğü durumlarda iyi bir yol göstericidir. Bunun dışında inflamasyonlar, karaciğer hastalıkları, hematolojik ve non-hematolojik malignitelere serum ferritin düzeyi artış göstermektedir (17,35, 46,50).

Dokularda yapısal ve immünolojik farklılık gösteren bir çok ferritin saptanmıştır. Bazı ferritin çoğunlukla karaciğer ve dalakta bulunurken, asidik ferritin kalb, eritrosit, lenfosit, monosit ve HeLa hücreleri gibi bazı tümör dokularında bulunur (81).

Malign hastalıklarda serum ferritin yükselmesinin muhtemel nedenleri şunlardır: (1) Malignitelerin demirin retiküloendotelial sistemde blokajına yol açması. (2) Bir "akut faz" proteini olarak inflamatuvar cevap (3) Tümör dokusunun nekrozunun direkt olarak sitoliz yoluyla ferritin serbest kalmasına neden olması. (4) Hastalık karaciğer hücrelerini etkilemişse ferritin klirensi bozularak serum düzeyi artması. (5) Malign hücrelerin ve retiküloendotelial sistemin (RES) ferritini sentez etmeleri (81).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Çeşitli araştırmacılar tarafından HDL'larda sedimentasyon hızının arttığı gösterilmiştir. Pizzola ve arkadaşları sedimentasyon hızının %32 oranında remisyonunda da yükseldiğine gösterdiler(43). Margerison ve arkadaşları sedimentasyon hızının lenfomalarda aktiviteyi bakır ve serüloplazmine göre daha iyi gösterdiğini yayınladılar(56).

Bakır

Sağlıklı bir insanda vücut bakır 12,6-18 m. moldür. Bakır aminoasitlerle bileşikler yaparak, mide ve proksimal duodenumdan emilir. Çinko ve kadmiyum fazlalığında bakır emilimi azalır. Absorbe edilen bakır, albumine bağlanır ve karaciğerden geçerek dolaşıma karışır. Daha sonra vücut dokularına dağılmak üzere karaciğerde yapılan bir protein olan serüloplazmine bağlanır. Bakırın %96'sı serüloplazmine bağlı olup, normal plazma değeri %70-140 mikrogramdır. Serüloplazmin, vücut bakır deposunu bakırdan daha iyi yansıtır. Kalan %4 ise stabl halde albümine bağlıdır.

Bakırın en iyi bilinen fonksiyonu alyuvar yapımındaki etkisidir. Bilinen bir çok bakır enzimi vardır. Bakır; kollagen yapımı, santral sinir sisteminin fonksiyonları ve deri pigmentasyonu için gereklidir.

Serum bakır ateş, infeksiyon, gebelik, oral kontraseptif alınımı ve malignitelerde yükselir, Serum bakırındaki yükseliş serüloplazmin ile ilgilidir. Serüloplazmin malignitelerde ve lenfomalarda akut faz reaktanı olarak oluşur(56). Fisher ve arkadaşları serum bakır artışını se-

süloplazmin katabolizmasındaki azalmaya başlamışlardır(30). Araştırmacılar arasında, serum bakırının akut faz reaktanı olarak artan serüloplazmine bağlı olduğu konusunda fikir birliği vardır(30,56).

Hrgovcic ve arkadaşları (1968). HDL'da serum bakır seviyesinin hastalığın aktivitesine karar vermede ve tedaviye cevabı izlemede faydalı bir kriter olduğunu gösterdiler. Aynı çalışmada histiositik lenfomadaki sonuçların şüpheli olduğu belirtilmektedir(39). Ila Shat Reddy ve arkadaşları, serum bakır düzeylerinin remisyonu izlemede ve erken nüksü saptamada büyük değer taşıdığını önerdiler. Ayrıca bu çalışmada Hrgovcic'in raporlarının tersine histiositik lenfomada da bakır düzeylerinin aktif dönemde arttığını gösterdiler(44).

Serum bakırı aktif hastalıkta ve nükslerde yükselmektedir. Remisyona giren olgularda serum bakırı normal değerlere inmektedir. Serum bakırı yeterli tedavi ile normale inmekte ve tedavinin etkinliğini izlemekte kullanılmaktadır(45).

Çinko

Çinko, bir çok enzimin ve diğer hücre içi elementlerin önemli bir parçasıdır. Çinko protein, DNA ve RNA sentezi için temel bir elemandır.

İnce barsaklardan emilir. Absorbsiyonunda pankreasdan salgılanan bir maddede rol oynamaktadır. Çinko bir çok

organda ve kanda bulunmaktadır. Kandaki çinkonun %80'i eritrositlerde, %16'sı plazmada, %3'ü lökositlerde ve %1'i trombositlerde bulunur. Serum çinkosunun normal değeri %50-120 µg.dır. Vücuttan esas atılım yeri feçes dir(47).

Hodgkin hastalığı, malign lenfoma ve bronşial kar- sinomada nedeni bilinmeyen çinko eksikliği vardır. Buna absorpsiyondaki antagonizma neden olabilir(43). Remis- yonda, düşük olan serum çinko düzeyi artmakta ve serum bakır düzeyi azalmaktadır. Remisyonda, serum çinko düzey- lerindeki artışın kesin nedeni bilinmemektedir. Tümör do- kusunda çinkonun birikmesi ve kemoterapi ile tümör dokusu- nun ortadan kaldırılması, remisyondaki çinko artışına ne- den olarak gösterilmektedir.

Roguljic ve arkadaşları, karaciğer tutulumu bulu- nan histiositik lenfomalılarda, karaciğer dokusunda çin- ko seviyesinin arttığını ve bakır seviyesinin azaldığını göstermişlerdir(64).

C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, benzer altı alt ünitenin non-kovalent bağla birleşmesiyle meydana gelir. Molekül ağırlığı 110-140.000 daltondur.

Tillet ve Francis (1930) CRP ile ilgili ilk yayını yaptılar. MacLeod ve Avery (1941) tavşanda anti-CRP antiko- runu gösterdiler. CRP, karaciğerde yapılan bir proteindir. Diğer akut faz reaktanlarından hekzoz ve hekzozamin ihti- va etmemesiyle ayrılır(12).

CRP, akut inflamasyon gösteren tüm hastalıklarda veya doku zedelenmesinde artar. Özellikle romatoid artrit, akut infeksiyon, post myokardial infarktüs sendromu, malignite ve kronik infeksiyonda CRP düzeyi yükselir. Bu hastalıklardaki CRP yüksekliği spesifik olmayıp, nonspesifiktir. Hastalıklarda CRP seviyesini kontrol eden mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

CRP, striktür olarak immünglobulinlerden farklı olmasına rağmen, presipitasyon ve aglutinasyon reaksiyonu ve klasik yoldan kompleman aktivasyonu gibi immünglobulinlerin biyolojik fonksiyonlarını yapabilir. Son zamanlarda CRP'in T lenfosit fonksiyonlarını değiştirerek, vücut savunma mekanizmasına katkıda bulunduğu savunulmaktadır(58). Claus ve arkadaşları, CRP'in çok küçük miktarlarda normal serumda da bulunduğunu göstermişlerdir(13).

Hastalarda CRP'e bakmak sedimentasyon hızını ölçmekten daha önemlidir. Çünkü bazı patolojik durumlarda, sedimentasyon hızı normal sınırlar içindeyken CRP pozitif bulunabilir.

CRP, HDL'da remisyon ve aktiviteyi yansıtan iyi bir laboratuvar yöntemi olarak kabul edilmektedir(12).

Serum Protein Elektrofrezisi

Protein elektrofrezinde; albumin, alfa-1 globulin, alfa-2 globulin, beta globulin ve gama globulin fraksiyonları bulunmaktadır.

Albuminin ortalama molekül ağırlığı, 69.000 civarındadır. Karaciğer albuminin esas sentez yeridir. Elektroforetik olarak albumin fraksiyonu, beş major serum komponentinin en büyük anadol hareketi ile tek bir dar tabanlı band olarak hareket eder. Albuminin yüzde olarak normal değeri %55-65'dir.

Alfa-1 globulinin %90'ı üç ana elemandan meydana gelir. Bu komponentler alfa-1 lipoprotein, alfa-1 antitripsin ve alfa-1 asid glikoproteindir. Normal değeri %3-5 dir.

Alfa-2 globulinin %80'ini üç esas eleman oluşturur. Bu komponentler alfa-2 makroglobulin, alfa-2 lipoprotein ve haptoglobulindir. Akut faz reaktanlarından olan haptoglobulin, HDL'nin aktif döneminde yüksek olarak bulunur. Remisyonunda ise normale döner(43). Normal alfa-2 globulin değeri %6-9'dur.

Beta-globulinin %90'dan fazlasını betalipoprotein, transferrin, hemopeksin, plazminojen, kempement komponentleri ve beta-2 glikoproteinler oluşturur. Normal değeri %9-13'dür.

Gama globulinler, 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşan dört polipeptit zincirinden ibarettir. Normal değeri %11-18'dir.

Malign tümör tipi protein elektroforezi; yüksek alfa-1, alfa-2 ve düşük albuminden oluşur. Klasik olarak karsinom ve sarkomlarda görülür. Bu tablo sıklıkla tümörün yayılmasından önce de gösterilebilir. Alfa-1 yükselmesi

daima alfa-1 asit glikoprotein yükselmesine bağlıdır. Alfa-2 globulin yükselmesi ise genellikle haptoglobulinlerdeki yükseklığe bağlıdır.

HDL'da protein elektroforezi, malign tümör tipi örneğini gösterir. Yani total protein, albumin azalmış olup alfa-1 globulin ve alfa-2 globulin yükselmiştir.

Serum Demiri-Serum Demir Bağlama Kapasitesi

Demir, organizmada büyük önem taşıyan bir elementtir. Demir bileşikleri, değişik fonksiyonlarda görev alır. Hemoglobin, miyoglobin enzim ve kofaktörlerin yapısına girer.

Demir metabolizması kapalı bir sistem oluşturur. Yetişkinlerde demirin emilimi vücudun ihtiyacına göre ayarlanır. Mide-barsak sistemi, demir emilimini ihtiyaca göre azaltıp çoğaltabilir.

Yetişkinlerdeki demir miktarı erkeklerde yaklaşık kgr. başına 50 mgr, kadınlarda ise 40 mgr. kadardır. Vücuttaki total demirin %80'i fonksiyonel, %20'si depo demiri şeklindedir. Fonksiyonel demirin %85'i hemoglobinin yapısına girer. %15'i miyoglobilin'in yapısına girer. Enzim ve kofaktör yapısındaki demir miktarı çok az düzeydedir.

Demir, duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Günlük 1-2 mgr. demir ihtiyacını karşılamak için, diyetteki demirin %5-10'u emilir. Barsak mukoza hücrelerine giren demir iyonu, hücrede ferrik iyon haline dönüşür ve apoferritinle

birleşerek ferritini meydana getirir. Ferritin, demir iyonunu plazmaya verir. Plazmaya geçen demir transferrin isimli bir proteinle bağlanır. Demir için spesifik taşıyıcı olan transferrin molekül ağırlığı 80.000 olan bir beta-1 globulindir. Transferrin karaciğerde sentez edilir. Normal plazma değer 215-350 mgr/100 ml'dir. Bir transferrin molekülü 2 demir atomu bağlayabilir. Transferrin plazma demir bağlama kapasitesini sağlar. Yetişkinlerde ortalama demir bağlama kapasitesi 300 mg/100 ml (245-400 mg/100 ml) dir. Bu kapasitenin genellikle 1/3 kadarı demire bağlı olarak bulunur. Ortalama plazma demiri 100 mg/100 ml (35-140 mg/100 ml) dir.

HDL'da başlangıçta anemi yoktur. Hastalığın ilerlemesi ile %50 olguda anemi gelişir. Aneminin gelişmesinde bir çok faktör rol oynar. Cartwright (1966). malign hastalıklarda serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşme ve RES hücrelerindeki demir deposunda artma olduğunu yayınladı(9). Cartwright ve Lee (1871). aneminin etyolojisinde, retiküloendotelyal sistemden demir salınımındaki blokun önemli bir faktör olduğunu iddia ettiler(10). Zarabi (1977). hastalarda retiküloendotelyal bir bloktan çok, nispi eritropoezis yetersizliğinin önemli bir faktör olacağını belirtti(82). Ward ve arkadaşları (1977), eritropoetin yetersizliğinin önemli bir faktör olduğunu iddia ettiler(80).

Lipid Bağlı Sialik Asid (LSA)

Malign hastalıkların tanısında çeşitli immünglobulinler, hormonlar, hormon reseptörleri, onko-fötal anti-

jenler ve enzimler tanımlayıcı (marker) olarak uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu tanımlayıcılara Lipid-Bağlı Sialik Asit (LSA) eklenmiştir.

Kanser tanımlayıcısı olarak sialoglikolipidlere olan ilgi, kanser meydana getirilen hayvanlarda bu komponentin dolaşan seviyesinin yüksek olmasının ortaya çıkmasıyla olmuştur. Abdel-El Ghaffar ve Assad (1967), kanser meydana getirilen farelerde yüksek serum sialoglikolipid düzeylerini saptadılar(33). Daha sonra yapılan çalışmalarda, Skipski ve arkadaşları (1975), morris hepatoma meydana getirilen sıçanların serumunda, Dnistrian ise hepatomanın plazma hücre membranında normalden bir kaç kat fazla sialoglikolipit bulunduğunu belirttiler(20).

LSA; pürivik asitin mannozamin ile bir kondensasyon ürünü ve dokuz karbon molekülü bir türev monosakkaridi olan nörominik asitten türeyen bir kompleks olup, 1/3'ü proteine, 2/3'ü ise lipide bağlıdır. Malign hücrelerde çok değişik türde gangliozidlerin hemen tümünde yüksek oranlarda LSA mevcuttur. LSA içeren gangliozidler, tümör membranında biriktirilir. Bunlar zamanla hızla gelişen tümör civarındaki ekstrasellüler ortamda ve serumda artabilmektedir(53). LSA, metastazların yaygın olduğu ilerlemiş kanser olgularının serumlarında belirgin yükselmeler göstermektedir. Lokalize tümörlerde ise tümör dokusu etrafında ekstrasellüler sıvılarda LSA düzeyleri oldukça fazla olmakta ve bu durum kan LSA düzeylerine de bir ölçüde yansımaktadır(21,53,69).

Harvey ve arkadaşları, kanserli bir çok hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum LSA düzeyini yüksek bul-

dular. Uygulanan cerrahi tedavi ve kemoterapi sonrası remisyona girenlerde LSA düzeylerinin düştüğünü, nükslerde ve metastaz olanlarda LSA seviyesinin yeniden yükseldiğini tespit ettiler. Aynı yazarlar seri olarak ölçülen LSA seviyeleri ile, metastatik kanserlerin tedaviye cevabının izlenebileceğini belirttiler(37).

Erbil ve arkadaşları, akciğer kanserlerinde LSA'in alfa-1 fetoprotein ve karsinoembriyjenik antijene göre duyarlılığınının çok fazla olduğunu öne sürdüler. Aynı yazarlar, erken tümör tanısında ve tedavinin takibinde LSA'in iyi bir marker olduğunu belirttiler(25).

Dnistrian ve arkadaşları, meme kanseri taramalarında LSA ölçümlerinin değerinin sınırlı olduğunu, ancak seri yapılan ölçümlerle hastalığın ilerlemesinin ve tedaviye dirençli tiplerin tespitinin mümkün olduğunu belirttiler(22).

HDL'da LSA serum düzeyi, hastalığın aktivasyon döneminde yükselmekte, remisyonda ise normal değerlere inmektedir. Kemoterapiye cevap vermiyen olgularda, nükslerde ve progresyon gösteren olgularda LSA'in serum düzeyi artmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına başvuran 36 Hodgkin Dışı Lenfomalı hastayı kapsamaktadır.

Bu hastalardan 25'i kliniğe yeni başvurarak ilk tanımlarını alan veya aktivasyon gösteren hastalardır. Kalan 11 hasta ise tedavi sonucu remisyonda olan hastalardır.

Hastalığın klinik evrelendirmesi Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılmıştır. Bu amaçla Akciğer grafisi (PA), Akciğer tomografisi, Bilgisayarlı tomografi (CAT), ultrasonografi, karaciğer-dalak-kemik sintigrafileri, kemik iliği ponksiyonu ve biopsisi ile karaciğer biopsisinden faydalanılmıştır.

Histolojik sınıflandırma Rappaport klasifikasyonuna göre yapılmıştır.

Hastalarda tam kan, hastanemiz hematoloji laboratuvarında cell dyn aleti ile yapılmıştır. Lökosit formülü için rutin Giemsa boyanması kullanılmıştır.

Sedimentasyon için westergreen yöntemi kullanılmış olup değerler 1 saatlik ölçümleri göstermektedir.

Serum demiri ve total demir bağlama kapasiteleri için kantitatif kalorimetrik yöntem (sigma) kullanılmıştır.

Serum ferritini RIA yöntemiyle (Gamma Dap Ferritin RIA kitleri) yapılmıştır.

Serum bakır ve çinko düzeyi, spektrofotometrede, merck kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

LSA düzeyi; kloroform/metanolle ekstrakte edilen serum lipitlerinden sialik asit ayrılarak rezorisinolle renklendirilmiş ve spektrofotometrik metotla ölçülmüştür.

Serum laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümleri otoanalizatörde (Astra-S) Beckman LD-L kitiyle gerçekleştirilmiştir.

C-reaktif protein (CRP) ölçümleri için Rabi Tex-CRP kiti kullanılmıştır.

Protein elektroforezleri için paragonel tekniği ile Beckman aleti kullanılmış olup sonuçları yüzde olarak ifade edilmiştir.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmeleri, AÜTF Biyoistatistik Bilim Dalında yapılmıştır. Remisyon ve evreler arası farklılığı araştırmak için tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Gruplar arası fark ve evre değişiklikleri için Duncan ve Bartlett testleri kullanılmıştır.

TABLO-1: HODGKİN DIŞI LENFOMALILARDA TİP VE EVRELENDİRME

<u>Sıra</u>	<u>Adı, Soyadı</u>	<u>Yaş/Gins</u>	<u>Protokol</u>	<u>Histolojik Tip</u>	<u>Evre</u>
1	E.A.	43 E	265630	Az. Dif. Lenfositik	I
2	Z.A.	28 K	244470	D.İyi Dif.Lenfositik	IE
3	C.K.	29 E	257807	N.İyi Dif. Lenfositik	IE
4	A.S.	45 K	257848	D.Lenfositik	II
5	T.Y.	49 E	004200	İyi Dif. Lenfositik	II
6	D.B.	61 K	234474	Diffüz Histiositik	II
7	H.A.	19 K	257871	Diffüz Histiositik	II
8	Z.K.	70 K	269005	Histiositik	II
9	V.D.	59 E	248275	Diffüz Histiositik	III
10	F.M.	60 K	252230	Diffüz Histiositik	III
11	Y.Ş.	39 E	213027	Az.dif. Lenfositik	III
12	H.k.	60 E	225276	Histiositik	III
13	M.B.	16 E	265522	Ort.Drc.dif.Lenfositik	IV
14	K.K.	58 K	146504	İyi dif.Lenfositik	IV
15	S.K.	60 K	165427	Histiositik	IV
16	O.Ö.	58 E	186706	Diffüz Histiositik	IV
17	K.U.	19 K	239073	Histiositik	IV
18	Y.K.	50 E	260749	Diffüz Histiositik	IV
19	S.Y.	60 E	225518	Diffüz Histiositik	IV
20	D.K.	30 K	187242	Lenfoblastik	IV
21	M.B.	33 E	171026	Histiositik	IV
22	D.H.	18 K	236707	Lenfoblastik	IV
23	E.Y.	26 E	267009	Diffüz Histiositik	IV
24	D.G.	29 E	177069	İyi Dif.Lenfositik	IV
25	R.G.	57 Y	258648	İyi Dif. Lenfositik	IV

Dif: Diferansiye

TABLO-: REMİSYONDAKİ HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARI

<u>Sıra</u>	<u>Adı, Soyadı</u>	<u>Yaş/Cins</u>	<u>Protokol</u>
1	H.M.	75 K	156776
2	M.Y.	16 E	165835
3	Y.G.	53 E	.001114
4	N.A.	57 K	136864
5	A.A.	31 E	30852
6	M.Ö.	56 E	174094
7	A.T.	39 E	232385
8	Y.Ő.	15 E	201178
9	C.S.	56 E	213020
10	V.M.	73 E	002115
11	H.U.	27 E	148296

BULGULAR

Çalışmamızdaki HDL'li hastaların 23'ü erkek, 13'ü kadındır. Kadınların ortalama yaşı 46, erkeklerinki ise 40 tır.

Hastalık aktivitesi gösteren 25 HDL'li hastanın 13'ü histiositik, 10'u lenfositik, 2'si lenfoblastik tip-tir.

25 aktif HDL'li hastada evrelere göre dağılım Tablo 3'de gösterilmektedir.

TABLO-3: HDL'LI HASTALARDA EVRELERE GÖRE DAĞILIM

<u>Evre</u>	<u>Hasta</u>
I	3
II	5
III	4
IV	13

TABLO-4: HASTALIĞIN AKTİF VE REMİSYON DÖNEMİNDEKİ SEDİMENTASYON DEĞERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre I-II</i>	<i>Evre IV-IV</i>
Sedimentasyon (mm/1 saat)	13.1 ± 3.3	23.0 ± 3.6	56.0 ± 8.65

Remisyon ve Evre (III-IV) sedimentasyon değerleri arasında bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,01$). Evre (I-II) ve Evre (III-IV) sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Remisyon ve Evre (I-II) sedimentasyon değerleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

TABLO-5: HASTALIKLI GRUPTA FERRİTİN

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre (III-IV)</i>
Ferritin (ng/ml)	99.5 $\bar{\pm}$ 14.8	145.9 $\bar{\pm}$ 38.7	314.3 $\bar{\pm}$ 67.1

Remisyon ve Evre (III-IV) ferritin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. ($p < 0,01$). Evre (I-II) ve Evre (III-IV) ferritin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Remisyon ve Evre (I-II) Ferritin değerleri arasında önemli bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

TABLO-6: REMİSYON VE HİSTOLOJİK GRUPLARA GÖRE SEDİMENTASYON VE FERRETİN DEĞERLERİ

<i>Histolojik Grup</i>	<i>Sedimentasyon</i>	<i>Ferritin</i>
Remisyon	13.1 $\bar{\pm}$ 3.3	99.5 $\bar{\pm}$ 14.8
Lenfositik L.	22.1 $\bar{\pm}$ 2.9	180.2 $\bar{\pm}$ 52.2
Histiositik L.	60.9 $\bar{\pm}$ 10.0	316.0 $\bar{\pm}$ 73.6

Remisyon ve Lenfositik lenfomada sedimantasyon değerleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır. ($p>0,05$). Remisyon ve Histiositik lenfoma sedimantasyon değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,01$). Histolojik gruplar dikkate alındığında, sedimantasyon değerleri Lenfositik lenfoma ve histiositik lenfoma arasında önemli farklılık göstermektedir ($p<0,01$).

Remisyon ve Histiositik lenfoma ferritin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. ($p<0,05$). Remisyon ve Lenfositik lenfoma ferritin değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde Lenfositik lenfoma ve Histolojik lenfoma ferritin değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

TABLO-7: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE SERUM DEMİRİ, SDBK DEĞERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre (III-IV)</i>
Serum Demiri ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	58.6 \pm 3.5	61.2 \pm 19	49.4 \pm 8
SDBK ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	272.4 \pm 13.3	273.5 \pm 23.9	221.4 \pm 15.3

Remisyon ve evrelerin serum demiri değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Remisyon ve Evre (I-II) SDBK değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna karşılık remisyon ve Evre (III-IV) SDBK değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Aynı şekilde Evre (I-II) ve Evre (III-IV) SDBK değerleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

TABLO-8: REMİSYON VE AKTİF HASTA GRUBUNDA EVRELERE GÖRE HEMOGLOBİN DEğERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre (III-IV)</i>
Hemoglobin (gr/dl)	13.7 \pm 0.5	13.4 \pm 0.4	11.4 \pm 0.37

Hemoglobin değerleri aktif hastalığın ileri evrelerinde, remisyondakilere göre daha düşük bulunmuştur. Remisyon ve Evre (III-IV) hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,01$). Remisyon ve Evre (I-II) hemoglobin değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Evreler dikkate alındığında, Evre (I-II) ve Evre (III-IV) hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$).

TABLO-9: REMİSYON VE HİSTOLOJİK GRUPLARA GÖRE AKTİF HASTALARDA HEMOGLOBİN DEğERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Lenfositik</i>	<i>Histiositik</i>
Hemoglobin	13.7 \pm 0.5	13.5 \pm 0.46	11.2 \pm 0.38

Remisyon ve Lenfositik Lenfoma da hemoglobin değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Remisyon ve Histiositik Lenfoma hemoglobin değerleriyle, Lenfositik Lenfoma ve Histiositik Lenfoma hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,01$).

TABLO-10: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE BAKIR DEğERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre (III-IV)</i>
Bakır (% μ g)	158.1 $\bar{\pm}$ 19.2	136.1 $\bar{\pm}$ 22.2	200.6 $\bar{\pm}$ 13.3

Remisyon ve evrelere göre bakır değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

TABLO-11: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE ÇİNKO DEğERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre (III-IV)</i>
Çinko (% μ g)	110.5 $\bar{\pm}$ 8.6	139.7 $\bar{\pm}$ 27.8	116.3 $\bar{\pm}$ 9.0

Remisyon ve evrelere göre çinko değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

TABLO-12: REMİSYON VE HİSTOLOJİK GRUPLARA GÖRE BAKIR DEĞERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Lenfositik</i>	<i>Histiositik L.</i>
Bakır (%µg)	158.1±19.2	159.5±26.6	191.5±15.0
Çinko (%µg)	110.5± 8.6	140.7±26.0	115.8±11.8

Remisyon ve histolojik grupların bakır ve çinko değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

TABLO-13: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE BAKIR/ÇİNKO ORANLARI

	<u><i>Bakır/Çinko Oranı (B/Ç)</i></u>
Remisyon	1.447
Evre (I-II)	1.408
Evre (III-IV)	1.815
Toplam	1.611

Remisyon ve evrelerin bakır/Çinko oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

TABLO-14: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE LDH DEĞERLERİ

<u>Evre</u>	<u>Hasta</u>	<u>Ort.Değer</u>	<u>S\bar{X}</u>		
Remisyon	11	180.1	$\bar{+}16.1$		
Evre (I-II)	8	296.8	$\bar{+}74.1$	t:1.802	p>0.05
Remisyon	11	180.1	$\bar{+}16.1$		
Evre (III-IV)	17	385.8	$\bar{+}80.9$	t:2.076	p<0.05
Evre (I-II)	8	296.8	$\bar{+}74.1$		
Evre (III-IV)	17	385.8	$\bar{+}80.9$	t:0.704	p>0.05

LDH değerleri için T testi uygulanmıştır. LDH değerleri remisyon ile Evre (III-IV) arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir (p<0,05). Remisyon ile Evre (I-II) arasında ve Evre (I-II) ile Evre (III-IV) arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

TABLO-15: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE LSA DEĞERLERİ

<u>Evre</u>	<u>Hasta</u>	<u>Ort.Değer</u>	<u>S\bar{X}</u>		
Remisyon	11	15.0	$\bar{+}1.8$		
Evre (I-II)	8	14.8	$\bar{+}2.3$	t:0.62	p>0.05
Remisyon	11	15.0	$\bar{+}1.8$	t:2.634	
Evre (III-IV)	17	24.8	$\bar{+}3.0$	t:2.634	p<0.05
Evre (I-II)	8	14.8	$\bar{+}2.3$		
Evre (III-IV)	17	24.8	$\bar{+}3.0$	t:2.310	p<0.05

LSA değerleri için uygulanan T testinde; remisyon ile Evre (III-IV) arasında ve Evre (I-II) ile Evre (III-IV) arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Remisyon ile Evre (I-II) arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

TABLO-15: REMİSYON VE HİSTOLOJİK GRUPLARA GÖRE LSA DEĞERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Lenfositik L.</i>	<i>stiositik L.</i>
LSA (%mg)	15.0 $\bar{\pm}$ 1.8	20.5 $\bar{\pm}$ 4.6	21.5 $\bar{\pm}$ 2.8

Remisyon ve histolojik grublara göre LSA değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

TABLO-17: HDL'İ HASTALARDA CRP DEĞERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Aktif Hasta</i>
CRP (+)	% 18.2	% 76.1
CRP (-)	% 81.8	% 23.9

Remisyon ve aktif hasta grubu arasında yüzdeler arası farkın önem kontrolü (T testi) yapılmış olup sonuçta çok önemli bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$).

TABLO-18: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE AKTİF HASTA GRUBUNDA LÖKOSİT DEĞERLERİ

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre (III-IV)</i>
Lökosit (1000/mm ³)	5.4 $\bar{+}$ 0.5	6.1 $\bar{+}$ 0.7	5.8 $\bar{+}$ 0.6

Remisyon ve evrelere göre lökosit değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

TABLO-19: REMİSYON VE EVRELERE GÖRE NÖTROFİL VE LENFOSİT YÜZDELERİ

<i>FORMÜL</i>		
	<i>Nötrofil (%)</i>	<i>Lenfosit (%)</i>
Remisyon	62.7 $\bar{+}$ 2.5	29.0 $\bar{+}$ 3.0
Evre (I-II)	66.7 $\bar{+}$ 3.3	27.2 $\bar{+}$ 3.0
Evre (III-IV)	58.1 $\bar{+}$ 4.9	32.7 $\bar{+}$ 4.7

Remisyon ve evrelere göre nötrofil ve lenfosit yüzdeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

TABLO-20: REMİSYON VE EVRLERE GÖRE PROTEİN ELEKTROFOREZİ FRAKSİYON DEĞERLERİ (%)

	<i>Remisyon</i>	<i>Evre (I-II)</i>	<i>Evre(III-IV)</i>
Albumin	61.3 $\bar{\pm}$ 1.6	58.6 $\bar{\pm}$ 2.5	52.8 $\bar{\pm}$ 1.7
Alfa-1	2.9 $\bar{\pm}$ 0.2	4.1 $\bar{\pm}$ 0.6	4.8 $\bar{\pm}$ 0.4
Alfa-2	11.0 $\bar{\pm}$ 0.6	13.8 $\bar{\pm}$ 1.3	14.7 $\bar{\pm}$ 1.1
Beta	9.5 $\bar{\pm}$ 0.5	10.1 $\bar{\pm}$ 1.0	11.2 $\bar{\pm}$ 0.7
Gama	15.6 $\bar{\pm}$ 0.7	13.2 $\bar{\pm}$ 1.3	15.9 $\bar{\pm}$ 1.2

Albumin değerleri. remisyon ile Evre (III-IV) arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p < 0,01$) Ayrıca Evre (I-II) ile Evre (III-IV) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Alfa-1 globulin değerleri, remisyon ile Evre (III-IV) arasında önemli bir farklılık göstermiştir. Remisyon ile Evre (I-II) arasında ve Evre (I-II) ile Evre (III-IV) arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Alfa-2, Beta ve gama globulin değerleri remisyon ve evreler arasında önemli farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

TABLO-21 AKTİVİTE KRİTERLERİNİN EVRELERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ (%)

	E V R E L E R		
	Remisyon	Evre (I-II)	Evre (III-IV)
Ferritin>190 ng/ml	9.1	42.8	76.9
Sedim>20mm/1 saat	18.2	62.5	87.5
SD<%35µg	0	42.8	28.5
SDBK<%245 µg	9.1	28.5	71.4
Hb<12 gr/dl	18.2	12.5	62.5
LSA>%20mg	9.1	28.5	69.2
Cu>%150µg	36.4	42.8	84.6
Zn<%109µg	27.4	28.5	53.8
CRP (+)	18.2	57.1	85.7
LDH>196 i.u/lt	36.4	62.5	93.3
Protein Elektroforezi(%) :			
Albumin<56	9.1	33.3	71.4
Alfa-1>4.5	0	16.6	42.8
Alfa-2>14	9.1	33.3	57.1
Lökosit Formülü (%) :			
Nötrofil	0	28.5	26.6
Lenfopeni	9.1	14.2	26.6

TABLO-22: AKTİVİTE KRİTERLERİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

	<i>Remisyon(%)</i>	<i>Aktif Hasta(%)</i>
Ferritin>190 ng/ml	9.1	66.6 p<0.01
Sedim>20mm/1 saat	18.2	78.2 p<0.01
SD<%35 µg	0	38 p<0.05
SDBK<% 245µg	9.1	57.1 p<0.01
Hb<12 gr/dl	18.2	45.8 p>0.05
LSA>% 20 mg	9.1	55 p<0.05
Cu>%150µg	36.4	70 p<0.05
Zn<% 109µg	27.4	45 p>0.05
CRP (+)	18.2	76.1 p<0.01
LDH>196 iu/lt	36.4	82.6 p<0.05
Protein Elektroforezi (%):		
Albumin<56	9.1	55 p<0.05
Alfa-1>4.5	0	35 p<0.05
Alfa-2>14	9.1	50 p<0.05
Lökosit Formülü (%):		
Nötrofili	0	27 p<0.05
Lenfopeni	9.1	27 p>0.05

TABLO-23: REMİSYON VE AKTİVİTEYİ GÖSTEREN PARAMETRELERİN DUYARLILIK DERECELERİ

Remisyon(%)		Aktif Hasta(%)	
SD > % 35 µg	100	LDH > 196 iu/lt	82.6
Alfa-1 < % 4.5	100	Sedim > 20 mm/1 saat	78.2
LSA < % 20 mg.	90.9	CRP (+)	76.1
Ferritin < 190 ng/ml	90.9	Cu > % 150 µg	70.1
SDBK > % 245 µg	90.9	Ferritin > 190 ng/ml	66.6
Albumin > % 55	90.9	SDBK < % 245 µg	57.1
Alfa-2 < % 14	90.9	LSA > % 20 µg	55.0
CRP (-)	81.8	Albumin < % 55	55.0
Sedim < 20 mm/1 saat	81.8	Alfa-2 > % 14	50.0
Hb > 12 gr/dl	81.8	Hb < 12 gr/dl	45.8
Zn > % 109 µg	72.6	Zn < % 109 µg	45.0
LDH < 196 iu/lt	63.6	SD < % 35 µg	38.0
Cu < % 150 µg	63.6	Alfa-1 > % 4.5	35.0

TABLO-24: EVRELERE GÖRE AKTİVİTE KRİTERLERİ

Evre(I-II) (%)		Evre(III-IV) (%)	
Sedim > 20 mm/1 saat	62.5	LDH > 196 iu/lt	93.3
LDH > 196 iu/lt	62.5	Sedim > 20 mm/1 saat	87.5
CRP (+)	57.1	CRP (+)	85.7
Ferritin > 190 ng/ml	42.8	Cu > % 150 µg	84.6
SD < % 35 µg	42.8	Ferritin > 190 ng/ml	76.9
Cu > % 150 µg	42.8	SDBK < % 245 µg	71.4
Albumin < % 55	33.3	Albumin < % 55	71.4
Alfa-2 > % 14	33.3	LSA > % 20 mg.	69.2
LSA > % 20 mg	28.5	Hb < 12 gr/dl	62.5
		Alfa-2 > % 14	57.1
		Zn < % 109 µg	53.8
		Alfa-1 > % 4.5	42.8

TARTIŞMA

Lenfomaların tanı tedavi ve nüksünü göstermek bakımından klinik bulgular yanında çeşitli laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Laboratuvar yöntemlerinin bir kısmı kolay ve ucuz, bir kısmı zor ve pahalıdır. Hastalığın remisyon ve nüks durumlarında, tedavinin takibinde bu laboratuvar yöntemlerinin hekime yol gösterecek şekilde kullanılması gerekmektedir. Ayrıca birbirini tamamlayacak laboratuvar yöntemlerin seçilmesi gerekmektedir.

Çeşitli malignitelerde ve HDL'da serum LDH düzeyinin arttığı gösterilmiştir (6,42,49,51,54,60). LDH düzeyleri hastalığın evresi, tedaviye yanıt, yaşam süresi ve hastalığın nüksü ile ilişkilidir (28,36). LDH düzeylerinin yüksekliği ile histolojik grup arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Hagberg ve Siegbahn, histolojik olarak yüksek dereceli olgularda LDH düzeyini daha yüksek buldular (36). Ferraris ve arkadaşları ise histolojik grub ile LDH yüksekliği arasında ilişki olmadığını yayınladılar (28).

Bierman ve arkadaşları yaptığı çalışmada, aktif HDL'li olgularda LDH düzeyini % 68 oranında yüksek bul-

dular (6). Ferraris ve arkadaşları, aktif HDL'lı hastalarda LDH düzeyini % 61 oranında yüksek buldular (28).

Hogberg ve arkadaşları, Evre (I-II) de % 15, Evre (III-IV) de % 62 oranında LDH düzeyini yüksek buldular (36).

Çalışmamızda, Evre (I-II) de % 62,5, Evre (III-IV) de % 93,3 oranında LDH değerlerini normalin üzerinde bulduk (Tablo 21).

Remisyondaki hastalarda ise % 36.4 oranında LDH yüksekliği bulduk. Evre ilerledikçe LDH değerlerindeki artış oranı fazlalaşıyordu. Evre ilerledikçe istatistiksel olarak da anlamlı farklılık ortaya çıkıyordu. Evre (III-IV) çalışmamıza uyguladığımız T testinde Evre (I-II) ve Remisyondan anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 14).

Bu nedenle, LDH'nın özellikle ileri evrelerde yükseldiği söylenebilir. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla uyum içindedir (6,28,36). LDH'nın yüksek olması durumunda, hastalarda aktivite olduğu düşünülmelidir. Özellikle remisyondaki hastada LDH'nın yükselmeye başlaması nüksü düşündürmelidir.

Hematolojik ve non-hematolojik malignitelerde serum ferritin düzeyi artış göstermektedir (17,35,46,50). Malignitelerdeki ferritin yükselmesinin muhtemel nedenleri arasında; hastalığın karaciğer hücrelerini etkilemesi sonucu ferritin klirensinin bozulması, malign hücrelerin ferritin salgılaması ve RES hücrelerinin ferritin sentezini artırması önemli yer tutmaktadır (81). HDL'da

hastalığın yaygın olduğu Evre (III-IV) de büyük oranda karaciğerinde hastalığa tutulmasıyla ferritin değerinin yükselmesi beklenir.

Çalışmamızda, hastalığın aktif dönemlerinde ferritin, ilerleyen evre ile paralel bir yükselme gösterdiği görülmüştür. Bu yükselme özellikle Evre (III-IV) de belirgindir. Çalışmamızda, Evre (III-IV) ile evre (I-II) ve Remisyon arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 5). Histolojik gruplar arasında, ferritin düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ferritin değerleri, remisyonunda % 9, Evre (I-II) de % 42.8, Evre (III-IV) de % 76.9 oranında yüksek bulundu (Tablo 21).

Evre (III-IV) deki ferritin düzeyleri karaciğer tutulumunun bir belirtisi olabilir. Ancak bunun karaciğer biopsisi ve karaciğer fonksiyon testlerinin birlikte değerlendirilmesi ile gösterilmesi gerektiği düşüncesini taşımaktayız.

Remisyonunda olan hastalarda ferritin düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Böylece remisyonunda olan bir hastada ferritin değerlerinin yükselmesi nüksü düşündürmelidir. Aynı şekilde Evre (I-II) deki hastada ferritin değerinin gittikçe yükselmesi, hastalığın ileri evreye geçebileceğini düşündürmelidir (Tablo 5.21).

Çalışmamızda, Evre (III-IV) de hemoglobin değerlerinde azalma saptadık. Remisyonundaki ve Evre (I-II) deki hastalarda hemoglobin değerleri normal sınırlardaydı (Tablo 8). Histolojik gruplar ele alındığında, histiositik

lenfomada hemoglobin değerlerinde azalma saptadık. Histiositik lenfoma, lenfositik lenfoma ve remisyondan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (Tablo 9). Bu farklılığın, histolojik grubdan çok, evreler arası farklılıktan kaynaklandığı düşüncesini taşımaktayız. Histolojik gruplar evrelere göre incelendiğinde, histiositik lenfomalıların büyük çoğunluğunun Evre (III-IV) deki hastalardan oluştuğu görülmektedir (Tablo 1).

Malign hastalıklarda ve HDL'da ilerleyen evre ile beraber SD. SDBK azalmaktadır (70,80). Biz çalışmamızda, aktif hastalarda serum demirini normal sınırlar içerisinde bulduk. Aynı şekilde remisyondaki hastalarda da serum demiri normal sınırlar içerisinde bulundu. HDL'nin ileri evresinde (III-IV) SDBK'ni düşük olarak bulduk. Remisyon ve Evre (I-II) de normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 7). Bu nedenle SDBK'nin aktivite kriteri olarak Evre (III-IV) için önemi bulunmaktadır.

Sedimentasyon hızı; bir çok hastalıkta ve fizyolojik durumlarda arttığı gibi, HDL'da da artmaktadır.

Pizzola ve arkadaşları sedimentasyon hızının %32 arasında remisyonda da yükseldiğini gösterdiler (43). Margerison ve arkadaşları sedimentasyon hızının, lenfomalıların aktivite göstergesi olarak bakır ve serüloplazmine göre daha iyi olduğunu yayınladılar (56).

Çalışmamızda sedimentasyon hızı, hastalığın aktif döneminde yüksek bulunmuştur. Sedimentasyon hızındaki artış, Evre (III-IV) de daha fazladır. Bu fazlalık Remisyon ve Evre (I-II) ye göre istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4).

Remisyonadaki HDL'lı hastalarımızın % 82'sinde sedimantasyon değerleri normal bulunmuştur. Evre (I-II) de % 62.5, Evre (III-IV) de % 87.5 oranında sedimantasyon yüksekliği tespit edilmiştir (Tablo 21.23). Görüldüğü gibi sedimantasyondaki artış oranı evre ilerledikçe fazlalaşmaktadır. Bu nedenle sedimantasyon yüksekliği, evredeki ilerleme ile paralel bir gidiş gösteriyor denebilir.

Histolojik gruplar ele alındığında, histiositik lenfoma lenfositik lenfoma ve remisyon dan istatistiksel olarak anlamlı sedimantasyon yüksekliği göstermektedir. Biz bu farklılığın evreler arası farktan kaynaklandığı düşüncesini taşımaktayız. Erken evrelerdeki hastalarda sedimantasyonun normal bulunması hastalığın aktif olmadığı anlamına gelmemelidir (Tablo 4).

Çalışmamızda, remisyon ve aktif hastalıklı dönemlerde lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Aynı şekilde remisyon ve hastalıklı dönemlerde formüller açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (Tablo 18, 19).

Lipid-Bağlı Sialik Asid (LSA), bir çok malignitede yükselir (22,25,26,37,68). Ayrıca LSA Lenfomalarda da yüksek bulunmuştur (23,78). LSA düzeyleri hastalığın evresi, tümörün kitlesi, tedaviye yanıt ve nüks ile ilişkilidir (22,25,37).

Üskent ve arkadaşları, LSA'nın lenfomada klinik durum ve tedaviye cevabın takibinde değerli laboratuvar yöntemi olduğu öne sürmektedirler (78).

Dnistrrian ve arkadaşları, lenfomalı hastalarda LSA seviyesini % 77 oranında yüksek buldular (23). Üskent ve arkadaşları HDL'da hastalığın aktif döneminde LSA düzeyini yüksek buldular. Evre (I-II) de % 33.3, Evre (III-IV) de % 100 oranında LSA yüksekliği tespit ettiler. Remisyondaki hastaların hiçbirisinde ise LSA değerleri yüksek değildi (78).

Biz çalışmamızda, aktif hastalığın özellikle ileri evrelerinde LSA değerlerini yüksek bulduk. Evre (III-IV) de, remisyon ve Evre (I-II) ye göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit ettik (Tablo 15). Evre (I-II) de % 28,5, Evre (III-IV) de % 69,2 oranında LSA değerlerini normalin üzerinde bulduk (Tablo 21). Kısaca evre ilerledikçe LSA değerlerindeki artış oranı fazlalaşıyordu. Remisyondaki hastalarda ise LSA değerleri ancak 9.1 oranında yüksekti.

Bu nedenle, LSA'nın özellikle ileri evrelerde yükseldiği söylenebilir. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (29,78). LSA'nın yüksek olduğu durumlarda, hastalığın aktif olduğu düşünülmelidir. Ancak LSA erken evrelerde normal bulunarak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle LSA'nın remisyonun takibinde kullanılabilir bir yöntem olduğu düşüncesini taşımaktayız.

Bir çok araştırmacı HDL'nin aktif döneminde serum bakırının yükseldiğini bildirmektedir (39,44,56).

Hrgvcıc ve arkadaşları, HDL'da serum bakır seviyesinin hastalığın aktivitesine karar vermede faydalı

bir kriter olduğunu ileri sürmektedir (39). Ila Shat Reddy ve arkadaşları serum bakır seviyesinin remisyonu takipte ve erken relapsı tespit etmede büyük değer taşıdığını öne sürmektedirler (44). Serum bakır remisyonunda normal sınırlarda bulunmaktadır. Nükslerde klinik bulgulardan önce genellikle bakır seviyesinin yükseleceği öne sürülmektedir (40, 43). Buna karşılık Margerison ve arkadaşları HDL'da sedimentasyonun aktiviteyi, serum bakırına göre daha iyi bir şekilde gösterdiğini öne sürmektedir (56).

Bizim çalışmamızda, hastalığın ileri evrelerinde serum bakır düzeyleri artmaktadır. Evre (I-II) de Serum bakır % 42.8 oranında artmış olarak bulundu. Evre (III-IV) deki hastalarımızın % 84.6'sında serum bakır yükselmiş olarak bulunmuştur. Bu durum serum bakırındaki yükselmenin evre ilerlemesiyle paralel bir gidiş gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak remisyon ve evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Remisyonundaki hastalarımızın % 36.4'ünde normalin üzerinde serum bakır düzeyleri saptadık (Tablo 10,21). Serum bakır yönünden sonuçlarımız Margerison ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir (56).

Histolojik gruplar dikkate alındığında, serum bakır önemli bir farklılık göstermemekteydi (Tablo 12).

Biz çalışmamızda, remisyon ve hastalıklı grupta serum çinko değerlerini normal olarak bulduk.

Bucher ve Jones, lenfomalarda aktif dönemde Bakır/çinko oranının (B/Ç) remisyon göre daha yüksek olduğunu

göstermişlerdir. Bu araştırmacılara göre özellikle Hodgkin hastalığında, Bakır/Çinko oranı hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde bir ölçü olarak kullanılabilir (7).

Bizim çalışmamızda Bakır/Çinko oranı remisyonda 1,4, Evre (I-II) de 1,4, Evre (III-IV) de 1.8 olarak bulunmuştur. Bakır/Çinko oranındaki artış ileri evrede görülmektedir. Tüm aktivite gösteren hastalar ele alındığında bu oran 1.6'dır.

Bu nedenle, hastalığın aktivitesini göstermesi bakımından sadece serum bakır ve çinkosu değil, bu iki parametrenin birbirine oranının kullanılmasının özellikle Evre (III-IV) için daha sağlıklı olacağı kanısına vardık. Kısaca HDL'da serum bakır/çinko oranının 1.5'den fazla olduğu ölçülerde, hastalığın aktif olduğunu söyleyebiliriz. Bu oran arttıkça ileri evre olma olasılığı artmaktadır (Tablo 13).

Child ve arkadaşları, tedavi edilmemiş HDL'da CRP düzeylerini Evre (I-II) de % 23, Evre (III-IV) de % 40 oranında pozitif bulmuştur (12). Aynı araştırmacılar, remisyonundaki HDL'lı hastalarda, Evre (I-II) de % 7, Evre (III-IV) de % 2 oranında CRP'nin pozitif olabileceğini ileri sürdüler (12).

Çalışmamızda CRP, Evre (I-II) de % 57.1, Evre (III-IV) de % 85.7 oranında pozitif bulunmuştur. Remisyonundaki hastalarımızın ise % 18.2'sinde CRP pozitifliği. Remisyonundaki ve aktivasyondaki pozitiflik oranı, Child ve arkadaşlarının çalışmasındaki orana göre daha yüksektir. Çalışmamızda remisyon ve aktif hasta grubu arasında

istatistiksel olarak çok önemli fark bulunmuştur Tablo 17).

HDL'lı hastalarda CRP, hastalığın yaygınlığından çok aktivitesini gösteren bir kriter olarak ele alınabilir. Çünkü CRP pozitiflik oranı tüm evrelerde yüksek bulunmuştur.

Erken evrelerde bile CRP pozitifliği aktivasyonu göstermesi bakımından iyi bir kriterdir. Ancak CRP erken evrelerde negatif bulunarak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. İleri evrelerde CRP'nin negatif olması remisyonu düşündürmelidir (Tablo 17,21).

Çalışmamızda, hastalığın evresinin ilerlemesiyle doğru orantılı olarak albumin değerlerinde azalma saptadık. Albumin değerleri remisyondaki hastalarda normaldi. Değerler özellikle Evre (III-IV) de düşük bulunmuştur. Bu nedenle albumin değerlerindeki düşüş ileri evredeki hastaları göstermek bakımından bir ölçü olarak ele alınabilir.

Elektroforezde alfa-1 globulin değerlerinde hastalığın evresinin ilerlemesiyle paralel olarak artış saptadık. Aynı şekilde alfa-2 değerinde de evrenin ilerlemesiyle paralel olarak artış tespit edilmiştir. Ancak alfa-2'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Protein elektroforezinde, beta ve gama globulin değerleri remisyon ve hasta grubunda bir farklılık göster-

memektedir. Bu nedenle beta ve gama globulinler hastalığı izlemek açısından pratik bir önem taşımamaktadır (Tablo 20).

Genel olarak konu ele alındığında, remisyon ve ileri evrelerdeki (III-IV) hastaları değerlendirmek bakımından, elimizde çok sayıda laboratuvar yöntemi olduğu söylenebilir.

Bu testlerin büyük kısmı ileri evredeki (III-IV) hastaların % 60'ın fazlasında normalin üzerinde bulunmaktadır. Yüksek oranda normalin üzerinde değerler veren testlerin, bir kaçının bir arada kullanılması ile ileri evrelerdeki hastalarda aktivasyonu saptamak kolaydır (Tablo 21,24).

Önemli olan sorun, erken evredeki hastalarda, hangi aktivite kriterlerinin önemli ve değerli olduğunu belirlemektir. Çalışmamızda erken evrelerde aktivite kriteri olarak sedim, LDH, CRP, Ferritin ve serum bakırının öncelik taşıyabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 24).

İleri evrelerdeki hastalığın aktivitesini saptamak açısından çalışılan diğer laboratuvar yöntemleri de önem taşımaktadır.

Hastalığın aktivitesi araştırılırken laboratuvar yöntemlerini birlikte kullanmak yanılmayı azaltmaktadır.

Hastalarda remisyonu en iyi gösteren parametreler sırasıyla SD Alfa-1 globulin, LSA, ferritin, SDBK, Albumin, alfa-2 globulin, CRP, sedim ve Hb olarak ele alınabilir (Tablo 23).

Hastalarda aktivasyonu gösteren parametreler ise sırasıyla; LDH, Sedim, CRP, Serum bakır, Ferritin SDBK, LSA ve albumin olarak ele alınabilir (Tablo 23).

Sonuç olarak, hem remisyon hem de aktiviteyi duyarlı bir şekilde gösteren; sedimantasyon, CRP, ferritin, LSA, protein elektroforezi, SDBK, Hb ve LDH tetkiklerinin hastalarda öncelikle yapılmasının uygun olabileceğini söyleyebiliriz (Tablo 22, 23).

Ö Z E T

Çalışmamızda A.Ü.T.F. Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına başvuran 36 Hodgkin Dışı Lenfomalı (HDL) hasta üzerinde remisyon ve aktivite kriterleri incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 11'i tam remisyon dönemindeydiler.

Bütün hastalarımızda klinik ve radyolojik tetkikler yanında tam kan sayımı, formül, sedimentasyon, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, serum bakır, serum çinkosu, ferritin, LDH, CRP, LSA ve protein elektroforezi yapılmıştır.

Hastalarımız da; sedimentasyon, CRP, ferritin, LSA protein elektroforezi, serum demiri, SDBK, hemoglobin ve LDH ölçümlerinin hem remisyon hem de hastalık aktivitesini duyarlı bir şekilde gösteren testler olarak yapılmasının uygun olacağı sonucuna varmış bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Andrassy J.R., and Roderick C.H.: Laparatomy for Staging of Hodgkins and Non-Hodgkins Lymphoma-Surgery, Gynecology Obstetrics 144: 208-10, 1977.
2. Bagley M.C., Louis B.T., Ralph E.J.: Diagnosis of Liver Involvement by Lymphoma: Results in 96 Consecutive Peritoneoscopies, cancer 31: 840-47,1973.
3. Bennett M.H., Farrer-Brown G., Henry K., and Jelliffe A.M.: Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas. Lancet 2: 405-6, 1974.
4. Bharat N.N., Hun k., and Henry Rappaport.: Malignant Lymphoma, Lymphoblastic. Cancer 38: 964-983, 1976.
5. Bharat N.N., A Critical Analysis of The Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 44: 347-384, 1979.
6. Bierman H.R., Hill B.R., Reinhard L., and Emory E.: Corelation of Serum Lactic Dehydrogenase Activity with the Clinical Status of Patients with Cancer, Lymphomas, and the Leukemias Cancer Research 16: 660-667, 1957.
7. Bucher W.C., and Jones S.E.: Serum Copper-Zinc Ratio (CRZ) in Patients with Malignant Lymphoma. Am. J. Clin Pathol 68: 104, 1977.
8. Bunn A.P., Philips S.S., Peter M.B., and Devita, T.: Central Nervaus system Complications in Patients with Diffuse Histiocytic and Un differentiated Lymphoma: Leukemia Re visited. Blood 47: 3-10, 1976.

9. Cartwright G.E.: The anemia of chronic disorders. Seminars Haematol 3: 351, 1966.
10. Cartwright G.E., and Lee G.R.: The anemia of chronic disorders. Br. J. Haematology 21: 147, 1971.
11. Chabner A.B., Ralph E.J., Robert C.Y., Devita V.T.: Sequential Nonsurgical and surgical Staging of Non-Hodgkin's Lymphoma, Annals of internal medicine 85: 149-154, 1976.
12. Child J.A., B. Spati,, Illingworth S., Barnard D.: Serum Beta 2 Microglobulin on C-Reactive Protein in the Monitoring of Lymphomas. Cancer 45: 318-326, 1980.
13. Claus R.D., Osmand A.P., and Geworz H.: Radioimmunoassay of human c-reactive protein and levels in normal sera. J. Lab. Clin Med. 87: 120-28, 1976.
14. Cullen M.H., Lister T.A., Brearly R.L., Shand W.S., and Stansfeld A.G., Histological Transformation of Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer 44: 645-651, 1979.
15. David S.S., Daniel E.D., Thomas A.: Primary Gastric Lymphoma: An Analysis with Emphasis on Prognostic Factors and Radiation. Therapy. Cancer 52: 2044-48, 1983.
16. David S.S. Daniel E.D., Thomas A.: Primary Gastric Lymphoma: An Analysis with Emphasis on Prognostic Factors and Radiation. Therapy. Cancer 52: 2044-48, 1983.
17. Donalt T.F., Sharon L.: Marker of serum ferritin, Annals of Clinical and laboratory Science 10: 345-50, 1980.
18. Dorfman R.F.: Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas Lancet 19: 961-62, 1974.
19. Dorfman R.F.: Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas Lancet 1: 1295-96, 1974.

20. Dnistrian A.M., Skipski V.P., Barclay M., Essner E.S., and Stock C.C.: Gangliosides of plasma membranes from normal rat liver and Morris hepatoma-Biochem. Biophys. Res-Commun. 64: 367-75, 1975.
- 21 Dnistrian A.M., Schwartz M.K.: Plasma Lipid-Bound Sialic Acid and CEA in Carer Patient. Clin-Chem. 27: 1737-39, 1981.
22. Dnistrian A.M., Schwartz M.K. Katopodis N., Fracchia A.A.: Serum Lipid-Bound Sialic Acid as a marker in Breast Cancer. Cancer 50: 1815-19, 1982.
23. Dnistrian A.M., and Schwartz M.K.: Plazma Lipid-Bound Sialic Acid and Carcinoembryonic Antigen in Cancer Patients. Clin Chem. 27: 1737-39, 1981.
24. Dunnick N.R., Zvi Fuks., and Ronald A.C.: Repeat Lymphography in Non-Hodgkin's Lymphoma. Radiology 115: 359-54, 1975.
25. Erbil M.K., Klee G.G., and Jones J.D.: Investigation of NANA and LSA as serum Tumor Markers for Carcinoma of the Lung. Clin-Chem 29: 1231, 1983.
26. Erbil M.K., James D.J., and Klee G.G.: Use and Limitations of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Concentrations as Markers for Colorectal Cancer. Cancer 55: 404-409, 1985.
27. Ferguson J.D., Lawrence W.A., Melvin L.G., Moran M.E., Rappaport H.: Surgical Experience with Staging Laparatory in 125 patients with Lymphoma. Acrh intern. Med. 131: 356-361, 1973.
28. Ferraris A.M., Giuntini P., and Gaetani G.F.: Serum Lactic Dehydrognase as a Prognastic Tool for Non-Hodgkin's Lymphomas. Blood 54: 928-32, 1979.

29. Filly R., Norman B., and Castellino R.A.: Radiographic Distribution on Intrathoracic Disease in Previously Untreated Patients With Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Radiology* 120: 277-81, 1976.
30. Fisher G.L., Shifrine M.: Hypothesis for the Mechanism of elevated serum copper in cancer patients-Oncology 35: 22-25, 1978.
31. Garvin A.J., Simon R.M., Osborne C.K. Merril J., Young R.C., and Berard C.W.: An Autopsy study of Histologic Progression in Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 52: 393-98, 1983.
32. Gerassimos A.P., Bharat N.N., and Rappaport H.: Malignant Lymphoma, Well Differentiated Lymphocytic: Its Relationship With Chronic Lymphocytic Leukemia and Macroglobulinemia of Waldenström. *Cancer* 39: 999-1010, 1977.
33. Ghaffar Y. Abd El and S. Assad.: Serum Glycoprotein level at different stages of tumour growth. *Br. J. Cancer* 21: 601-605, 1967.
34. Goffinet R.D., Ronald A.C., Hunk, Dorfman R.F.: Staging Laparotomies in unselected previously untreated patients with Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 32: 672-81, 1973.
35. Grail A., Hancock B.W., Harrison P.M.: Serum Ferritin in normal individuals and in patients with malignant Lymphoma and chronic renal failure measured with seven different commercial immunoassay techniques. *J. Clin. Pathol.* 35: 1204-12, 1982.
36. Hagberg H., Siegbahn A.: Prognostic Value of Serum Lactic Dehydrogenase in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Scand J. Haematol* 31: 49-56, 1983.

37. Havey H.A., Lipton A., White D., and Davitson E.: Glycoproteins and Human Cancer: II. Correlation between Circulating Level and Disease Status *Cancer* 47: 324-27, 1981.
38. Henry K., Bennett M.H., and Farrer-Brawn G.: Morphological Classifikations of Non-Hodgkin's Lymphomas. Recent Results *Cancer Res.* 64: 38-56, 1978.
39. Hrgovcic M., Carl F.T., Tate M.M., Benjamin M., and Taylor H.G.: Serum Copper levels in Lymphoma and leukemia *Cancer* 21: 743-55, 1968.
40. Hrgovcic M., Tessmer G.F., Thomas F.B., Gamble F. and Shullenberger M.: Serum copper observations in Patients with Malignant Lymphoma. *Cancer* 32: 1512-24, 1973.
41. Hubbard S.M., Chabner B.A., Devita V., Simon R.: Histologic Progression in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 59: 256-64, 1982.
42. Ian M., Young J.L., Anderson T.: Prognostic Faetörs in Burkitt's Lymphoma: Importance of Total Tumor Burden. *Cancer* 45: 1507-15, 1980.
43. Ila S.G., Lawrance M., and Khilananı U.: Correlation of Hypercupremia with other Acute Phase Reactants in Malignant Lymphoma. *Cancer* 51: 851-54, 1983.
44. Ila S.R. Prem K., and Carter R.B.: Serum Copper Levels in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 45: 2156-59, 1980.
45. Ilıcın G.: Serum Copper and Magnesium Levels in Leukemia and Malignant Lymphoma. *Lancet* 6: 1036-37, 1971.
46. Jacobs A., Jones B., Ricketts C. and all: Serum ferritin concentration in early breast Cancer. *Br. J. Cancer* 34: 286-90, 1976.

47. Jones C.T.: Disturbances of trace mineral metabolism. Cecil text book of medicine. 17th. edition W.B. Saunder Company pp. 1209-10, 1985.
48. Jones R., Hubbard S.M., Osborne C., Merrill J. Garvin J., Young R., and De Vita V.: Histologic Conversions in Non- Hodgkin's Lymphomas. Clin. Res. 26: 437, 1978.
49. Kemery N., Braun D.W.: Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase (LDH) level, performance status and with blood cell count. Am. J. Med. 74: 786-94, 1983.
50. Konuk N., Şardaş O.S., Erbay G.: Multiple Myeloma'de serum ferritin düzeylerinin tanı, evreleme ve tedavinin takibindeki önemi, Ankara Tıp Mecmuası (the Journal of the Faculty of Medicine) 39: 241-50, 1986.
51. Kornberg A., Polliack A.: Serum lactic dehydrogenase levels in acute leukemia: Marked elevations in Lymphoblastic Leukemia Blood 56: 351-55, 1980.
52. Küçüksu M.N.: Lenfoproliferatif hastalıklar S. 113 1.Baskı Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 1982.
53. Lipton A. Harvey H.A., DeLong S.: Glycoproteins and Human Cancer Cancer 43: 1766-71, 1979.
54. Lippert M.C., Javadpour N.: Lactic Dehydrogenase (LDH) in the monitoring and prognosis of testicular cancer. Cancer 48: 2274-78, 1981.
55. Lukes R.J., and Collins R.D.: Immunologic characterization of human malignant Lymphomas. Cancer 34: 1488-1503 1974.

56. Margerison A.C.F., and Mann J.R.: Serum Copper, serum Ceruloplasmin, and Erythrocyte Sedimentation Rate Measurements in Children with Hodgkin's Disease, Non-Hodgkin's Lymphoma, and Nonmalignant Lymphadenopathy. *Cancer* 55: 1501-6, 1985.
57. Mellor A.J., Adrian V.S., David L.B., and Cartwright S.C.A Retrospective Evaluation of Mediastinal Tomograms, Isotope Liver Scans and Isotope Bone Scans in the Staging and Management of patient with Lymphoma. *Cancer* 52: 2227-29, 1983:
58. Mortenson R.F., Osmand A.P., and Gewurz H.: Effects of C-reactive protein on the Lymphoid system: I. Binding to thymus dependent Lymphocytes and alteration on their functions. *J. Exp. Med.* 141: 821-39, 1975.
59. Nancy P. Mendenhall, Timothy L.T. Agee O.F., Golder B.: Primary Lymphoma of the Central Nervous System: Computerized Tomography Scan Characteristics and Treatment Results for 12 cases. *Cancer* 52: 1993-2000, 1983.
60. Pui By Ching-Hon., Dodge R.K.: Serum Lactic Dehydrogenase (LDH) Level Has Prognostic Value in Child hood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 66: 778-82, 1985.
61. Richard T.H., Burke J.S., Gastein E., and Kaplan H.S.: Non-Hodgkin's Lymphoma: Involvement of Waldeyer's Ring. *Cancer* 42: 1096-1104, 1978.
62. Ridgway D., Sandy S., Neerbaund R.C.: The prognostic value of presenting serum LDH in Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Journal of Pediatrics* 59: 611-13, 1981.
63. Rochester D., Bowie J.D., Kunzmann A., and Lester E.: Ultrasound in the Staging of Lymphoma. *Radiology* 124: 483-87, 1977.
64. Roguljic A. Roth A., Kolarick K., and Maricic Z.: Iron copper and Zinc Liver Tissue Levels in Patients with Malignant Lymphomas. *Cancer* 46: 565-69, 1980.

65. Ronald R.R. Young R.C.: Lymphoma Presenting in Bone: Results of Histopathology, staging and Therapy. Ann. of Int. Med. 87: 50-55, 1977.
66. Rotenberg Z. Weinberger I.F.: Elevation of serum lactic dehydrogenase levels as an early marker of occult malignant Lymphoma. Cancer 54: 1379-81, 1984.
67. Salitha R., Virendra S.S., Edmund V.P.: Early Nodal and Extra-Nodal Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 40: 98-104, 1977.
68. Seher O.: Bronş Kanseri ve Kanser dışı Akciğer Hastalıklarında Bronş Lavajı ve Serum "Lipid-Bağlı Sialik Asit" Düzeylerinin tanısal değeri. GATA Bülteni 26: 593-602, 1984.
69. Shamberger J.R.: Sialic Acid Levels in Cancer Patients and patients with other Diseases. Clin Chem. 28: 1983-84, 1982.
70. Smith C.C.: Blood and Neoplastic Disease: Toxic Anaemia. Br. Med. J. 2: 606-7, 1974.
71. Steven E.C., Elaine S.J., Judith C.A., Risa B.M.: Non-Hodgkin's Lymphomas in Leukemic Phase: Clinico pathologic Correlations. Am. J. Med. 69: 667-74, 1980.
72. Streuli R.A., and Ultmann J.E.: Non-Hodgkin's Lymphomas: Historical Perspective and future prospect. Semin Oncol. 7: 223, 1978.
73. Taylor I.: Malignant Lymphoma of the Thyroid. Br. J. Surg. 63: 932-33, 1976.
74. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer institute Sponsored Study of Description of a Working Formulations for Clinical Usage. Cancer 49: 2112-2135, 1982.
75. Timothy A.R., Lister T.A., Katz D., and Janes A.E.: Localized Non-Hodgkin's Lymphoma. Europ J. Cancer 16: 799-807, 1980.
76. Uysal V. Akın (ed.): Klinik Hematoloji S. 219 1. Baskı. Fidan Kitabevi, 1984.
77. Uysal V. Akın,: Hodgkin Dışı Lenfomalarda Klinik, Laboratuar ve Tedavi. Türkiye Klinikleri 2: 117-121, 1983.

78. Üskent N., Karaca L., Karayılanlıoğlu İ., Yalçın A.: Serum Lipid-Bound Sialic Acid (LSA) as a marker in malignant Lymphomas and Acute Leukemias. *Kanser* 13: 5-14, 1983.
79. Wang C.C.; Malignant Lymhoma of Walydeyer's Ring. *Radiology* 92: 1335-39, 1969.
80. Word H.P., John E.K., and Michael P.: Serum Level of Erythro poietin in Anemias Associated with Chronic Infection, Malignancy, and Primer Hematopoietic Disease. *The Journal of Chonical Inves-tigation* 50: 332-35, 1971.
81. Worwood M.: Ferritin in human tissue and serum *Clin. Haematol* 11: 275-307, 1982.
82. Zarrabı M.H., Rita L., John D., and Stanley Z.: The Anemia of Chronic Disorders: Studies of Iron Reutilization in the Anemia of Experimental Malignancy and Chronic inflamation. *Br.J. Haematology* 35: 647, 1977.

10
DOHUMENTASYON MARKET

