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

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA Kİ-67 MİTOTİK İNDEKS İLE B SEMPTOMLARI, ANTİTROMBİN 3 DÜZEYİ, AKTİVİTE KRİTERLERİ VE AKUT FAZ REAKTANLARININ KORELASYONU

Dr. Ayşegül YALÇINKAYA

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Uzmanlık Tezi
Erzurum-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK.....ii
İÇİNDEKİLER.....iii
ÖZET.....iv
ABSTRACT.....vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Non-Hodgkin Lenfoma.....3
2.2. Ki-67.....8
2.3. Antitrombin 3.....9
2.4. Laktat Dehidrogenaz.....10
2.5. Beta 2 Mikroglobulin.....11
2.6. İmmünoglobulinler.....12
2.7. Akut Faz Reaktanları.....14
3. MATERYAL VE METOD.....20
3.1. Materyal.....20
3.2. Metod.....21
3.3. İstatistiksel Analizler.....22
4. BULGULAR.....23
5. TARTIŞMA.....34
6. SONUÇLAR.....45
KAYNAKLAR.....47
ONAY.....56

ÖZET

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA Kİ-67 MİTOTİK İNDEKS İLE B SEMPTOMLARI, ANTİTROMBİN 3 DÜZEYİ, AKTİVİTE KRİTERLERİ VE AKUT FAZ REAKTANLARININ KORELASYONU

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), genellikle lenf nodlarından kaynaklanan, oldukça heterojen bir hastalık grubudur. NHL'de, evreleme dışında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Biz bu çalışmada yeni tanı almış NHL hastalarında prognozda önemi olduğu saptanmış Ki-67 indeksi ile B semptomları, aktivite kriterleri ve bazı akut faz reaktanlarının korelasyonunu araştırıp, bunların prognoz belirlemedeki önemini tespit etmeyi hedefledik. Ayrıca NHL'li hastalarla kontrol grubu arasında antitrombin 3 (AT3) düzeylerini karşılaştırarak anlamlı farklılık olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Bu çalışmaya NHL tanısı konulan 30 gönüllü hastayı aldık. 30 sağlıklı kişiyi de kontrol grubu olarak seçtik. Hasta ve kontrol grubunda serum AT3, laktat dehidrogenaz (LDH), Beta 2 mikroglobulin (β_2M), C reaktif protein (CRP), prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, immünoglobulin A (IgA), immünoglobulin E (IgE), immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin M (IgM), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) düzeylerini ve NHL hastalarının patolojik Ki-67 indekslerini tespit ettik.

Yeni tanı NHL hastalarında, kontrol grubuna göre AT3 ve prealbumin düzeylerini düşük bulduk. LDH, β_2M, CRP, haptoglobulin, ferritin değerlerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit ettik. Hastaların serum C3 ortalaması en yüksek Evre I'de, en düşük ise Evre IV'te idi. B semptomu olan hastaların seruloplazmin, ferritin ve IgA ortalamasını, B semptomu olmayanlara göre daha yüksek tespit ettik. Ki-67 indeksi ile diğer parametreleri karşılaştırdığımızda aralarında korelasyon tespit etmedik. AT3 ile diğer parametreleri karşılaştırdığımızda ise AT3 ile IgA ve IgG arasında orta derecede negatif korelasyon tespit ettik. Evrelere göre Ki-67 indeksi ile diğer parametreleri karşılaştırdığımızda sadece Evre III'te Ki-67 ile IgM

arasında çok kuvvetli negatif korelasyon tespit ederken diğer evrelerde Ki-67 ile parametreler arasında korelasyon tespit etmedik.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, Ki-67 indeksi, Antitrombin 3, Akut faz reaktanları.

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN KI-67 INDEX AND B SYMPTOMS, ANTITHROMBIN 3 LEVEL, ACTIVITY CRITERIA AND ACUTE PHASE REACTANTS IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is a heterogeneous group of disease usually originates from lymph nodes. It is important to determine the factors affecting prognosis except of stage in NHL. In this study, we aimed to investigate the correlation between Ki-67 index and B symptoms, activity criteria, acute phase reactants and the importance of these factors in determining prognosis. Also we aimed to determine if there is a significant difference between antithrombin 3 (AT3) levels of NHL patients and control group.

Thirty volunteer NHL patients were included in this study. We chose 30 healthy subjects as control group. We measured serum AT3, lactate dehydrogenase (LDH), β_2 microglobulin (β_2M), C reactive protein (CRP), prealbumin, haptoglobulin, ceruloplasmin, ferritin, immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin E (IgE), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgGM), complement 3 (C3) and complement 4 (C4) levels in both patient and control groups and determined Ki-67 index of NHL patients.

We have found AT3 and prealbumin levels lower in newly diagnosed NHL patients than in control group. We determined LDH, β_2M, CRP, haptoglobulin, ferritin levels higher in patients than in control group. The highest serum C3 level of patients was at stage I, the lowest level was at stage IV. Ceruloplasmin, ferritin and IgA levels of patients with B symptoms were higher than patients without B symptoms. In the correlation analysis, we did not found correlation between Ki-67 index and the other analytes; we have determined moderate negative correlation between AT3 and IgA, AT3 and IgG. When we compared Ki-67 index with other parameters according to stages, very strong negative correlation between Ki-67 and IgM was determined in only

stage III. In other stages, we did not found correlation between Ki-67 and other analytes.

Key Words: Non-Hodgkin lymphoma, Ki-67 index, Antithrombin 3, Acute phase reactants.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Son yıllarda non-Hodgkin lenfoma (NHL) insidansı artmaktadır (2). Batı ülkelerinde beşinci yaygın kanser grubu ve altıncı ölüm nedenidir (3). Lenfomalar genellikle lenf nodlarındaki B veya T hücrelerinden orijin alırlar. Bununla birlikte vücuttaki herhangi bir organdan da köken alabilirler (4). NHL'nin büyük bir kısmı lenf nodlarından gelişir (5).

NHL'de genel olarak tedavi sonrası tam yanıt % 60-80 ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55'in üzerindedir (6). Tedaviye iyi cevap veren ve kür elde edilebilen NHL'li hasta grubu önemli ölçüde klinik ve laboratuvar bazı prognostik faktörler kullanılarak tahmin edilebilmekte, ayrıca tedavi planları prognostik özelliklerine göre belirlenebilmektedir (7). Literatürde NHL için çeşitli parametreler prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu konuda, klinik evrelemeye ek olarak yaş, performans durumu, ekstranodal tutulum alanlarının sayısı ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi göz önüne alınarak geliştirilen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), NHL'li hastaların prognozunu tahmin etmede tüm dünyada geniş ölçüde kabul görmüştür (8). Bununla birlikte bu indeks de bazı hastaların prognozunu belirlemede yetersiz kalabilmektedir (9). Ayrıca B semptomlarının bulunması ve beta 2 mikroglobulin (β_2M) düzeyinin yüksek olması hastalığın kötü prognoz kriterlerindendir (2).

Akut faz cevabı; ateş, lökositoz ve plazmadaki bazı protein düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve hastanın bu neoplastik transformasyona karşı oluşturduğu immün cevabı yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (10).

Ki-67, tümör içerisindeki prolifere hücrelerde bulunan bir antikordur (11). Ki-67 proliferasyon indeksinin prognostik önemi, daha önce farklı çalışmalarda gösterilmiş olup, kötü prognostik önemi olduğu saptanmıştır (12-14).

Antitrombin 3 (AT3), plazmada doğal antikoagülanlardan olup, faktör 7 dışındaki K vitaminine bağlı faktörleri parçalayarak aktivite gösteren bir proteazdır. Yapılan çalışmalarda makrofaj fonksiyonunu düzenlediği ve septik şoka karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Lenfomalı hastalarda, özellikle ileri evre olgularda artmış hiperkoagülabilite mevcuttur. AT3 düzeyinin bu hiperkoagülabilite ile ilişkili olabilmesi mümkündür (41-43).

Hastalara antikanser tedavi yaklaşımının ve relaps riskinin belirlenmesinde, tedavi öncesi prognostik faktörlerin tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. NHL oldukça heterojen bir hastalık grubu olduğu için evreleme dışında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi, kötü prognozlu hasta gruplarının tanımlanması oldukça önemlidir. Bu nedenle birçok çalışmada NHL hastalarında tanı esnasında kötü prognoza işaret eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Biz de bu çalışmada yeni tanı almış NHL hastalarında prognozda önemi olduğu saptanmış Ki-67 indeksi ile B semptomları, aktivite kriterleri ve bazı akut faz reaktanlarının korelasyonunu araştırıp, bunların prognoz belirlemedeki önemini tespit etmeyi hedefledik. Ayrıca çalışmamızda, AT3 düzeyini NHL'li hastalarla kontrol grubu arasında kıyaslayarak anlamlı farklılık olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfoma (NHL), bağışıklık sisteminin lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki lenfoid hücrelerin habis, monoklonal proliferasyonudur (15). NHL'nin büyük bir kısmı lenf nodlarından gelişir. Coğrafi farklılıklar görülmesine rağmen en sık ekstranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsillerdir (5).

Son yıllarda NHL insidansı artmaktadır. Erkeklerde biraz daha sıktır. Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta görülebilir (2). NHL batı ülkelerinde tüm maligniteler arasında %3-4 oranında görülürken, ülkemizde bu oran %8'e, Ortadoğu ülkelerinde ise %12'ye kadar yükselmektedir (16, 17). Batı ülkelerinde beşinci yaygın kanser grubu ve altıncı ölüm nedenidir (3). NHL histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma tüm dünyada en sık görülen histolojik tiptir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır (18).

NHL etyolojisi bazı tipler dışında kesin bilinmemektedir (2). Hastalığın etyolojisinde çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozukluklar suçlanmaktadır. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi Epstein-Barr virüsü (EBV) olabilir. EBV, endemik Burkitt lenfomalı olguların %95'inde, endemik olmayanların %20'sinde tespit edilmiştir (19, 20). Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma, HTLV-I (insan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkilidir (21). NHL'de yaklaşık %90 olguda kromozom anomalisi vardır. En sık görülen kromozom anomalileri t(8;14), t(14;18)'dir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda NHL gelişimi sıktır (2). Organ transplantasyonu sonrasında immünsupresif tedaviye bağlı olarak artmış lenfoma insidansı saptanmıştır (22). Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) hastalarının %4'ü ilk olarak NHL ile tanı alırlar (23). AIDS'li hastalarda lenfoma gelişme riski normal popülasyona oranla altmış kat fazladır (24). Romatoid artrit, sistemik lupus

eritematozus, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda ve çölyak hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır (25). Helicobacter pylori enfeksiyonu ile de MALT (mucosa associated lenfoid tissue) lenfomaları arasında ilişki vardır (2).

2.1.1. Sınıflandırma

NHL çok heterojen bir hastalık grubudur. Klinik, histolojik ya da immünolojik özellikler göz önüne alınarak pek çok sınıflama yapılmışsa da halen kusursuz bir sınıflama yoktur (2). NHL sınıflaması ilk tanımlandığı yıllardan günümüze önemli değişikliklere uğramıştır. Sınıflama aynı morfolojik özelliklere sahip alt tipleri ayırmak yanında benzer klinik davranış ve tedavi yanıtı elde edebilme özelliğini de içermelidir (9). Lenfomaları sınıflamada kullanılan sistemlere aşağıda yer verilmiştir:

- Rappaport (1966)
- Lukes-Collins (1974)
- Kiel (1974)
- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)
- Working Formulation for Clinical Usage (1982)
- REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1995)
- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1998)
- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)

Lenfomaların sınıflandırılmasında kullanılan Rappaport, Lukes-Collins, International Formulation ve Kiel klasifikasyonları bugün önemlerini yitirmiştir. Bu sınıflandırmaların çoğu morfolojik bulgulara göre yapıldığı için yetersiz kalmaktadır (11). 1995'de yayınlanan ve hemen tüm dünyada ilgi gören REAL sınıflandırması ve bunun bir modifikasyonu olan Dünya Sağlık Örgütünün hazırladığı sınıflandırma (WHO 2001) lenfomaların değerlendirilmesinde yeni ufuklar açmıştır. International Formulation ve Kiel sınıflandırmalarında kullanılan tümör derecesinin belirlenmesi bu sınıflamalarda ortadan kalkmaktadır. WHO sınıflamasında tüm NHL'ler, B hücreli ve T hücreli olmak üzere iki ana grupta toplanmakta ve bu gruplar da kendi aralarında prekürsör (öncü) hücreli ve periferik (matür) hücreli neoplazmlar olarak ayrılmaktadır (26,27).

2.1.2. Semptom ve Bulgular

Non-Hodgkin Lenfoma, lenf bezlerinin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. %10 olguda lenf bezleri ağrılıdır. Sıklıkla servikal, supraklavikuler, aksiller, ingiunal ve diğer bölge lenf bezleri tutulur. Son altı ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı olması, ateş ve gece terlemesi B semptomları olarak adlandırılır. Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ekstranodal yerleşim bölgeleridir. Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda karaciğer ve dalak infiltre olabilir, testiste kitle olabilir. Kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomalarda daha sık olmak üzere sıklıkla tespit edilir. Kemik iliği tutulumu saptanmışsa evre IV olarak kabul edilir (28).

Hastalık doğrudan ve sadece ekstralenfatik organlarda ortaya çıkmışsa primer ekstranodal lenfoma olarak adlandırılır. İmmünoblastik ve diffüz büyük hücreli lenfomalarda ekstranodal tutulum sık görülürken, mediastinal tutulum yüksek dereceli lenfoblastik lenfomada daha sık görülür. Vena kava süperior sendromu korkulan toraks komplikasyonlarından birisidir. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumuna bağlı olarak abdominal kitle, karın ağrıları, GİS kanaması, intestinal obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Mukozis fungodies ve erişkin T – hücre lösemi/lenfoması (ATLL) gibi cilt tutulumu yapan lenfomalar dışında da lenfomlara ait cilt tutulumları olabilir ve özellikle baş boyun bölgesinde sık olmak üzere kırmızı-mor nodüller görülebilir (2).

2.1.3. Evreleme

Lenfoma tanısı konulduktan sonra tam bir evrelendirme değerlendirilmesi yapılmalıdır. Evrelendirme tutulumun derecesini belirler, prognostik bilgi verir ve tedavi seçimini etkileyebilir (29). Evreleme için uzun yıllar Hodgkin hastalığı için 1971 yılında geliştirilen Ann Arbor sistemi kullanılmıştır. Bu sistem hangi hastaların kemoterapi, hangi hastaların radyoterapi programına alınmaları konusunda yorum yapma olanağı verir. Ann Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne

alınmamıştır. Oysa büyük tümör kitlesi (bulky) kötü prognoz yönünde önemli bir ölçüttür. Günümüzde bu eksikliği gidermeyi hedefleyen yeni bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Cotswolds olarak adlandırılan bu sınıflandırma Ann Arbor sınıflamasının bir modifikasonudur. Ann Arbor'dan farklı olarak tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınır, ayrıca Evre III olgular farklı lenf bezleri tutulumlarına göre alt gruplara ayrılır. Tümör kitlesi toraks çapının 1/ 3'ünden fazla olanlar için X, remisyona giren ancak bazı lenf bezi kalıntıları olduğu için çok emin olunamayan olgulara CRu (complete remission unconfirmed) denir (2). Ann Arbor evreleme sınıflamasının Cotswolds modifikasyonu şu şekildedir:

Evre I: Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)

Evre II: Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyafragmanın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)

Evre III: Diyafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS), sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)

III-1: Diyafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa, splenik, çölyak veya portal nodları içeren tutulum

III-2: Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu. Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir

Evre IV: Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı. Her bir evre kendi içinde aşağıdaki işaretler kullanılarak ayrıca gruplandırılır:

A: Sistemik semptomların olmayışı

B: Sistemik semptomların varlığı (semptomların tek ya da bir arada bulunması)

Kilo kaybı (Son altı ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlasın kaybı)

Ateş (nedeni açıklanamayan, 38°C üzerinde)

Gece terlemesi

X: Büyük tümör kitlesi (Bulky hastalık) (Toraks genişliğinin 1/3'ünden büyük mediastinal kitle, 10 cm'den büyük lenf bezi)

E: Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu (30).

2.1.4. Prognoz

NHL'de genel olarak tedavi sonrası tam yanıt %60-80 ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55'in üzerindedir (6). Median sağ kalım süreleri düşük dereceli lenfomalarda 7 yıl, orta dereceli lenfomalarda 2,5 yıl, yüksek dereceli lenfomalarda 1,5 yıldır (2).

Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alt tipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmede yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'de hastanın yaşı (≤60 yaş veya 60 yaş üstü), performans durumu (0-1 veya 2-4), hastalığın evresi (1-2 veya 3-4), tutulumu olan ekstranodal bölge sayısı (≤1 veya birden fazla), LDH düzeyleri (≤ normal veya normalden fazla) kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (31).

Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri), ileri klinik evre (evre III veya IV), tanı konulduğu zamanki yaşın 60'tan büyük olması, Beta 2 Mikroglobulin (β_2M) düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının bulunması, hastanın performans durumunun düşük olması, ekstranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu, büyük tümör kitlelerinin varlığı (10 cm'den büyük) ve Ki-67 antijen pozitifliği hastalığın kötü prognoz kriterleridir (2, 32, 33). T kökenli tümörlerin daha kötü seyirli olduğu gibi genel bir kanı varsa da bu konu günümüz tedavi yöntemleri sonrası biraz tartışmalıdır (2). Son yıllarda hastalığın tedaviye yanıtsızlığı veya sağkalımı öngörecek biyokimyasal belirteçlerin saptanması üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

2.1.5. Tanı ve Tedavi

NHL'de tanı uygun doku biyopsisinin histolojik incelenmesi ile konur. Günümüzde lenfoma tanı ve sınıflaması için tek başına morfolojik inceleme yeterli değildir. İmmünofenotipik inceleme, immünoglobulin veya T-hücre reseptörü gen rearanjmanı, onkogenler ve kromozom analizleri de kullanılmalıdır (2).

NHL çok heterojen bir hastalık grubu olduğundan tedavi yaklaşımları da farklıdır. Tedavi seçiminde histolojik tip, klinik evre, hastanın fizyolojik durumu ile prognoza etkili diğer faktörler göz önüne alınır. Göreceli iyi prognozla seyreden bazı indolen tiplerde hiç tedavi verilmese bile 10-15 yıl yaşam süresi olabilirken, agresif seyirlilerde tedavi edilmeyen olgular 2-3 ay içinde kaybedilir. Ancak agresif lenfomalarda tedavi ile tam iyileşme olasılığı varken, indolen seyirli tiplerde tedavinin sağkalma süresine katkısı olmaz (2). Tümör yükü düşük ve asemptomatik olan, yeni tanı almış, indolen lenfomalarda, "izle ve bekle" kabul görmüş yaklaşımdır. İzlem sırasında, hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir (34). Hastaların çoğunda tanı anında yaygın hastalık mevcuttur. Önerilen kimyasal tedaviler; ağızdan chlorambucil, CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone), fludarabine veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Bütün bu tedavilerin, yan etkileri farklı olmasına rağmen, genel sağkalım süresine etkileri benzerdir (34, 35). Tedaviye interferon eklenmesi, tedaviye yanıt oranlarını arttırmıştır (34, 36). B hücrelerin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikor olan rituximab, relaps olan ve tedaviye dirençli CD20 pozitif B hücreli indolen lenfomalarda tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanıldığında etkili bulunmuştur (35, 36). Agresif lenfomalarda en sık kullanılan sistemik tedavi cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine ve prednisonedan oluşan CHOP tedavisidir. Erken evre lokalize agresif lenfomalarda, radyoterapi ile sistemik kemoterapi birlikte kullanılmaktadır (37). CHOP ve rituximabın birlikte kullanımı, diffüz büyük B hücreli lenfomalarda kabul görmüş tedavidir (38). Otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi, relaps hastalık için önerilmektedir (37, 38).

2.2. Ki-67

Ki-67 antijeni, çoğalan hücrelerde bulunan bir nükleer antijendir. Hücre siklusunda G0 fazındaki hücrelerde bulunmaz, ancak siklusa giren hücrelerde pozitiftir. Monoklonal antikorlar yardımıyla saptanabilir (2). İlk olarak 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından prototip monoklonal antikor Ki-67 ile tanımlandı. 1993 yılında Ki-67 antijeninin, tek bir gen tarafından transkripte edilmiş mRNA prekürsörünün

alternatif splicing'i ile elde edilmiş, 320 kDa ve 359 kDa moleküler ağırlığa sahip 2 protein izoformu tanımlanmıştır (39).

Ki-67 ekspresyonunun prolifere olan tüm hücrelerde (normal ve tümör hücrelerinde) görülmesi sonucu bu moleküler belirleyici hücre topluluklarının büyüme özelliklerinin araştırıldığı çalışmalarda sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Karsinogenezis içinde tümör proliferasyon özelliğinin incelemesi için Ki-67 antijeni meme, prostat, akciğer kanseri ve lenfomalar gibi birçok tümör cinsinde incelenmiş ve prognostik olarak bağımsız bir faktör olarak ortaya konmuştur (40).

2.3. Antitrombin 3

Kanserli hastalarda oluşan tromboembolik komplikasyonlar, malign hastalığa bağlı mortalitenin ikinci sebebidir. Mortaliteyi artırma dışında koagülopatik komplikasyon, kanserli hastalarda yaşam kalitesi, hastaneye yatış sıklığı ve tedavi maliyetini olumsuz olarak etkilemektedir. Bu nedenledir ki kanser hastalarında eşlik edebilecek bir koagülopatinin erken tanı ve tedavisi, primer hastalığın tedavisi kadar önemlidir (41).

Antitrombin 3 (AT3), molekül ağırlığı 58000 dalton olan bir plazma glikoproteini (alfa-2-globulin)dir. Koagülasyonun en önemli inhibitörlerinden birisidir. Reaktif bölgesi ve serin proteazın aktif bölgesi arasında 1:1 molar kompleks oluşturarak trombin ve FXa, FIXa, FXIa, FXIIa gibi pek çok serin proteazları inaktive eder. Heparinin AT-proteaz kompleks oluşumunda hızlandırıcı etkisi vardır (42). AT3 hepatositler tarafından sentez edilir. Aynı zamanda endotel hücrelerinde de gösterilmiştir (43).

AT3 eksikliği esas olarak venöz sistemi tutan rekurren trombozis ile ortaya çıkar. Ayak venlerinin trombozisi sıktır ve herhangi bir zamanda pulmoner embolizm ortaya çıkabilir. Aynı zamanda mezenterik venöz oklüzyon ve kol venlerinin trombozisi gibi nadir trombotik manifestasyonlar da rapor edilmiştir (44).

2.4. Laktat Dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz (LDH), anaerobik metabolizmada önemli bir basamak olan pirüvattan laktat oluşumunu reversibl olarak katalize eden önemli bir enzimdir (45). Bir hidrojen aktarıcı enzim olan LDH, L-laktatın pirüvata oksidasyonunu yeniden NADH elde edilmesi ile birlikte katalizler. Geri dönüşümlü olan reaksiyonda, reaksiyonun denge yönü pirüvattan laktata dönüşüm yönündedir (46).

Heterotetramer yapıda olan LDH, sitoplazmik bir enzimdir. Molekül ağırlığı 134 000-140 000 dalton arasındadır. Her bir polipeptid zinciri yaklaşık 330 aminoasitten oluşmaktadır (47). Aminoasit içeriği ve dizisi açısından farklı iki protein beş ayrı kombinasyonda tetramer oluşturabilir. Bu farklı kombinasyonlar elektroforezle ayrılabilirler. Şayet bir alt birim ''M'' (kas ve karaciğerdeki ana biçim) ve ikincisi ''H'' (kalpteki ana biçim) olarak tanımlanırsa tetramerler M4 (LDH-5), M3H (LDH-4), M2H2 (LDH-3), MH3 (LDH-2) ve H4 (LDH-1) kombinasyonlarına sahip olacaktır (48). Puberte sonrasında insan testisinde belirlenen ve altıncı LDH izoenzimi olan LDH-X yapısında dört X alt birimi yer alır. İleri derecede hasta olan kişilerin serumlarında saptanan yedinci LDH izoenzimi LDH-6 olarak adlandırılmıştır. LDH-1 ve LDH-2 kalp kası, böbrek korteksi, beyin ve eritrositlerde, LDH-3 lenfosit, akciğer ve dalakta, LDH-4 ve LDH-5 karaciğer, deri ve iskelet kasında baskın olan formdur (46).

LDH'nın serum düzeyleri normalde 250 IU/L'nin altında ise de bazı yöntemlerde referans değer 600 IU/L'e ulaşmaktadır. Bu nedenle, LDH için enzimatik aktivite ölçümünün standardizasyonu önem taşımaktadır (49). Sadece sitoplazmada bulunan LDH aktivitesi bütün vücut hücrelerinde saptanmıştır. Serum ile karşılaştırıldığında, birçok hücrede yüksek olan LDH aktivitesi (U/L) karaciğerde 145, kalpte 124, böbrekte 106, iskelet kasında 147 ve eritrositlerde (U/g hemoglobin) 36 olarak bulunmuştur. Doku düzeyleri normal seruma göre 500 kat yüksek olduğu için, en küçük doku hasarında enzimin dolaşıma sızması, serum LDH düzeyinde belirgin artışa yol açar (46).

Malign hastalıklarda serum LDH aktivitesi artar. Karaciğer metastazı olan olguların %70, karaciğer metastazı bulunmayanların ise %20-60'ında total LDH aktivitesi yüksek bulunur. Kanserli olgularda LDH artışlarının klinik tanıda kullanılmasının hatalı olmasına karşın, kemoterapi sonrası tümör büyüklüğünün izlenmesinde serum düzeyleri kullanılabilir. Tanıda maligniteye bitişik veya yakın bölgelerden alınan eksüdatif effüzyonlarda LDH aktivitesinin ölçümü yararlı olur. Bu sıvılarda genellikle serumdan daha yüksek bulunan LDH aktivitesi, sağlıklı dokuların bulunduğu sıvılarda artmış bulunmaz. Malignitelerin yol açtığı eksudalarda LDH-2 aktivitesi olguların %33 kadarında çok yüksek bulunur ve olguların % 50'sinde LDH aktivitesi %35'ten fazla artar veya LDH-5 aktivitesi total LDH aktivitesinin %12 kadarından daha düşük belirlenir. Lösemilerde sadece orta derecede serum LDH artışı görülür (46).

2.5. Beta 2 Mikroglobulin

Beta 2 Mikroglobulin (β_2M), tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan, düşük moleküler ağırlıklı (11.8 kD) bir proteindir. İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) hafif veya beta zincirleridir ve bilhassa lenfosit yüzeyinde olmak üzere hücre zar proteinlerinden kurulu sınıf I major histokompatibilite kompleksine dahildir. Bir molekül içi disülfür köprüsü olan tek polipeptid zincirinden oluşur ve karbonhidrat içermez. İdrar, tükrük ve BOS'ta bulunur. Plazmada β_2M olağan olarak myeloid ve lenfoid hücrelerden köken alırlar ve normal olarak sabit bir hızda sentezlenirler. Normal plazma düzeyi 1.2-2 mg/L (ortalama 1.5) dir, lenfoid ya da myeloid proliferasyon sırasında yükselir. Kronik böbrek yetmezliği için uygulanan uzun süreli dializlerde gelişen amiloidoz sırasında dokularda birikir. Molekülün küçük boyutlu olması glomerüler bazal membrandan geçişini sağlar, fakat normalde filtre edilen β_2M'nin %1'inden azı idrarla atılır, kalanı böbreklerin proksimal tübüllerinde reabsorbe ve katabolize edilir. β_2M'nin yüksek plazma düzeyleri böbrek yetmezliği, enflamasyonu ve özellikle B hücreli neoplazmı olan kişilerde görülür. Nakledilen böbreğin izlenmesinde, ağır metal maruziyeti olgularında renal tübüler işlevi test etmede, multiple myelomalılarda ilerlemenin izlenmesinde kullanılmaktadır. Seri ölçümleri B hücreli tümörlerin izleminde de yararlıdır (46, 49, 50).

2.6. İmmünoglobulinler

İmmünoglobulinler, spesifik bir antijene yanıt olarak bağışıklık sisteminin B hücrelerinden kaynaklanan plazma hücreleri tarafından sentezlenip salgılanan ve bu antijenleri bağlayacak bölge (antijen bağlayan bölge) içeren, antikorlar olarak bilinen protein sınıfıdır. Bu moleküller "Ig" şeklinde kısaltılırlar (46).

Hastalık durumlarında immünoglobulin düzeylerinde bir değişim, serum immünoglobulinlerinin normal poliklonal karışımında bir artış veya azalma veya monoklanal idiotiplerin bir veya daha fazlasında artış olabilir. İmmünoglobulinlerin artmış düzeyleri poliklonal (antikorların diffüz karışımı), monoklonal (tek bir plazma hücresi veya B lenfosit tarafından üretilen tek bir sınıf, alt sınıf ve idiotip) veya oligoklonal (farklı özelliklerde birkaç monoklonal protein) olabilir. Poliklonal artışlar tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlar, otoimmün hastalık (romatoid artrit, SLE), hepatoselüler hastalık veya parazitik enfeksiyonlarda bulunur. Otoimmün yanıtlarda IgG; deri, barsak, solunum yolları ve böbrek enfeksiyonlarında IgA; primer viral enfeksiyonlar ve sıtma gibi kan enfeksiyonlarında IgM baskın olma eğilimindedir. Kronik bakteriyel enfeksiyonlar tüm immünoglobulinlerde artışa neden olur. Primer bilier sirozda IgM düzeyi belirgin olarak artmıştır. Kronik aktif hepatitte IgG ve bazen IgM artar, portal sirozda ise IgA ve bazen IgG artar. Intrauterin enfeksiyonlarda fetus tarafından IgM üretimi artar ve doğumda göbek kordon kanında IgM düzeyi yüksektir. Serum IgE düzeyi tespiti özellikle çocuklarda astım ve diğer alerjik durumların tanı ve yönetiminde kullanılır (46).

2.6.1. İmmünoglobulin G

IgG, plazma hücreleri tarafından üretilen major immünoglobulindir ve toplam immünoglobulinlerin %70-75'ini oluşturur. Tek bir monomerden ibaret olup, molekül ağırlığı 160 kDa'dur. Küçük bir molekül olduğundan ekstraselüler sıvılara da geçer. Anneden fetusa geçen (plasentayı geçen) tek immünoglobulindir. Sekonder immün cevaptan sorumludur. Bakterileri opsonize ederek fagositoz için daha kolay hale getirir. Kompleman fiksasyonu ile bakterilerin öldürülmesini artırır. Bakteri toksinlerini ve

virüsleri nötralize eder. Bazı enfeksiyon ajanlarına karşı ve aşılarda kalıcı immün cevaptan sorumlu olan antikordur. IgG'nin esas olarak menteşe bölgeleri farklı olan dört alt tipi (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) vardır (46, 51, 52).

2.6.2. İmmünoglobulin M

IgM, en ilkel ve en az özgülleşmiş ve yenidoğanda normalde sentezlenen tek immünoglobulindir. Erişkin serumunda üçüncü en bol bulunan immünoglobulindir. Dolaşımdaki toplam immünoglobulinlerin %5-10'unu oluşturur. Bir membran reseptör molekülü olarak IgM monomeriktir, fakat serum IgM'nin çoğu (beş monomerin birbirine J köprüleriyle bağlandığı) bir pentamerdir, her bir monomer IgG molekülüne benzer. Büyüklüğü (900 kDa) IgM'nin ekstravasküler aralığa geçişini önler. B lenfositleri IgM yüzey reseptörlerine sahiptir ve antijene ilk veya primer yanıtta IgM salgılarlar. Etkin bir kompleman aktivatörüdür. Plasentadan geçmez, bunun için yenidoğanın hemolitik hastalığı ile ilişkili değildir (46).

2.6.3. İmmünoglobulin A

IgA, serum immünoglobulinlerinin %10-15'ini oluşturur. Molekül ağırlığı 160 kDa, yarı ömrü 6 gündür. IgA'nın monomerik yapısı IgG'ye benzer, fakat IgA'nın %10-15'i, özellikle IgA2 polimeriktir ve IgA1'e göre bazı patojenik bakterilerin yıkımına daha dirençlidir. Daha önemli IgA şekli olan sekretuvar IgA gözyaşı, ter, tükrük, süt, kolostrum ve gastrointestinal ve bronşial salgılarda bulunur. Sekretuvar IgA'nın moleküler kütlesi 380 kDa'dur, sekretuvar bir bileşen ile bir J zincirinden oluşan iki molekül IgA'dan oluşur. Esas olarak barsak ve bronşların müköz zarlarında ve laktasyondaki meme duktuslarındaki plazma hücrelerinde sentezlenir. Sekretuvar bileşen IgA'yı proteolitik enzimlere daha dirençli yapar, bu bakteri ve virüslerden mukozayı korumayı sağlar. Kolostrum ve sütte varlığı, muhtemelen yenidoğanı intestinal enfeksiyonlardan korur. IgA alternatif kompleman yolunu aktive eder, fakat serumda IgA'nın rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (46, 52).

2.6.4. İmmünoglobulin D

Monomerik bir molekül olup serumdaki immünoglobulinlerin %1'inden azını oluşturur. Molekül ağırlığı 184 kDa'dur. Yapısı IgG'ye benzer. Plasentadan geçemez, komplemanı bağlamaz ve diğer immünoglobulinlerle birlikte enfeksiyonlarda spesifik olmamakla birlikte seviyesinde artma olur. IgM gibi B lenfosit üzerindeki antijenler için bir yüzey reseptörüdür, fakat asıl işlevi bilinmemektedir (46, 52).

2.6.5. İmmünoglobulin E

Normal serumda eser miktarda bulunduğu halde mast hücrelerini çok hızlı bir şekilde bağlar. Yapısı IgG'ninkine benzer ve molekül ağırlığı 188 kDa'dur. Antijenik uyarıya bağlı mast hücrelerine bağlanır ve mast hücrelerini uyararak histamin, serotonin ve diğer vazoaktif aminlerin serbestleşmesine sebep olur. Bu da astma, ürtiker, ekzema, gibi alerjik durumlara (vasküler permeabilite artışı ve düz kas spazmı) sebep olur. IgA gibi solunum ve sindirim yollarında sentezlenebilir (52).

2.7. Akut Faz Reaktanları

Enfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimeler ve inflamatuar süreç organizmada kısa sürede (saatler ya da günler içinde) ortaya çıkan sistemik bir yanıta yol açar. Bu yanıta genel olarak akut faz yanıtı denir. Bu dönemde plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan ve karaciğerde sentez edilen proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut faz reaktanları denir. Enfeksiyon, immünolojik olaylar, travmalar, doku nekrozları gibi durumlarda ortaya çıkan proteinlerdir. Doku makrofajlarından salınan sitokinlerin etkisiyle karaciğerde sentezlenirler. Bunlar nonspesifik olarak inflamasyonun varlığını ve şiddetini yansıtırlar (53). Doku hasarıyla birlikte karaciğerde bazı proteinlerin üretimi artarken (pozitif akut faz reaktanı), diğer bazı proteinlerin sağlıklı durumdaki düzeyine göre üretimi baskılanır (negatif akut faz reaktanı). Negatif akut faz reaktanları arasında prealbumin, albumin, transferrin, alfa 2 glikoprotein bulunur. Diğerleri (CRP, fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin, alfa 1 antitripsin, C4,

C3, ferritin) pozitif akut faz reaktanı olarak kabul edilir (54). Lenfomalarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak CRP gibi akut faz reaktanları artabilir (55).

2.7.1. C Reaktif Protein

C Reaktif Protein (CRP) ilk kez Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış ve pnömokok C polisakkariti ile presipite olma yeteneğinden dolayı C-presipitin adı verilmiştir. Önceleri antikor sanılan bu protein, değişik enflamatuar durumlarda kanda ortaya çıkan bir protein olduğunun saptanması ve C polisakkariti ile tepkime verme özelliğinden yola çıkılarak CRP olarak adlandırılmış ve 1941 yılında MacLeod ve Avery tarafından pürüfiye edilmiştir. Enflamasyonun çok spesifik ve duyarlı bir göstergesidir. Hepatositlerde depolanmış olmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra yeni sentezlenen CRP kanda yükselmeye başlar ve 48 saatte maksimum seviyeye ulaşır. Kısa sürede normal değerlerine döner (53).

İnsan CRP'si bir β-globulindir (56, 57). Hepatositte sentezlenir. Akut-faz proteinleri ailesindendir. Enfeksiyon, neoplazi ve yaralanmaya cevap olarak serum konsantrasyonu değişir. Bu değişiklikler IL6, IL8 ve TNF gibi sitokinlerle düzenlenmektedir (58, 59). Çalışmalar CRP'nin konakçıda yabancı patojen ve hasarlı hücrelere spesifik olarak bağlanabilme yeteneğinin bulunduğunu ve kandaki humoral ve hücresel efektör sistemlerle etkileşerek, yabancı olarak algılanan hücreleri ortadan kaldırmayı başlatma ile ilgili olduğunu göstermiştir (60).

CRP'nin enfeksiyona özgü olmayan bir gösterge olmasına karşın bakteriyel enfeksiyonlarda en yüksek seviyeye ulaşması, kronik enflamatuar olayların akut alevlenmelerinde yükselmesi geniş kullanım alanı sağlamaktadır. Enflamasyon ve doku hasarının çözünmesini izleyerek CRP düzeylerinin hızla düşmesi, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'nin tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanımını sağlamıştır (61). Otoimmün hastalıklar ve malignitelerde CRP'deki artış uzun süre kalıcı olabilir (62). Enfeksiyon hastalıkları dışında CRP, sistemik vaskülitlerde, malignitelerde (özellikle lenfomalarda) 5-20 kat artmaktadır. Genelde çok yüksek CRP değerlerinde lenfomalar akla gelen ilk hastalıklardandır (63) .

CRP yıllarca doku hasarı ve enflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu da ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde enflamasyonun rolünün daha iyi anlatılması ile ortaya çıkmıştır. CRP dokuda hasar yapıcı bir potansiyele de sahiptir. CRP'nin proenflamatuar etkisi ve bağladığı fosfolipit ve lipoproteinler proaterojenik olabilir. Ayrıca CRP'nin makrofajlardan salınımını uyardığı doku faktörleri de protrombotik olabilirler (62).

CRP normal sağlıklı insanlarda eser bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Kadın ve erkekler arasında veya yaşla CRP düzeyleri değişmemektedir. Seri çalışmalarda 3 mg/L üzerindeki CRP değerlerinin normal olmadığı, bu kişilerde açık olmasa bile subklinik bir patolojinin olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonu çok düşük olabilir, immün yeterli hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum CRP konsantrasyonu hızla yükselebilir ve 24 saat içinde 1000 kat artabilir (57). CRP'nin sirkülasyondaki yarılanma ömrü 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Serum CRP düzeyi akut faz uyaranının yaygınlığını ve aktivitesini çok iyi yansıtır. Bu özelliği klinik pratikte en sık kullanılan akut faz reaktanı olarak tercih edilmesini sağlamaktadır. İlaçlar veya öteki tedaviler hastalık sürecini etkilemek dışında serum CRP düzeyini etkilemezler. Sadece siklosporin ve steroid kombinasyonu renal allograft rejeksiyonuna CRP cevabını baskılar. Karaciğerden sentezlenen bir protein olması nedeniyle ciddi hepatosellüler yetmezlikte sentezinin bozulması da serum CRP düzeyini etkiler (10, 57, 64). CRP ölçümü için kullanılan mevcut yöntemlerin saptama sınırı 3-5 mg/L ile sınırlı iken, yeni geliştirilen yüksek duyarlıklı CRP ölçüm yöntemleri 0.007 mg/L'ye kadar olan CRP düzeylerini saptayabilme olanağı sağlamaktadır. Yüksek duyarlıklı CRP ölçümü kronik ve hafif enflamasyon varlığının saptanmasına imkan vermektedir (65).

2.7.2. Ferritin

Demir bağlayan bir protein olan ferritin, iyonize demirin (Fe^{++}) hücreler içinde toksik düzeylere erişmesini önler. Normal koşullarda bu protein, gereksinim duyulacağı

zamana kadar demiri depolar. Aşırı demir bulunan koşullarda vücut demir depoları büyük ölçüde artmıştır ve karaciğer ve dalak gibi dokularda çok daha fazla ferritin bulunur. (46, 51).

Ferritin vücudumuzda hemen hemen her hücrede bulunur. Karaciğer hepatositlerinde ve kemik iliği ve diğer organların makrofaj sistemlerinde ferritin, hemoglobin ve diğer hem proteinlerinin oluşumu için kolayca kullanılmak üzere demir iyonunu sağlamaktadır. Serum ferritini referans aralığı erkekler için 20-250 ng/dl ve kadınlar için 10-120 ng/dl'dir. Demir aşırılığı durumlarında bu değerler erkekler için 400, kadınlar için 200 ng/dl'e kadar çıkabilir. Serum ferritini referans değerleri kullanılan yönteme bağlı olarak değiştiği için her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemelidir (46). Plazma ferritini vücut demir depoları ile yakından ilişkilidir. Düşük bir plazma ferritini demir depolarında kaybı gösterir. Ferritin akut faz reaktanlarından biridir ve enfeksiyonlarda ya da diğer akut bozukluklarda yükselebilir. Bu bireylerde ferritin ölçümleri akut stresin ortadan kalkmasından sonra tekrarlanmalıdır (50).

Ferritin seviyesi, demir eksikliği anemisinde, terapötik flebotomi sonrasında, retikuloendotelial sistem demir depolarında bir azalmaya neden olan kan kaybında düşer (62). Ayrıca, hipotiroidi, gebelik ve C vitamini eksikliğinde sentezi azaldığı için ferritin düşük bulunabilir (66). Bununla beraber birçok hastalıkta serum ferritin konsantrasyonu artmıştır ki bu hastalıklar; lösemi, lenfoma, pankreas, akciğer, meme, karaciğer kanserleri, nöroblastoma, kronik enfeksiyonlar, kronik inflamutuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, polistemi, akut miyokard infarktüsü, aşırı demir ve transfüzyon tedavisi, hemosiderozis ve hemakromatozisdir. Viral hepatit ve toksik karaciğer hastalığında da ferritin yükselir. Karaciğer hastalarında serum ferritin düzeylerinde artma, plazmadan ferritin klirensinin azalmasına ve harap olan karaciğer hücrelerinde ferritinin kana karışmasına bağlıdır. Kanser hastalarında serum ferritin seviyesindeki artışın sebebi ise tümör hücrelerinin ferritin sentez etmesiyle ilgili olabileceği gibi ineffektif eritropoeze bağlı olarak artmış demir depoları ile de ilgili olabilir (62).

2.7.3. Kompleman Proteinleri

Plazma, kompleman sisteminin üyesi olan yaklaşık 20 protein içerir. Ana protein bileşenleri C1-9 ile gösterilmiş olup C9, C5-8 kompleksiyle birliktedir (bunlar beraberce zara saldırı kompleksini oluşturur) ve bunlar ozmotik lizise neden olmak üzere hücre zarında lipidde çözünür bir delik oluşturulmasına katılır. Sistemin normalde etkin olmayan proteinleri bir uyarı ile tetiklendiklerinde proteolizle etkin hale gelirler ve sisteme ait diğer proteinlerden bir veya daha fazlası ile özgül bir sıraya göre etkileşirler. Bu olay hücre lizisi ve yangının çeşitli yönlerine katılan peptid veya polipeptid parçalarının oluşumu ile sonlanır. Sistemin dolaşımdan antijen-antikor komplekslerinin temizlenmesi gibi diğer işlevleri de vardır (51).

Kompleman bileşenleri az da olsa monositler ve diğer hücre tiplerinde sentezlenmesine karşın, primer olarak karaciğerde sentezlenir. C1, C1 inhibitör, C3, C3 proaktivatör (faktör B) ve C4 düzeyleri göreceli olarak yaygın hastalık durumlarında önemli oldukları ve ölçüm yöntemleri bulunduğu için klinik amaçla sıklıkla ölçülür. Birkaç kompleman proteini, özellikle C3 ve C4 akut faz reaksiyonu sonrası artar, ancak bunlar zayıf ve geç reaksiyon veren akut faz proteinleridir. C3 ve C4 düzeyleri biliyer obstrüksiyonla da artar. Hem genetik varyantlar hem de yaklaşık tüm kompleman bileşenlerinin eksikliği tanımlanmıştır. Örneğin, C2 ve C4'ün genetik eksikliği tipik olarak SLE, polimiyozitis ve glomerülonefrit gibi otoimmün, immün-kompleks hastalıkları ile ilişkilidir. Buna karşın, C3 eksikliği sıklıkla şiddetli, özellikle kapsüllü bakterilerle enfeksiyon ile ilişkilidir. Membran kompleks bileşenlerinin (C5-C9) eksikliği tekrarlayan, inatçı ve şiddetli neisserial enfeksiyonlar ile birliktedir. C1 inhibitör eksikliği, C1'in ve böylece C2 ve C4'ün sürekli aktivasyonuyla herediter anjiyoödem ile sonuçlanır. Herhangi bir bileşenin sekonder olarak azalmış düzeyleri tüketimin sonucu olarak oluşabilir (46).

2.7.4. Prealbumin, Haptoglobulin, Seruloplazmin

Prealbumin, karaciğerde sentezlenen tetramerik bir proteindir. Elektroforetik olarak albuminin önünde göç ettiği için prealbumin olarak isimlendirilmiştir ve

transtiretin olarak da bilinir. Plazmada retinol bağlayıcı protein ile 1:1 kompleks halinde dolaşır. Vitamin A ve tiroksinin taşınmasında görevli proteinlerden biridir. Yarı ömrü albumininkinden daha kısa olduğundan (48 saat), karaciğer hastalıklarında ve protein malnutrisyonunda kan düzeyi hızla düşer. Transtiretin sentezleyen tümör veya Hodgkin hastalığı varlığında ve glukokortikoid tedavisiyle artar. Negatif akut faz reaktanıdır (46, 50).

Haptoglobulin (Hp), hemoglobini (Hb) geri dönüşümsüz olarak bağlayan bir α2-glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve iki çiftin disülfür bağlarıyla bağlandığı dört peptid zincirinden oluşur. Ekstraselüler hemoliz sırasında Hb eritrositlerden salınır ve serbest Hb dimerleri hemen bütünüyle Hp'e bağlanır. Hb-Hp kompleksi Hb ve demirin renal kaybını önler. Kompleksler hepatik kuppfer hücreleri tarafından hızla alınır, proteinleri yıkılır ve demir ve aminoasitler tekrar kullanılır. Plazma Hp hemoliz arttığında düşer ve serbest Hp tespit edilemez. Plazma Hp düşüşü karaciğer hastalığında ve nadiren konjenital bir anormallikte de görülür. Akut enfeksiyonlarda ve travmayı takiben plazmada Hp artar, akut faz reaktanlarından biridir. Nefrotik sendromda da artış gözlenir. Kortikosteroid hormonlar ve birçok NSAİD ile artar (46, 50).

Seruloplazmin (Cp), total serum bakırının yaklaşık %95'ini içeren bir α2-globulindir. Hepatik parankimal hücrelerde sentezlenir. Bakır atomlarından dolayı mavi renk gösterir. Bir enzim olarak da rol alır. Poliamin ve polifenollere karşı oksidaz aktivitesine sahiptir. Bu yüzden bakır oksidaz adı da verilir. Ayrıca bir antioksidan olması da muhtemeldir. Ferro demirin (Fe^{++}), feri demire (Fe^{+++}) oksitlenmesini sağlar. Böylece demirin transferrinin yapısına girmesini sağladığından Cp'e ferro oksidaz adı da verilir. Enfeksiyon, malignensi ve travmalarda kandaki seviyesi artar, zayıf ve geç reaksiyon veren bir akut faz reaktanıdır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımında olduğu gibi östrojenler ile düzeyi artar. Wilson hastalığı, kötü beslenme ve nefrotik sendromlularda plazma Cp'i düşer, Wilson hastalığının tanısında kullanılır (46, 52).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Vaka Seçimi

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalları'na 01 Mart 2009 - 01 Mart 2010 tarihleri arasında başvurarak non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı konulan 30 gönüllü hasta alındı.

İç hastalıkları polikliniğine başvuran, muayene ve tetkik sonuçlarına göre tıbbi problemi saptanmayan 30 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak seçildi.

Tüm hastalara patolojik olarak NHL tanısı konulmuştu. Vakalar yeni tanı almış olup, hiç tedavi almamışlardı. Ayrıca hastalıkları nüks etmiş olan vakalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların 11'i kadın ve 19'u erkekti. Hasta grubunun yaş dağılım aralığı 19-87 yıldı. Kontrol vakalarının 17'si kadın ve 13'ü de erkekti. Kontrol grubunun yaş dağılım aralığı 24-80 yıldı.

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra aşağıdaki parametrelere göre değerlendirmeler yapıldı:

1. Hastalığın evresi
2. B semptomları
3. Serum antitrombin 3 (AT3), laktat dehidrogenaz (LDH), Beta 2 mikroglobulin (β_2M), C reaktif protein (CRP), prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, immünoglobulin A (IgA), immünoglobulin E (IgE), immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin M (IgM), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) ölçümü ve patolojik Ki-67 indeksi

Hastalar, Cotswolds evreleme sistemine göre evrelendirildi. Klinik evreleme için hastaların hikayeleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Bütün hastaların akciğer grafisi çekildi, rutin biyokimyasal testleri istendi ve batın ultrasonografisi yapıldı. Hastaların çoğuna toraks tomografisi çekildi ve kemik iliği iğne biyopsisi yapıldı.

Hastalardan gece terlemesi, ateş ve 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı olanlar evre-B alt grubu olarak değerlendirildi.

3.1.2. Numunelerin Alınışı, Hazırlanışı ve Ki-67 Tespiti

Kan örnekleri, yeni tanı almış hastalardan tedavi öncesi, kolun median kübital bölgesindeki yüzeyel bir vene intravenöz olarak girişten sonra, yaklaşık 8-10 ml olacak şekilde, tek kullanımlık 10 ml'lik plastik şırınga ile alındı. Alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Biyokimya laboratuvarında alınan serumlar analizlerin yapılacağı zamana kadar -80^0C'lik derin dondurucuda saklandı. Kanların toplanması tamamlandıktan sonra serum AT3, LDH, β_2M, CRP, prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4 düzeyleri ölçümü için saklanan serumlar $+4^0$C'lik buzdolabına konularak 12 saat boyunca çözünmeleri sağlandı. Serumlar kullanılacağı zaman oda sıcaklığına getirildi ve testler yapıldı.

Ki-67 düzeyleri hastaların patoloji raporlarından öğrenildi.

3.2. Metod

Serum β_2M, CRP, prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4 değerleri DADE BEHRİNG BN II cihazında Siemens marka kitler kullanılarak nefelometrik yöntemle ölçüldü.

LDH değeri COBAS 6000 biyokimya otoanalizöründe Cobas marka kitler kullanılarak spektrofotometrik metod ile ölçüldü.

Ferritin değeri ROCHE modüler E170 hormon otoanalizöründe elektrokemilümesans yöntemle ölçüldü.

AT3 değeri STA compact cihazında STA-stachrom AT III kitleri kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Çalışılan parametrelerin normal değerleri; β_2M için 0.7-1.8 mg/L, CRP için 1-3 mg/L, prealbumin için 0.2-0.4 g/L, haptoglobulin için 0.3-2.0 g/L, seruloplazmin için 0.18-0.45 g/L, IgA için 0.7-4 g/L, IgE için <100 IU/mL, IgG için 7-16 g/L, IgM için 0.4-2.3 g/L, C3 için 0.9-1.8 g/L, C4 için 0.1-0.4 g/L, LDH için 0-250 U/L, Ferritin için kadınlarda 13-150 ng/mL, erkeklerde 30-400 ng/mL, AT3 için %80-120 olarak alındı.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları (SS) hesaplandı. Parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Evrelere göre parametrelerin karşılaştırmasında Kruskall-Wallis testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalları'na 01 Mart 2009 - 01 Mart 2010 tarihleri arasında başvuran ve non-Hodgkin lenfoma tanısı konulan 30 hasta çalışma kapsamına alındı.

Tablo 1'de görüldüğü üzere hasta grubunda 19 erkek (%63,3) ve 11 kadın (%36,7) yer almaktadır. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 19-87 yıl arasında değişmekteydi. Hasta grubunda yer alanların yaş ortalaması 54±18,00 yıl olarak bulundu (Tablo 2).

Kontrol grubu olarak alınan 30 kişinin yaşları 24-80 yıl arasında değişmekte idi. Bu grubun yaş ortalaması 42,83±15,95 yıl olarak tespit edildi. Kontrol grubundakilerin 13'ünün erkek (%43,3), 17'sinin kadın (%56,7) olduğu görülmektedir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Özellikleri

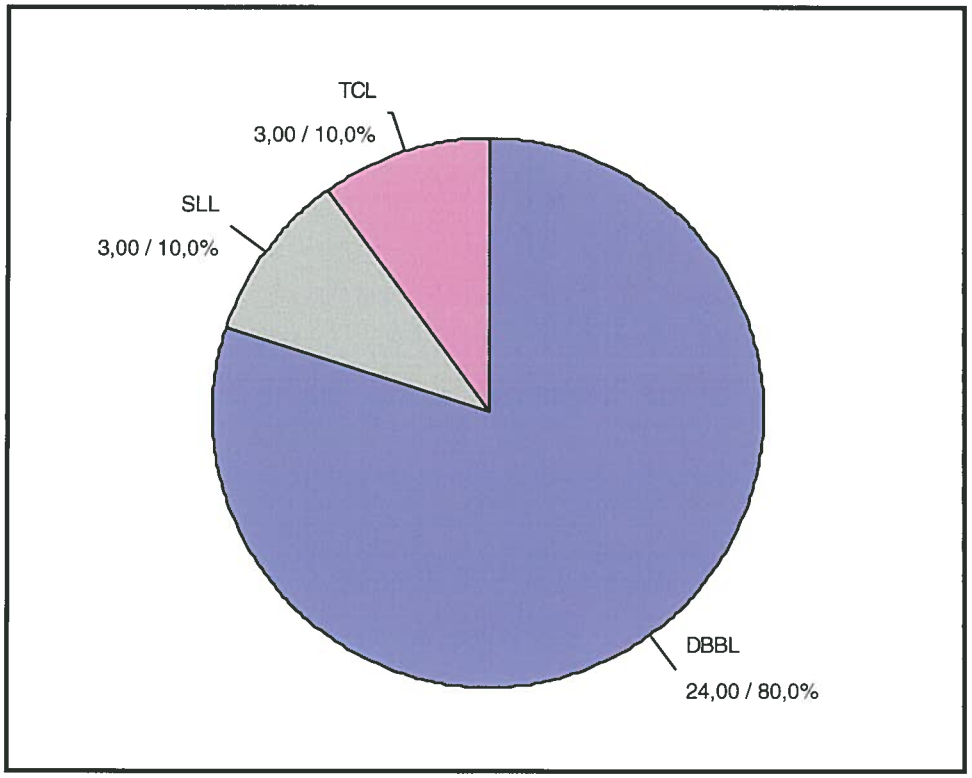
	Erkek		**Kadın**		**Toplam**	
	n	%	n	%	n	%
Hasta Grubu	19	63,3	11	36,7	30	100,0
Kontrol Grubu	13	43,3	17	56,7	30	100,0

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Özellikleri

	Ortalama	**Standart Sapma**	**Dağılım Aralığı**
Hasta Grubu	54,00	18,00	19-87
Kontrol Grubu	42,83	15,95	24-80

Yeni tanı alan non-Hodgkin lenfomalı (NHL) hastalar B semptomu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldılar. Hastaların 19'unda B semptomu varken, 11'inde B semptomu bulunmamaktaydı.

Şekil 1'de görüldüğü gibi hastaların 3 tanesi T hücreli lenfoma (%10), 3 tanesi small lenfositik lenfoma (%10) ve 24 tanesi diffüz büyük B hücreli lenfoma (%80) şeklindeydi.



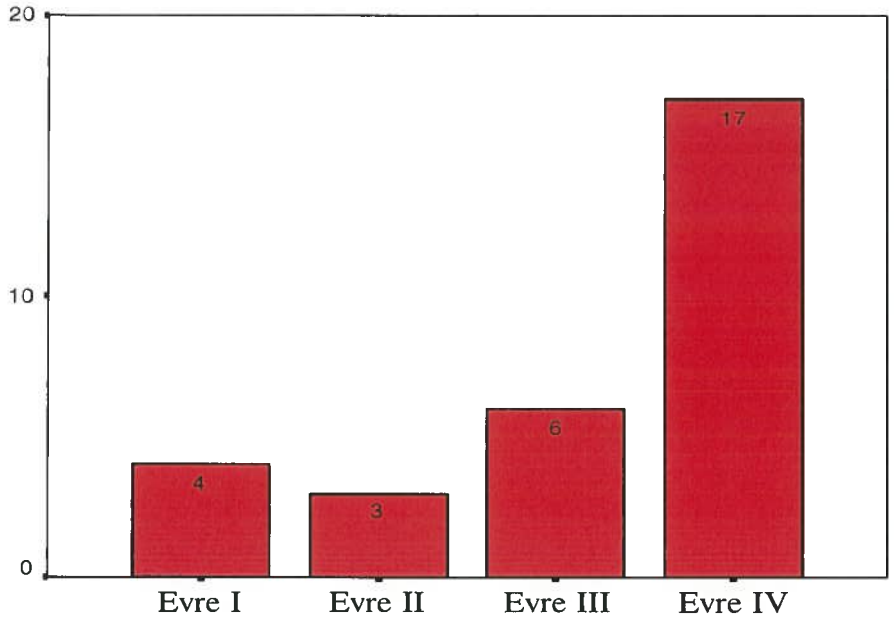
Şekil 1. Hastaların Histolojik Tiplere Göre Dağılımı

TCL:T hücreli lenfoma

SLL: small lenfositik lenfoma

DBBL: diffüz büyük B hücreli lenfoma

Hastalar, Cotswolds evreleme kriterlerine göre evrelendirildiler. Şekil 2'de görüldüğü gibi hastaların 4'ü evre I'de, 3'ü evre II'de, 6'sı evre III'te ve 17'si evre IV'te yer almaktaydı.



Şekil 2. Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Hastaların serum antitrombin 3 (AT3), laktat dehidrogenaz (LDH), beta 2 mikroglobulin (β_2M), C reaktif protein (CRP), prealbumin (prealb), haptoglobulin (Hp), seruloplazmin (Cp), ferritin, immünoglobulin A (IgA), immünoglobulin E (IgE), immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin M (IgM), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bulunan ortalama değerler ve bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasına ilişkin bilgiler Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubundan Elde Edilen Akut Faz Reaktanları ve Aktivite Kriterlerinin Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	p
AT3	Hasta	80,30	19,99	**0,044**
	Kontrol	92,87	26,80	
β_2M	Hasta	3,21	1,49	**0,006**
	Kontrol	2,11	1,48	
LDH	Hasta	388,80	233,40	**0,010**
	Kontrol	258,70	121,27	
CRP	Hasta	9,83	11,62	**0,005**
	Kontrol	3,32	3,75	
Prealb	Hasta	0,22	0,12	**0,033**
	Kontrol	0,29	0,14	
Hp	Hasta	2,63	2,49	**0,014**
	Kontrol	1,41	0,72	
Cp	Hasta	0,50	0,17	0,581
	Kontrol	0,47	0,20	
Ferritin	Hasta	512,08	633,37	**0,031**
	Kontrol	203,77	423,37	
IgA	Hasta	2,34	1,22	0,795
	Kontrol	2,43	1,43	
IgE	Hasta	169,30	242,28	0,262
	Kontrol	100,66	226,41	
IgG	Hasta	13,72	7,10	0,560
	Kontrol	14,62	4,36	
IgM	Hasta	1,57	1,53	0,485
	Kontrol	1,38	0,57	
C3	Hasta	1,25	0,43	0,148
	Kontrol	1,40	0,34	
C4	Hasta	0,29	0,19	0,414
	Kontrol	0,25	0,21	

Tablo 3'te görüldüğü üzere yeni tanı non-Hodgkin lenfomalı hastaların AT3 ortalaması %80,30±19,99 olarak bulunmuştur. Buna karşın kontrol grubundaki kişilerdeki AT3 ortalaması %92,87±26,80 olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun AT3 değeri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastaların serum β_2M ortalaması 3,21±1,49 mg/L kontrol grubunun ise 2,11±1,48 mg/L olarak bulunmuştur. Ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p<0,05$) (Bkz Tablo 3).

LDH ortalaması, hasta grubunda 388,80±233,40 U/L kontrol grubunda ise 258,70±121,27 U/L olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun LDH değeri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz Tablo 3).

Hastaların CRP ortalaması 9,83±11,60 mg/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun CRP ortalaması ise 3,32±3,75 mg/L'dir. Lenfomalı hastaların CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur ve bu fark önemli derecede anlamlıdır ($p<0,05$) (Bkz Tablo3).

Tablo 3'te hastaların prealbumin ortalamasının 0,22±0,12 g/L olarak bulunduğu görülmektedir. Buna karşın kontrol grubundaki kişilerdeki prealbumin ortalaması 0,29±0,14 g/L olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun peralbumin değeri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastaların haptoglobulin ortalaması 2,63±2,49 g/L kontrol grubunun ise 1,41±0,72 g/L olarak bulunmuştur. Ortalamalar arasındaki bu iki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Bkz Tablo 3).

Ferritin ortalaması, hasta grubunda 512,08±633,37 ng/mL kontrol grubunda ise 203,77±423,37 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun ferritin değeri

ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz Tablo 3).

Tablo 3'ten den anlaşıldığı üzere hasta ve kontrol grubu seruloplazmin, IgA, IgE, IgG, IgM, C3 ve C4 değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastalığın evresine göre Ki-67 indeksi, serum AT3, LDH, β_2M, CRP, prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4 düzeylerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Bulunan ortalama değerlere ilişkin bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalarda serum C3 ortalaması Evre I'de 1,63±0,19 g/L iken, Evre II'de 1,58±0,24 g/L, Evre III'te 1,30±0,48 g/L ve Evre IV'de 1,09±0,41 g/L olarak bulunmuştur. En yüksek ortalama değer Evre I'de, en düşük ise Evre IV'te tespit edilmiştir. Evreler yükseldikçe C3 değerlerinde düşüş görülmektedir. Evreler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır ($p<0,05$). Bakılan diğer parametrelerin evrelere göre ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastların Ölçülen Serum Analitlerinin Hastalığın Evrelerine Göre Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Evre I n=4		Evre II n=3		Evre III n=6		Evre IV n=17		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
Ki-67	37	33,85	80,33	11,68	50	16,12	62	34,80	0,154
AT3	89,50	22,83	79,00	21,00	81,00	20,07	78,12	20,48	0,721
β_2M	2,63	0,89	2,02	0,57	3,66	2,02	3,40	1,45	0,319
LDH	324,75	130,57	424,67	218,69	334,83	200,91	416,59	271,60	0,787
CRP	5,68	5,28	8,77	2,65	20,22	23,36	7,33	4,06	0,661
Prealb	0,28	0,11	0,18	5,80	0,23	0,12	0,22	0,14	0,664
Hp	2,15	0,30	2,99	0,96	2,13	0,95	2,87	3,26	0,465
Cp	0,49	0,35	0,37	6,03	0,57	0,27	0,49	0,16	0,293
Ferritin	163,55	218,80	230,00	126,76	396,26	619,49	684,74	717,07	0,257
IgA	1,83	0,70	1,23	0,88	3,10	1,83	2,38	0,98	0,256
IgE	164,18	211,99	56,60	23,19	170,97	321,38	189,81	250,57	0,975
IgG	15,08	1,02	11,37	6,74	16,44	14,91	12,86	3,33	0,729
IgM	1,32	0,39	0,88	0,47	2,06	1,96	1,61	1,67	0,723
C3	1,63	0,19	1,58	0,24	1,30	0,48	1,09	0,41	**0,047**
C4	0,34	0,37	0,37	0,10	0,36	0,21	0,23	0,20	0,067

B semptomu olan 19 hasta ile B semptomu olmayan 11 hastanın Ki-67 indeksi, serum AT3, LDH, β_2M, CRP, prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin bilgiler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5'te B semptomu olan hastaların Cp ortalamasının 0,54±0,19 g/L, ferritin ortalamasının 677,92±723,52 ng/mL ve IgA ortalamasının 2,72±1,25 g/L olarak bulunduğu görülmektedir. Buna karşın B semptomu olmayanlarda Cp ortalaması 0,41±0,25 g/L, ferritin ortalaması 225,63±280,32 ng/mL ve IgA ortalaması 1,68±0,89 g/L olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer parametrelerde B semptomlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 5. Serum Analitlerinin Sistemik Semptomlara Göre Ortalamalarının Karşılaştırılması

	B Semptomu (n=19)		**A Semptomu (n=11)**		**p**
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
Ki-67	61,63	30,15	52	33,60	0,388
AT3	76,10	16,99	87,55	23,41	0,132
β_2M	3,46	1,52	2,78	1,39	0,312
LDH	378,16	179,38	407,181	315,39	0,949
CRP	12,31	13,70	5,56	4,73	0,093
Prealb	0,20	0,13	0,26	0,11	0,228
Hp	2,96	3,04	2,09	0,94	0,747
Cp	0,54	0,19	0,41	0,25	**0,050**
Ferritin	677,92	723,52	225,63	280,32	**0,045**
IgA	2,72	1,25	1,68	0,89	**0,027**
IgE	175,60	231,86	158,42	270,67	0,588
IgG	14,09	8,43	13,09	4,24	0,813
IgM	1,71	1,59	1,37	1,47	0,620
C3	1,20	0,46	1,34	0,39	0,378
C4	0,30	0,22	0,26	0,12	0,731

Tablo 6'da Ki-67 indeksi ile bakılan diğer analitler arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Ki-67 indeksi ile ölçülen analitler arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 6. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Ki-67 İndeksi ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

	Ki-67	
	r	p
AT3	0,162	0,392
β_2M	-0,203	0,282
LDH	-0,087	0,649
CRP	0,004	0,982
Prealb	0,207	0,273
Hp	0,084	0,658
Cp	0,040	0,834
Ferritin	0,042	0,827
IgA	-0,030	0,876
IgE	-0,030	0,875
IgG	-0,157	0,408
IgM	0,014	0,940
C3	0,077	0,684
C4	0,143	0,452

Tablo 7'de AT3 ile diğer parametreler arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. AT3 ile IgA ve IgG arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 7. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların AT3 Değerleri ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

	AT3	
	r	**p**
Ki-67	0,162	0,392
β_2M	-0,252	0,179
LDH	-0,143	0,451
CRP	0,016	0,934
Prealb	0,292	0,117
Hp	0,298	0,110
Cp	-0,051	0,787
Ferritin	-0,131	0,490
IgA	-0,372	**0,043**
IgE	-0,284	0,129
IgG	-0,465	**0,010**
IgM	-0,177	0,348
C3	0,338	0,068
C4	0,268	0,151

Evrelere göre Ki-67 indeksi ile diğer parametreler karşılaştırıldığında sadece Evre 3'de Ki-67 ile IgM arasında çok kuvvetli negatif korelasyon tespit edilirken (r = -0,870, p=0,024) diğer evrelerde Ki-67 ile parametreler arasında korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Evrelere Göre Ki-67 İndeksi ile Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

	Evre I		**Evre II**		**Evre III**		**Evre IV**	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AT3	0,647	0,353	-0,312	0,798	0,695	0,125	0,132	0,613
β_2M	-0,340	0,660	0,400	0,738	-0,228	0,663	-0,212	0,413
LDH	-0,279	0,721	-0,135	0,914	0,358	0,485	-0,211	0,415
CRP	-0,811	0,189	-0,949	0,223	0,242	0,644	0,209	0,421
Prealb	0,789	0,211	-0,088	0,944	0,203	0,700	0,286	0,266
Hp	0,672	0,328	-0,959	0,183	-0,337	0,514	0,062	0,813
Cp	-0,433	0,567	0,964	0,172	0,236	0,653	0,190	0,466
Ferritin	-0,060	0,940	0,799	0,411	0,373	0,467	-0,059	0,823
IgA	-0,023	0,977	0,507	0,661	0,023	0,966	0,036	0,890
IgE	0,253	0,747	0,571	0,613	0,409	0,421	-0,123	0,639
IgG	0,813	0,187	-0,223	0,854	-0,292	0,574	-0,133	0,611
IgM	0,098	0,902	0,236	0,848	**-0,870**	**0,024**	0,213	0,411
C3	0,127	0,873	-0,990	0,090	0,185	0,726	0,217	0,404
C4	0,540	0,460	-0,518	0,653	0,380	0,458	0,190	0,465

5. TARTIŞMA

Non-Hodgkin lenfomalı (NHL) hastaların tedavisi ve takibi karmaşık bir çaba gerektirir. NHL'nin 30'dan fazla alt tipi tanımlanmıştır ve bu alt tiplerde de belirgin heterogenez mevcuttur (67). Bu yüzden hastaların tedavisini düzenlemede klinik ve laboratuvar bazı prognostik faktörlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Tedaviye iyi cevap veren ve kür elde edilebilen NHL'li hasta grubu önemli ölçüde klinik ve laboratuvar bazı prognostik faktörler kullanılarak tahmin edilebilmekte, ayrıca tedavi planları prognostik özelliklerine göre belirlenebilmektedir (7).

Pek çok araştırmada, non-Hodgkin lenfomalı hastalarda ileri evre, yüksek LDH seviyesi ve yüksek IPI skoru kötü prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir (32, 33, 68). Yine çeşitli araştırmalarda bu hastalarda yaş, B semptomları, performans durumu, LDH düzeyi, ekstranodal tutulum alanlarının sayısı, bulky hastalık ve evre, yaşam sürelerini etkileyen prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir (7, 69).

Çalışmamızda en sık gözlenen NHL histolojik alt tipi diffüz büyük B hücreli tiptir (%80). Birçok çalışmada benzer şekilde bu tipin en sık NHL tipi olduğu bildirilmiştir (18, 70-72). NHL'li olgularımızda B hücre histolojisi literatüre benzer şekilde T hücreden sık bulunmuştur (70, 73).

Miller ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada NHL tanısı konmuş 899 hastadan 60 hastada Ki-67 indeksini pozitif tespit etmişlerdir. Bu hastaların Ki-67 indekslerini %4 ile %95 arasında bulmuşlardır. Hastaların Ki-67 ortalamaları % 50 olarak bulunmuştur. Ki-67 indeksi pozitif tespit edilen 60 hasta ile kalan 839 hasta karşılaştırıldığında ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri evre, düşük performans, sistemik semptomlar, yüksek serum LDH seviyesi ya da kemik iliği tutulumu gibi kötü prognostik faktörleri olan hastaların oranında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır. Ki-67 indeksi %80 ve üstü olanlar (11 hasta) ile %80'den az olanları (49 hasta), hastalık survi açısından karşılaştırmışlar ve aralarında anlamlı bir farklılık saptamışlardır (12). Bu çalışmaya benzer şekilde, Ki-67 proliferasyon indeksinin prognostik önemi, daha önce farklı çalışmalarda da gösterilmiş olup, kötü prognostik önemi olduğu saptanmıştır (13, 14, 74, 75).

Küçük, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBL) tanısı almış ve klinik takipleri olan 50 hastayı araştırmaya almıştır. Bu hastalarda, Ki-67 indeksi %0-49 olanlarda sağkalım %62,50, %50-79 olanlarda sağkalım %57,14 ve >%80 olanlarda sağkalım %50,0 olarak bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (76). Bu sonuca benzer şekilde Ki-67 indeksinin hasta sağkalımında prognostik değeri olmadığını bildiren yayınlar vardır. Bunlardan birisi olan Nordic lenfoma grup çalışmasında DBBHL'larda Ki-67 ekspresyonunun rolü araştırılmış ve Ki-67 ekspresyonunun 5 yıllık sağkalımda belirgin etkisinin olmadığı bildirilmiştir (77). Hans ve ark. 200 DBBHL hastasında, %50 sınır değerini kullanarak Ki-67 indeksini değerlendirmişler ve Ki-67 indeksinin sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir (78).

Bush ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 64 mesane kanseri hastasında Ki-67 indeksine bakılmış ve bunların 59'unda Ki-67 indeksi pozitif bulunmuştur. Ki-67 indeksi bu hastalarda %3 ile 65,8 arasında geniş bir dağılım göstermiş olup (ortalama %20,2), Ki-67 indeksi T evrelemesi ve histolojik grade gibi bilinen prognostik faktörlerle korelasyon göstermiştir. Erken evre hastalık ve iyi diferansiye tümörlerde Ki-67 indeksi düşük bulunmuştur. İnvasiv tümörlerde Ki-67 indeksinin non-invasiv olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (79).

Grogan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DBBL'li 105 hastada Ki-67 indeksi araştırılmıştır. Ki-67 oranı %60 ve altı olan hastalar ile %60 üstü olan hastaların yaş, evre, B semptomları, LDH seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerle Ki-67 arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (13).

Küçükzeybek'in çalışmasında nodal yerleşimli DBBL tanısı alan 35 hasta yaş, cinsiyet, evre, B semptomları, ekstranodal tutulum, LDH düzeyi ve sağ kalımları yanı sıra immünohistokimyasal olarak; p53 protein ekspresyonu, bcl-2 onkoprotein ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi açısından değerlendirilmiştir. Ki-67 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, evre, B semptomları, ekstranodal tutulum, LDH düzeyi ve sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (11).

Miller ve arkadaşları, Grogan ve arkadaşları ve Küçükzeybek, lenfomalı hastalar ile yaptıkları çalışmalarında, Ki-67 indeksi ile hastalık evresi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda bu çalışmalar ile uyumlu olarak, evre ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Ancak Bush ve arkadaşlarının mesane kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada; Miller ve arkadaşları, Grogan ve arkadaşları, Küçükzeybek ve bizim çalışmamızın aksine, Ki-67 indeksinin hastalık evresi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu farklılığın hastaların tanılarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Yine çalışmamızda Miller ve arkadaşları, Grogan ve arkadaşları ve Küçükzeybek'in çalışmalarına uyumlu olarak, Ki-67 indeksi ile LDH seviyeleri arasında ve B semptomu olanlar ile olmayanlar arasında Ki-67 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızda ek olarak Ki-67 ile AT3, β_2M, CRP, prealbumin, Hp, Cp, ferritin, IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4 karşılaştırıldığında aralarında korelasyon tespit edilmedi. Miller ve arkadaşları, Ki-67 pozitif olan hastalar ile olmayanlar arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri evre, düşük performans, sistemik semptomlar, yüksek serum LDH seviyesi ya da kemik iliği tutulumu gibi kötü prognostik faktörleri olan hastaların oranında anlamlı bir farklılık bulamamışlarsa da, Ki-67 indeksi %80 ve üstü olanlar ile %80'den az olanlar arasında hastalık survi açısından anlamlı bir farklılık saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaları takip süremiz kısa oluğundan, tedaviye yanıtlarını ve prognozlarını takip edemediğimizden, Ki-67 indeksi ile hastalık survi karşılaştırılamamıştır ve prognozdaki önemi hakkında yorum yapılamamıştır.

Her ne kadar bizim çalışmamızda ve yapılan bazı çalışmalarda Ki-67 indeksi ile yaş, cinsiyet, evre, B semptomları, ekstranodal tutulum, sağ kalım ve bazı parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamışsa da, farklı çalışmalarda prognostik önemi olduğu gösterilmiştir ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir.

Bien ve Balcerska tarafından yapılan çalışmada, akut lösemi, Hodgkin hastalığı ve NHL, nefroblastoma ve yumuşak doku sarkomlu toplam 100 çocuk hasta ile 30 sağlıklı çocukta eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP ve LDH seviyeleri karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi hasta grubunun ortalama değerleri sağlıklı çocuklara

göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ESR, CRP ve LDH yüksekliği sırasıyla hastaların %78,7'sinde, %50,8'inde ve %72,1'inde tespit edilmiştir. LDH, ESR ve CRP seviyelerinin hastalığın tanısını koymada, seyrini takip etmede önemli parametreler olduğu ve tedavi öncesi LDH seviyelerinin prognostik öneme sahip olduğu düşünülmüştür (80). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hasta grubunun LDH ve CRP seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.

Keleş tarafından yapılan çalışmada, NHL tanısı konmuş 25 hastanın serum IGF-I, IGFBP-3, Laktat dehidrogenaz (LDH) ve Beta-2 mikroglobulin (β_2M) ölçümü yapılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Lenfomalı hastaların LDH ve β_2M düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak belirlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (81).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 59 NHL hastası ve 40 kişilik kontrol grubunda LDH, doku polipeptit spesifik antijen (TPS), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve β_2M seviyelerine bakılmış ve bu değerler NHL hastalarında önemli ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Tedaviye cevap veren hastalarda β_2M ve TPS değerlerinin düştüğü, LDH ve CEA değerlerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur. Stabil veya progresyon gösteren hastalarda ise tedavi sonrası LDH, TPS, CEA ve β_2M seviyelerinde önemli değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. LDH, TPS, CEA ve β_2M değerlerinin kombine bakılmasının tedavi değerlendirilmesinde ve NHL tanısı koymada yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (82).

Keleş ile Chen ve arkadaşlarının çalışmalarına uyumlu olarak çalışmamızda hasta grubunun LDH ve β_2M seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Ancak bu değerler ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Uncu ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, 174 NHL hasta kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Genel sağkalım tek değişkenli istatistik analizinde yaş, B semptomu, performans durumu, bazal serum LDH, hemoglobin ve albumin

düzeylerinin yaşam süresine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır. Sağkalım ile β_2M arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hasta grubunda 60 yaş üzeri, LDH yüksekliği, performans durumu düşüklüğü, albumin düşüklüğü, anemi ve B semptomu varlığı kötü prognostik parametreler olarak tespit edilmiştir (7). Yaptığımız çalışmada LDH yüksekliği ve B semptomlarının yaşam süresine etkisi araştırılmamıştır. Ancak NHL hastalarında LDH seviyesi çalışmamızda da yüksek tespit edilmiştir.

Petekkaya yaptığı araştırmasında, NHL tanısı konmuş 99 hastanın tedavi öncesi ve sonrası (3 ay) CD4, CD8, CD20, CD25, CD56, akut faz reaktantları (C-reaktif protein, ferritin, prokalsitonin), IL1, IL6 ve TNFα düzeylerini incelemiştir. Yaptığı bu çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre ferritin ve CRP düzeylerini yüksek, prealbumin düzeylerini düşük tespit etmiştir (83). Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde CRP ve ferritin düzeyleri hasta grubunda yüksek, prealbumin düzeyleri ise anlamlı düşük bulunmuştur.

Yıldırım yaptığı çalışmada, 19-82 yaşları arasında olan toplam 27 NHL'li hastada tedavi öncesi ve sonrasında serum CRP, β_2M, ferritin, LDH, C3, C4, IgA, IgM, IgG ve transferrin düzeylerini ölçmüştür. β_2M, LDH, C3, C4, IgA, IgM, IgG ve transferrin düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrasında önemli değişiklik bulunmamıştır. Tedavi öncesi dönemde B semptomları olan hastalarda, olmayanlara göre ferritin seviyesi düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi yüksek bulunan serum ferritin ve CRP seviyeleri tedavi sonrası düşük bulunmuştur (62). Bizim çalışmamızda ise tersine B semptomu olanlarda seruloplazmin, ferritin ve IgA ortalaması B semptomu olmayanlara göre yüksek tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yıldırım'ın çalışmasında IgA'nın tedavi öncesi serum ortalaması evrelere göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuş, diğer parametrelerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise parametrelerin ortalamaları evrelere göre karşılaştırıldığında, yalnızca C3'te anlamlı bir farklılık tespit edilmiş, IgA ve diğerlerinde fark tespit edilmemiştir.

Child ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ileri evrede veya aktif hastalığı olanlarda, erken evre veya tamamen remisyonda olan hastalara göre daha yüksek CRP seviyeleri tespit edilmiştir (84).

Legouffe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NHL tanısı almış 39 hastada CRP seviyelerine bakmışlardır. Hastaların %42'sinde CRP seviyesini yüksek bulmuşlardır. Bu gruptaki hastaların surveyleri ile B semptomlarını karşılaştırmışlardır. CRP seviyeleri ile survey arasında ters orantı olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda CRP seviyeleri ile B semptomları arasında ilişki olduğu ve CRP'nin NHL için önemli ve erken prognostik biyomarker olabileceği belirtilmiştir (85).

Child ve arkadaşları ile Legouffe ve arkadaşları NHL hastalarında CRP seviyelerini yüksek tespit etmiştir. Bunlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da CRP seviyeleri NHL hastalarında yüksek tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda CRP ile B semptomları arasında ve evreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Son yıllarda pek çok araştırmada β_2M seviyelerinin NHL evresiyle birlikte artış gösterdiği, tek başına veya serum LDH değerleriyle birlikte önemli ve bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (84, 86).

Pavlidis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tedavi öncesi 50 KLL ve NHL hastasının serumunda CRP, β_2M, ESR ve çözünebilir IL-2 reseptör (s IL-2R) seviyelerine bakmışlardır. β_2M ve s IL-2R seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. β_2M ve s IL-2R yüksekliğinin B semptomları ve klinik evreyle ilişkisi olduğu ve survi için prognostik önemi olduğu sonucuna varmışlardır (87). Çalışmamızda da β_2M seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ve Pavlidis ve arkadaşlarının çalışmasına bu yönüyle uygunluk gösteriyordu.

Batlle Fonrodana ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 30 hematolojik neoplazmlı hastada kompleman seviyeleri incelenmiştir. Kompleman 1s (C1s), kronik myelositer lösemi (KML) ve akut lösemide; C3 sadece KML'de; C4, KML ve Hodgkin

Hastalığı'nda; C5, multiple myelom ve kronik lenfositer lösemide; C9, NHL hariç bütün gruplarda; C3a, NHL, Hodgkin Hastalığı ve akut lösemide yüksek tespit edilmiştir. Klinik gidiş ile kompleman seviyeleri arasında korelasyon bulunmamıştır (88). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında, C3 ve C4 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu değerler, B semptomları olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Evrelere göre karşılaştırma yapıldığında, C3 düzeyi ile evreler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiş, ancak C4 düzeyi ile evreler arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Oertel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 70 lenfomalı hastanın serum ferritin seviyelerine bakılmış. Evre III ve IV Hodgkin hastalarında ferritin seviyeleri yüksek bulunurken, düşük dereceli NHL ve KLL hastalarında normal tespit edilmiştir (89).

Aulbert ve Steffens tarafından yapılan çalışmada, 535 malign lenfomalı hastanın ferritin seviyeleri incelenmiştir. %54'ünde ferritin seviyesi yüksek tespit edilmiştir. Evre 4'de %94, evre 3'de %72,2, evre 2'de %33,8, evre 1'de %1,3 oranında yüksek bulunmuştur. Ferritin seviyeleri ile tümör kitlesinin ve hastalığın aktivitesinin ilişkili olduğu, tedavi öncesi yüksek olan serum ferritin seviyelerinin tedavi sonrası normale gerilediği, remisyonda normal olan ferritin seviyelerinin progresyonda yükseldiği öne sürülmüştür (90).

Yüksel yaptığı çalışmada 38 NHL, 15 Hodgkin lenfoma ve 4 intestinal lenfomalı toplam 57 hastada tedavi öncesi ve sonrası serum ferritin, total LDH, LDH 1 ve LDH 2 izoenzimlerinin seviyelerine bakmıştır. Evre III ve evre IV'de, evre I ve evre II'ye göre total LDH'yı anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Sistemik semptomlarla ilişkisine baktığında ise, sistemik semptomu olanlarda ferritin ve LDH 1 yüksek bulunurken, total LDH ve LDH 2 ilişkisi anlamsız bulunmuştur. Tedavi sonrası ferritin, total LDH, LDH 1 ve LDH 2, tedavi öncesine göre düşük bulunmuştur (1).

Yaptığımız bu çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda ferritin seviyesini istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Bulgumuz Oertel ve arkadaşları,

Aulbert ve Steffens ile Yüksel'in çalışmalarına uyumlu idi. Çalışmamızda evrelere göre ferritin ortalamaları karşılaştırıldığında; Oertel ve arkadaşları ile Aulbert ve Steffens'in çalışmalarına benzer şekilde hastalık evresi arttıkça ferritin seviyesinin de yükseldiği gözlendi, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine çalışmamızda B semptomu olanlar ile olmayanlar ferritin ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, B semptomu olanlarda ferritin ortalaması belirgin olarak yüksek tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ferritin değerinin NHL prognozunu belirlemede ve takipte kullanılabileceği düşünüldü.

Economopoulos ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 255 B-cell NHL vakasında monoklonal komponentin sıklık ve tipini ve prognostik önemini araştırmışlardır. Monoklonal gammapati (MG) ortalama yaşı 61 olan 44 hastada (%17,2) tespit edilmiştir. Bunların 22'sini (%8,6) IgG, 4'ünü (%1,6) IgA, 18'ini (%7) IgM şeklinde bulmuşlardır. MG agresif NHL hastalarının %15,6'da bulunurken, düşük riskli hastaların %20,2'de bulunmuştur. Histolojik sınıflamaya göre MG tipleri ise şu şekilde tespit edilmiştir: Agresif NHL'de IgG 17 vaka, IgA 2 vaka, IgM 7 vaka; düşük riskli NHL'de IgG 5 vaka, IgA 2 vaka, IgM 11 vaka. Evreye göre MG dağılımı ise şu şekilde rapor edilmiştir: Evre I %4,5, evre II %18, evre III %6,8 ve evre IV %70,4. Agresif NHL hastalarında ortalama yaşam beklentisi MG olanlarda 17 ay iken, MG olmayanlarda 40 ay olarak bulunmuştur. Düşük riskli hastalarda ise ortalama yaşam beklentisi MG olanlarda 51,5 ay iken, olmayanlarda 38,5 ay bulunmuştur. Sonuç olarak agresif NHL'de IgG MG daha sık görülürken, düşük riskli NHL'de IgM tespit edilmiştir. MG'nin büyük ölçüde ileri evre ile ilişkili olduğu ancak surveyde prognostik önemi olmadığı sonucuna varılmıştır (91).

Solanki ve arkadaşları, 25 sağlıklı kontrol grubu, 23 lösemi ve 17 malign lenfoma (13 Hodgkin lenfoma, 4 NHL) hastasında serum Ig seviyelerini çalışmışlardır. Lösemi vakalarında ortalama IgG ve IgA seviyeleri düşük bulunurken, IgM seviyeleri yüksek bulunmuştur. IgA ve IgG seviyelerinin düşük olduğu KLL'li 2 vaka hariç, IgG, IgA ve IgM ortalama seviyeleri hemen hemen benzer bulunmuştur. Malign lenfomada ortalama IgG ve IgA seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 3 NHL vakasında IgM seviyesi yüksek bulunmuştur (92).

İmmünolobulinler ile ilgili olarak yapılan bu iki çalışmanın aksine, çalışmamızda IgA, IgE, IgG, IgM ortalamaları, hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve evreler arasında karşılaştırma yapıldığında bir farklılık bulunmadı. Hasta sayımızın bu çalışmalara göre daha az olması, bu durumun temel nedeni olarak düşünülebilir. Ek olarak çalışmamızda ortalamalar B semptomlarına göre karşılaştırıldığında, yalnızca IgA'da istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Ki-67 ile karşılaştırıldığında ise korelasyon tespit edilmedi.

Dessai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 208 sağlıklı insanda ve 112'si NHL, 64'ü Hodgkin hastalığı (HH) olmak üzere 176 malign lenfoma hastasında serum haptoglobulin seviyeleri çalışılmıştır. Kontrol grubunda 67.46+/-2.53, NHL'de 147.83+/- 8.67, HH'de 173.57+/-13.31 tespit edilmiş ve kontrol grubuna göre NHL ve HH'de haptoglobulin seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kemoterapi sonrası hastalık gerilediğinde haptoglobulin seviyesinde anlamlı azalma gözlenmiş, hastalık nüks ettiğinde ise tekrar artma olduğu rapor edilmiştir. Haptoglobulin seviyelerinin, hastalığın regresyonu ya da relapsını anlamada veya prognozu belirlemede yardımcı olacağı sonucuna varılmıştır (93). Yaptığımız çalışmada haptoglobulin seviyelerini hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulduk. Bulgumuz bu yazarların yaptığı çalışmaya uyum gösteriyordu.

Margerison ve Mann'in yaptıkları çalışmada, serum bakır, Cp ve ESR'nin hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanılıp kullanılamayacağını anlamak için 29 Hodgkin hastalıklı, 22 NHL'li ve 13 benign lenfadenopatili çocuktan kan almışlardır. Benign lenfadenopatili bir hasta ve enfeksiyonu olan bir Hodgkin hastasında yüksek seviye tespit etmişler ve yüksek serum bakır ve Cp seviyelerini nonspesifik olarak kabul etmişlerdir. Dört sarılıklı hastada muhtemelen Cp'nin bozulmuş hepatik sentezine bağlı düşük bakır ve Cp seviyelerini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak serum bakır ve Cp düzeylerinin lenfomalı çocuklarda hastalık aktvitesini göstermede ESR'den daha iyi gösterge olmadığını düşünmüşlerdir (94). Bu çalışmada kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda Cp seviyesi açısından anlamlı bir farklılık tespit etmedik.

Kanser ve hiperkoagülopati arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış, kanser hastalarının kanında olan değişikliklerin tromboza yol açtığı öne sürülmüş, ancak kanserli hastalarda tromboz oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Damar duvar hasarı, venöz staz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, koagülasyonun anormal aktivasyonu, protein C, protein S ve AT3 gibi antikoagülan proteinlerin hepatik sentezinin azalması ve aktive protein C rezistansı gibi nedenler suçlanmıştır (41).

Ağdaş, 41 solid kanserli hasta ile 20 kontrol grubundaki bireylerde hiperkoagülabilite ile antikoagülan düzeyi ve aktive protein C rezistansını araştırmıştır. Solid kanserli hastalar ile kontrol grubu hastalarının AT3 düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulmamıştır(41).

Özet ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya, hiç tedavi uygulanmayan karaciğer tutulumu, tromboz öyküsü, kliniği olmayan ve oral antikoagulan almayan 14 HH, 165 NHL hastayı deney grubu, 10 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak almışlardır. Protein C ve Protein S aktivitesi ve AT3 düzeylerini ölçmüşlerdir. Protein C aktivitesini HH grubunda %99 ± 20,3, NHL grubunda %100 ± 16,6, kontrol grubunda %100 ± 10,6, protein S aktivitesini HH grubunda %101 ± 11,2, NHL grubunda %106 ± 17,6, kontrol grubunda %108 ± 15,9 olarak ve AT3 düzeyini ise HH grubunda %107 ± 11,25, NHL grubunda %116 ± 18,4, kontrol grubunda %102 ± 11,3 olarak bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Sonuçta daha önce lenfomalı hastalarda bildirilen protein C, protein S ve AT3 eksikliğinin tedavi sonucu gelişmiş olabileceği kanaatine varmışlardır (95).

Cucuianu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 29 akut lösemi hastası ile 32 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, plasma protein C aktivitesi hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer taraftan plasma AT3 aktivitesi anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Plasma protein C ve AT3 seviyelerindeki değişikliğin hepatik protein sentezindeki modifikasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (96).

Dixit ve arkadaşları, akut lösemili 35 hastada protein C, protein S ve AT3 seviyelerini ölçmüşlerdir. 15 hastada protein C, 20 hastada protein S ve 6 hastada AT3 seviyelerini düşük bulmuşlardır. 7 hastada tanı sırasında DIC mevcut imiş. DIC olan ve olmayan hastalarda protein C, protein S ve AT3 seviyeleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Düşük olan protein C ve AT3 seviyeleri indüksiyon tedavisi sonrasında normal seviyeye yükselmiş, Protein S seviyesi ise hastaların %75'inde düşük kalmıştır. Düşük protein C seviyesi olan bir hasta miyokard infarktüsü geçirmiş, bir diğer hasta progresif nöropati nedeniyle ölmüş, başka trombotik olay gözlenmemiştir. Sonuç olarak DIC yokluğunda, düşük protein C, protein S ve AT3 seviyelerinin akut lösemide tromboza eğilim yaratıp yaratmadığı tespit edilememiştir (97).

Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubunun AT3 ortalamaları karşılaştırıldığında, hasta grubundaki AT3 seviyelerini kontrol grubundan daha düşük tespit ettik, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu bulgumuz Özet G ve arkadaşları, Cucuianu A ve arkadaşları, Dixit A ve arkadaşları ile Ağdaş Ş'nin bulgularına uymamaktaydı. Çalışmamızda AT3 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulunması ve AT3 ile ilgili yapılan diğer çalışmalardan bu yönüyle farklı çıkmasının temel sebebinin, çalışmaya yeni tanı almış ve hiç tedavi almamış hastaların dahil edilmesi olduğu düşünülebilir. Bu çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda ayrıca evrelere göre AT3 ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit etmedik. B semptomlarına göre karşılaştırıldığında, B semptomu olanlarda olmayanlara göre AT3 ortalamalarını düşük bulduk, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi. AT3 ile IgG ve IgA arasında zayıf negatif korelasyon tespit ettik, AT3 ile Ki-67 arasında ve diğer parametreler arasında korelasyon tespit etmedik. Sonuç olarak lenfomalarda AT3 düzeyinin hiperkoagülopati ile ilişkisi olup olmadığı, AT3 eksikliğinin hastalığın prognozunu belirlemede kullanılıp kullanılamayacağı, ya da AT3 eksikliğinin tedavi sonucu mu geliştiği konusunda elimizde yeterli kanıt olmadığı, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda yeni tanı almış non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında prognozda önemi olduğu saptanmış Ki-67 indeksi ile laktat dehidrogenaz (LDH), beta 2 mikroglobulin (β_2M), C reaktif protein (CRP), prealbumin, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, immünoglobulin A (IgA), immünoglobulin E (IgE), immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin M (IgM), kompleman 3 (C3), kompeman 4 (C4) değerlerinin korelasyonunu araştırıp, bunların prognoz belirlemedeki önemini tespit etmeyi, ayrıca bu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıp tanıda kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık. Aynı zamanda çalışmamızda antitrombin 3 (AT3) düzeyi ile Ki-67 ve diğer parametrelerin ilişkisini saptamayı amaçladık. Bu doğrultuda 30 yeni tanı NHL hastası ve 30 sağlıklı kişiyi çalışmaya aldık. Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

Yeni tanı NHL hastalarında kontrol grubuna göre AT3 ve prealbumin düzeyleri düşük bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

LDH, β_2M, CRP, haptoglobulin, ferritin değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Çalışmaya katılan hastalarda serum C3 ortalaması en yüksek Evre I'de, en düşük ise Evre IV'te tespit edildi. Evreler yükseldikçe C3 değerlerinde düşüş görüldü. Evreler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Bakılan diğer parametrelerin evrelere göre ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

B semptomu olan hastaların seruloplazmin, ferritin ve IgA ortalaması, B semptomu olmayanlara göre daha yüksek tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer parametrelerde B semptomlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Ki-67 indeksi ile diğer parametreler, pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

AT3 ile diğer parametreler karşılaştırıldığında ise AT3 ile IgA ve IgG arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi ve aralarındaki bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Evrelere göre Ki-67 indeksi ile diğer parametreler karşılaştırıldığında sadece Evre 3'de Ki-67 ile IgM arasında çok kuvvetli negatif korelasyon tespit edilirken ($r = -0,870$, $p<0,05$) diğer evrelerde Ki-67 ile parametreler arasında korelasyon tespit edilmedi.

Çalışmamızda daha önceden prognozda önemi olduğu saptanan Ki-67 indeksi ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kontrol grubuna kıyasla NHL hastalarının LDH, β_2M, CRP, haptoglobulin ve ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir. Böylece bu değerlerin tanıda ve tedavi takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Yaptığımız bu çalışmada, NHL hastalarında kontrol grubuna göre AT3 düzeyi düşük bulunmuş, bu durumun NHL hastalarında hiperkoagülopatiye yol açabileceği ve bunun göz önünde bulundurularak proflaktik tedavi planlanması gerekliliği düşünülmüştür. Ancak AT3 ile Ki-67 arasında bir ilişki saptanmadığından prognozdaki önemi hakkında bir sonuca ulaşılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Yüksel İ. Lenfomalı Hastalarda Serum Ferritini ve Laktat Dehidrogenaz İzoenzimlerinin Dağılımı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1990.
2. Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma. *İçinde* İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005:1913-1928.
3. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52(1):23-47.
4. Foon KA, Ghobrial I, Geskin LJ, Jacobs SA. The non-Hodgkin Lymphomas. *In* Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). Williams Hematology. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies, 2006:1407-1460.
5. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa S. The epidemiology of NHL: comparison of nodal and extranodal sites. Int J Cancer 1997; 72: 923-930.
6. Kuzu I. Hodgkin dışı lenfoma sınıflamasında son gelişmeler. Hematoloji-Onkoloji 2000; 2: 256-267.
7. Uncu D, Abalı H, Özdemir N, Budakoğlu B, Güler T, Öksüzoğlu BÇ, Zengin N. Non-Hodgkin lenfomada prognostik parametreler. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2006; 1: 27-31.
8. Shipp MA. Prognostic factors in agressive non-Hodgkin's lymphoma: who has high risk disease? Blood 1994; 83: 1165-1173.
9. Eser B. Primer Nodal Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Fas (Cd95/Apo-1) Pozitifliğinin Prognostik Önemi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Kayseri, 2004.
10. Bauman H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15: 74.
11. Küçükzeybek BB. Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma'da Ki-67 Proliferasyon İndeksi, bcl-2 ve p53 Protein Ekspresyonlarının Prognostik Önemi ve Klinik Parametrelerle İlişkisi. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2006.

12. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. Blood 1994; 83: 1460-1466.
13. Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, et al. Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large-cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. Blood 1988; 71: 1157-1160.
14. Tominaga K, Yamaguchi Y. Nozawa Y, et al. Proliferation in non-Hodgkin's lymphomas as determined by immunohistochemical double staining for Ki-67. Hematol Oncol 1992; 10: 163-169.
15. Beers MH, Porter RS, Jones TV, et al (eds). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 18th ed. West Point. Merck&Co, 2006: 1116-1124.
16. Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer I, Varinli S, Köksal M, Akoğlu T. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. Cancer 1988; 62:1653-1657.
17. American Cancer Society. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 1986; 36: 9-25.
18. Anderson J R, Armigate J O, Weisenburger D D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Ann Oncol 1998; 9: 717-720.
19. List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virüs. J Clin Oncol 1987; 5: 1673-1689.
20. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1988; 318: 733-741.
21. De Oliveira P, Matutes E, Famadas LC. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. Lancet 1990; 336: 987-990.
22. Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, Klopping C, Vos PF, Van Den Tweel JG. Posttransplant T-cell lymphoma. Cancer 1994; 73: 3064-3072.
23. Dal Maso L, F.S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. Lancet Oncol 2003; 4(2):110-119.
24. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. Lancet 1991; 337: 805-809.

25. Smedby K E, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(1): 51-60.

26. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-cell lymphoma. *In* Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001:171–174.

27. Harris NL, Stein H, Banks PM, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994; 435: 549-558.

28. Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. *In* Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies, 2008: 687-699.

29. Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Textbook of Medicine. Çeviri: Özgüroğlu M. Hodgkin dışı lenfomalar. *İçinde* Ünal S (çeviri ed). Cecil Textbook of Medicine Türkçe 22.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2006:1174-1183.

30. Lanzkowsky P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, Burlington: Academic Press Publication, 2005: 453-490.

31. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.

32. Coiffier B, Bastion Y, Berger F, Felman P, Byron PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. Semin Oncol 1993; 20: 89-95.

33. Stein RS, Greer Jp, Flexner JM. Large-cell lymphomas: Clinical and prognostic features. J Clin Oncol 1990; 8: 1370-1379.

34. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A Systematic overviw of chemotherapy effects in indolent non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncologica 2001; 40: 213-223.

35. Evans L, Hancock B. Non-Hodgkin Lymphoma. Lancet 2003; 362:139-146.

36. Fisher RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging and treatment. Semin Oncol 2003; 30 (4): 3-9.

37. Kimby E, Brandt L, Nygren P. A Systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncologica 2001; 40: 198-212.

38. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc., 2005; 80(8): 1087-1097.

39. Scholzen T. and Gerdes J. The Ki-67 protein. From the known and the unknown. J Cell Physiol 2000; 182: 311-322.

40. Sinanoğlu EA. Oral Lökoplakilerde Histomorfolojik Bulgularla Prognostik Belirleyici Olarak Cyclooxygenase-2 ve Ki67 Düzeylerinin Karşılaştırılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, 2007.

41. Ağdaş Ş. Solid Kanserli Hastalarda Koagülasyon Bozuklukları, Doğal Antikoagülan Düzeyleri ve Aktive Protein C Rezistansı. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2002.

42. Yanada M, Kojima T, Ishiguro T, et al. Impact of antithrombin deficiency in thrombogenesis: lipopolysaccaride and stres-induced thrombus formation in heterozygous antithrombin-deficient mice. Blood 2002; 99: 2455-2458.

43. Rosenberg RD, Baver KA. Prothrombinase Generation and The Regulation of Coagulation. *In* Loscalso J, Schafer AI (eds). Thrombosis and Hemorrhage. 1st ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994: 13-35

44. Hathawey WE. The clinical aspect of the deficiency of antithrombin. Semin Hematol 1991; 28(1):19-23.

45. Taş F, Aydıner A, Demir C, Topuz E. Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patiens with limited stage small cell lung cancer. Am J Clin Oncol (CCT) 2001; 24(4): 376-8.

46. Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Çeviri: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme yayıncılık, 2005: 325-607.

47. Hohnadel DC. Clinical Enzimology. *In* Pesce AJ, Kaplan LA. Methods In Clinical Chemistry. St Louis, Missouri USA: Mosby Year Book Company, 1987; 903-910.

48. Montgomery R, Conway T, Spector A, Chappel D. Biochemistry A Case-Oriented Approach. Çeviri: Altan N. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım. Ankara: Palme yayıncılık, 2000: 74.

49. Özgünen T, Üstdal M. Hekimlikte Biyokimya: Hangi Testler İstenmeli? İstanbul: Barış Kitabevi, 1997: 141-188.

50. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. Klinik Biyokimya. Ankara: Medisan yayın serisi, 2000: 161-189.

51. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). Harper's Biochemistry. Çeviri: Dikmen N, Özgünen T. Harper Biyokimya. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2004: 736-761.

52. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Konya: Yelken basım-yayım-dağıtım, 2004: 132-135.

53. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. Ankem Dergisi 2005; 19(2): 80-84.

54. Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut faz proteinleri. Genel Tıp Dergisi 1998; 8(3): 125-132.

55. Ünal A. Hodgkin Lenfoma. Türk Hematoloji Derneği Klinisyen-Patolog Ortak Lenfoma Kursu 2004: 101-116.

56. Dowton SB, Colten HR. Acute phase reactans in inflammation and infection. Semin Hematol 1988; 25: 84-90.

57. Kushner I. The phenomen of the acute phase response. Ann NY Acad Sci 1982; 389: 39-48

58. Gurleyik E. Gurleyik G. Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. Dis Colon Rectum 1995; 38: 1270-1274.

59. Castell JV, Gomes-Lenchon MJ, David M, Farba R, Trullenque R, Heinric PC. Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. Hepatology 1991; 12: 1179-1186.

60. Volanakis JE. Complement activation by reactive protein complexes. Annal NY Acad Sci 1982; 389: 612-614.

61. Cleyne B, Olshaker S. The C reaktive protein. J Emerg Med 1999; 17(6): 1019-1025.

62. Yıldırım R. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum C Reaktif Protein, Beta 2 Mikroglobulin, Ferritin, Laktat Dehidrogenaz ve Bazı Serum Özel Proteinlerinin Seviyeleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2007.

63. Aygün G. Akut ateşle gelen hastada laboratuvarın akılcı kullanımı. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyolara Pratik Yaklaşımlar Sempozyumu 2008: 31-42.

64. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New Engl J Med 1999; 340: 448.

65. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. Clin Chem 1999; 12: 136-2141.

66. Sucak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. *İçinde* İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 1791-1795.

67. Sehn LH. Optimal Use of Prognostic Factors in Non-Hodgkin Lymphoma. Am Soc Hematol Educ Program 2006; 295-302.

68. Zhang A, Ohshima K, Sato K, Kanda M, Suzumiya J, Shimazaki K, Kawasaki C, Kikuchi M. Prognostic clinicopathologic factors, including immunologic expression in diffuse large B-cell lymphomas. Pathol Int 1999; 49:1043–1052.

69. Maksymiuk AW, Bratvold JS, Ezzat W. Non Hodgkins Lymphoma in Saskatchewan. Cancer 1994;73(3):711-719.

70. Isıkdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. Ann Hematol 2004; 83: 265-269.

71. Krol ADG, Le Cessie S, Snijder S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: Results from a population based registry. Leuk Lymphoma 2003; 44:451-458.

72. Güneş AJ. Hodgkin Dışı Lenfoma'da Klinik Özellikler Ve Prognostik Faktörler:164 Olgu Deneyimi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir 2006.

73. Bai LY, Yang MH, Chiou TJ, et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: Experience at Taipei Veterans General Hospital. Cancer 2003; 98:1188-1195.

74. Yamanaka N. Harabuchi Y, Kataura A. The prognostic value of Ki-67 antigen in non-Hodgkin's lymphoma of waldeyer ring and the nasal cavity. Cancer 1992; 70: 2342-2349.

75. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM, et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. Clin Oncol 1998;16:1931–1939.

76. Küçük Ü. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Alt Tiplerinde Cox-2, Survivin, Ki-67, Bcl-2, Cd3 Ekspresyonu ve Prognoz Üzerine Etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir 2006.

77. Jerkeman M, Anderson H, Dictor M, Kvaloy S, et al. Assessment of biological prognostic factors provides clinically relevant information in patient with diffuse large B-cell lymphoma- a Nordic Lymphoma Group study. Ann Hematol 2004;83: 414-419.

78. Hans CP, Weisenburger DD,Greiner TC, Chan WG et al. Expression of PKC-beta or cyclin D2 predict for inferior survival in diffuse large B-cell lymphoma. Mod Pathol 2005; 18: 1377-1384.

79. Bush C, Price P, Norton J, et al. Proliferation in human bladder carcinoma measured by Ki-67 antibody labelling: its potential clinical importance. Cancer 1991; 64: 357-360.

80. Bien E, Balcerska A. Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase levels in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of children suffering from cancer. Med Wieku Rozvoj 2004; 8: 1081-1089.

81. Keleş M. Non-Hodgkin Lenfomada Serum IGF-1, IGFBP-3 Düzeyi ve Prognostik Faktörlerle İlişkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2004.

82. Chen W, Luo RC, Fan WW, Ma SD. Clinical value of combined detection of LDH, TPS, CEA and beta2-MG in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2006; 26(2): 227-230.

83. Petekkaya İ. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası (3 ay) CD4, CD8, CD20, CD25, CD56 ve Akut Faz Reaktantları (C-Reaktif Protein, Ferritin, Prokalsitonin) IL1, IL6, TNFα Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Çukurova

Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana 2008.

84. Child JA, Spati B, Illingworth S, Barnard D, et al. Serum β2-mikroglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. Cancer 1980; 45: 318-326.

85. Legouffe E, Rodriguez C, Pıcot MC, et al. C-reactive protein serum level is a valuable simple prognostik marker in non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 1998; 31: 351-357.

86. Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al. Prognostic value of serum β2-mikroglobulin in low grade lymphoma. Ann Int Med 1991; 114: 855-860.

87. Pavlidis AN, Kalef-ezra J, Bourantas LC, Lambrou A, Mavridis A. Serum tumor markers in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. Int J Biol Markers 1993; 1: 14-20.

88. Batlle Fonrodona FJ, Lopez Fernandez MF, Vicente Garcia V, Corral Alonso M, Lopez Borrasca A. Complement in hematological neoplasias. Allergol Immunopathol (Madr) 1979; 7(1): 39-46.

89. Oertel J, Schultz E, Korinth E, Heilhecker A. Serum ferritin in patients with malignant lymphomas (author's transl). Klin Wochenschr 1997; 55(22): 1109-1114.

90. Aulbert E, Steffens O. Serum ferritin- a tumor marker in malignant lymphomas? Onkologie 1990; 13(2): 102-108.

91. Economopoulos T, Papageorgiou S, Pappa V, et al. Monoclonal gammopathies in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. Leuk Res 2003; 27(6): 505-508.

92. Solanki RL, Anand VK, Arora HL. Serum immunoglobulins in leukaemia and malignant lymphoma. Indian Med Assoc 1990; 88(11): 305-307.

93. Dessai SS, Ishwad CS, Balakrishnan V, Naik SN. Serum haptoglobulin level in patients with malignant lymphoma and its clinical significance. Indian J Cancer 1990; 27(1):46-54.

94. Margerison AC, Mann JR. Serum copper, serum ceruloplasmin, and erytrocyte sedimentation rate measurements in children with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and nonmalignant lymhadenopathy. Cancer 1985; 55(7):1501-1506.

95. Özet G, Özet A, Aylı M,Yılmaz S, Kemaloğlu İ. Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomalarda Protein C, Protein S ve Antitrombin III Düzeyleri. Yeni Tıp Dergisi 1995; 12(3): 197-199.

96. Cucuianu A, Brudaşcă I, Colhon D, Patiu M, Basarab C, Cucuianu M. Plasma protein C and antithromin III in patients with acute leukemia. Rom J Intern Med 1994; 32(3): 209-14.

97. Dixit A, Kanan M, Mahapatra M, Choudhry VP, Saxena R. Roles of protein C, protein S, and antithrombin III in acute leukemia. Am J Hematol 2006; 81: 171-174.

ONAY

"Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Ki-67 Mitotik İndeks ile B Semptomları, Antitrombin 3 Düzeyi, Aktivite Kriterleri ve Akut Faz Reaktanlarının Korelasyonu" adlı çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının 08.05.2008 tarih, 04 sayılı oturumu, 4 nolu İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu kararı; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 15.05.2009 tarih, 4 sayılı oturumu, 124 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı 17.06.2009 tarih, 4 sayılı oturumu, 47 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Ki-67 Mitotik İndeks ile B Semptomları, Antitrombin 3 Düzeyi, Aktivite Kriterleri ve Akut Faz Reaktanlarının Korelasyonu

Dr. Ayşegül YALÇINKAYA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 11.11.2005
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 08.06.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi	: 08.06.2010
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Başkanı	: Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Hülya AKSOY
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Fuat ERDEM
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Ömer YILMAZ
Jüri Üyesi	: Yrd.Doç. Dr. Hakan DURSUN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

HAZİRAN 2010
ERZURUM