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

NON -HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM C REAKTİF PROTEİN, BETA 2 MİKROGLOBULİN, FERRİTİN, LAKTAT DEHİDROGENAZ VE BAZI SERUM ÖZEL PROTEİNLERİNİN SEVİYELERİ

Dr. Rahşan YILDIRIM

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Uzmanlık Tezi

Erzurum-2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK.....

İÇİNDEKİLER.....

ÖZET..... 1

SUMMARY..... 3

GİRİŞ VE AMAÇ..... 5

GENEL BİLGİLER..... 7

MATERYAL METOD..... 23

BULGULAR..... 26

TARTIŞMA..... 37

SONUÇLAR..... 47

KAYNAKLAR..... 49

ONAY 54

ÖZET

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ ve TEDAVİ SONRASI SERUM C REAKTİF PROTEİN, BETA 2 MİKROGLOBULİN, FERRİTİN, LAKTAT DEHİDROGENAZ ve BAZI SERUM ÖZEL PROTEİNLERİNİN SEVİYELERİ

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), bağışıklık sisteminin lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki lenfoid hücrelerin, habis, monoklonal proliferasyonudur. Akut faz cevabı, ateş, lökositoz ve plazmadaki bazı protein düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde, akut faz cevabı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar. Erken tanı, tümör ve matastazlarının etkili bir şekilde tedavi edilmesinde en önemli faktörlerden biridir. Bu sebeple son yıllarda bazı tümör tanımlayıcılarının bulunması için araştırmalar yapılmaktadır.

Çalışmaya 19-82 yaşları arasında olan toplam 27 NHL'lı hasta alındı. Hastaların 17'si (%63) erkek, 10'u (%37) bayandı. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında serum C reaktif protein (CRP), β_2 mikroglobulin (β_2 M), ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), immünoglobulin A (Ig A), immünoglobulin M (Ig M), immünoglobulin G (Ig G), transferrin düzeyleri ölçüldü.

β_2 M, LDH, C3, C4, Ig A, Ig M, Ig G ve transferrin düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası önemli değişiklik bulunmadı. Tedavi öncesi dönemde B semptomları olan (n=10) hastalarda, olmayanlara (n=17) göre ferritin seviyesi düşük bulundu (p=0.02). Diğer yandan, tedavi sonrası dönemde B semptomları olan hastalarda olmayanlara göre Ig A seviyesi yüksek bulundu (p=0.03). Tedavi öncesi yüksek bulunan serum ferritin ve CRP seviyeleri tedavi sonrası düşük bulundu. Bu sebeple NHL'lı hastalarda serum ferritin ve CRP

değerlerinin tümör belirleyicisi olarak kullanılabileceğini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede gösterge olabileceği düşünüldü.

SUMMARY

THE LEVELS OF SERUM C-REACTIVE PROTEIN, BETA 2 MICROGLOBULIN, FERRITIN, LACTATE DEHYDROGENASE AND SOME SPECIAL PROTEINS IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA BEFORE AND AFTER TREATMENT

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) is a malignant and monoclonal proliferation of lymphoid cells in gastrointestinal canal, liver, spleen, bone marrow and lymph nodes of immun system. Acute phase response is characterized by fever, leukocytosis and prominent increase in some plasma proteins. In clinical evaluation of the patients, acute phase response reflects the presence of underlying pathology, activity and spread of the disease. Therefore, the monitorisation of acute phase reactants provides an objective criteria for the severity of a disease and the effectivity of a treatment. Early diagnosis is one of the most important factors in the effective treatment of the tumor and its metastases. For this reason, in recent years, several studies have been carried out for the determination of some markers for tumors.

A total of 27 patients with NHL with an age range of 19-82 years were included in the study. Of the patients, 17 were (63%) males and 10 (37%) were females. Serum C reactive protein (CRP), β_2 microglobulin (β_2 M), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), complement 3 (C3), complement 4 (C4), immünoglobulin A (Ig A), immünoglobulin M (Ig M), immünoglobulin G (Ig G) and transferrin were measured before and after the treatment in all patients.

There was not any significant difference between the values obtained before and after the treatment in terms of β_2 M, LDH, C3, C4, Ig A, Ig M, Ig G and transferrin. Before treatment, serum ferritin levels were lower in patients with B symptoms (n=10) than in the ones without B symptoms (n=17) (p=0.02). On the other hand, posttreatment serum Ig A level was found higher in the patients with B symptoms when compared to the patients without B symptoms (p=0.03). The high serum ferritin and CRP levels before the treatment were found to be

decreased after the treatment. Therefore, it was concluded that serum ferritin and CRP values might be used as tumor markers in NHL and they might be good indicators in the evaluation of the effectivity of the treatment in NHL.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Kanser her yaşta, bütün organlarda, bütün dokularda gelişebilir. En iyi sonucu almak için tanı amaçlı testler ve tedavi şarttır (2). Gelişmiş tedavi stratejileri ve teknolojik imkanlara rağmen kanser hastalıkları insan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmektedir (1).

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden kaynaklanır. Non Hodgkin lenfoma'da laktat dehidrogenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin (β_2M) düzeyleri yükselebilir ve prognozun kötü olduğunu ifade eder. Bununla birlikte bu laboratuar bulguları tanı koymak için yeterli değildir. Son zamanlarda lenfoma insidansının ve mortalitesinin arttığı rapor edilmiştir (3,4). Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta görülebilir (3).

Erken tanı, tümör ve matastazlarının etkili bir şekilde tedavi edilmesinde en önemli faktörlerden biridir. Özellikle paraaortik, serebral, hepatik yayılım gösteren tümörlerde erken tanı koymak, hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını izlemek güçtür. Bu sebeple son yıllarda tümörlerle ilgili bazı tümör tanımlayıcılarının bulunması için araştırmalar yapılmaktadır (1).

Akut faz cevabı; ateş, lökositoz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı, alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (5-8). Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenen C reaktif protein (CRP), bir akut faz reaktanıdır. Enflamasyon, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum serum CRP düzeylerinde artışa yol açmakla birlikte otoimmün hastalıklar ve malignitelerdeki artış uzun süre kalıcı olabilir (9-11). β2 mikroglobulin seviyesi, böbrek yetmezliği, inflamasyon ve özellikle B hücreli neoplazmlı hastalarda yükselir ve seri ölçümleri tümörlerin

izleminde de kullanılır (12). Serum ferritin konsantrasyonları akut faz reaktanı olabileceği gibi akut lösemi, Hodgkin hastalığı ve gastrointestinal kanal tümörlerinde de yükselmiştir. Serum LDH aktivitesi, miyokard infarktüsü, pulmoner infarkt, hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, lösemi, lenfoma ve diğer maligniteler, karaciğer hastalıkları, böbrek infarktı, nöbetler ve serebral hasarda artar (2). Kanserli olgularda LDH artışı klinik tanıda kullanılabilmekle beraber, kemoterapi sonrası tümör büyüklüğünün izlenmesinde de kullanılabilir (12).

Planlanan çalışmanın amacı; non-Hodgkin lenfomalı hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası serum C reaktif protein, β_2 mikroglobulin, ferritin, laktat dehidrogenaz, kompleman 3, kompleman 4, immünoglobulin A, immünoglobulin M, immünoglobulin G, transferrin düzeylerini ölçerek, tedavi ile serum seviyeleri arasında fark olup olmadığını ve bu parametrelerin sistemik semptomlar, evreler, derecelerle ilişkisini, ayrıca tümör markeri olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

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 (2). Son yıllarda immünohistokimya ve moleküler genetiğin katkılarıyla hastalığın biyolojisi daha iyi anlaşılmış ve birçok yeni lenfoma tipleri tanımlanmıştır (3). Lenfomalar, genellikle lenf nodlarındaki B veya T hücrelerinden orijin alırlar ve bununla birlikte vücuttaki herhangi bir organdan da köken alabilir (4).

Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin hastalığından daha sık görülür (2). Lenfomanın görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır (3). Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta görülebilir. Histolojik tipler göz önüne alındığında yaş gruplarına göre erişkinlerde düşük dereceli foliküler lenfomaların, çocuklarda ise yüksek dereceli diffüz lenfomaların daha sık olduğu görülmektedir (3). Organ transplantasyonu sonrasında yapılan immünsupresif ilaçlara bağlı olarak lenfoma riski artmıştır (13). AIDS'li hastalarda lenfoma gelişme riski normal populasyona oranla altmış kat fazladır (14).

Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan Epstein-Barr virüsü (EBV), endemik Burkitt lenfomalı olguların %95'inde, endemik olmayanların %20'sinde tespit edilmiştir (15, 16). Bu lenfoma tipinde 8. kromozomdan 14. kromozoma translokasyon vardır (1). Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma, HTLV-I (insan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkili olduğu görülmüştür (17). NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık kromozom anomalileri t (8;14), t (14;18)'dir (18).

Lenfoma riskinin romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi ve Sjögren hastalığında arttığı, sistemik lupusta da NHL gelişme riskinin yüksek olduğu ve

ayrıca *Helicobacter pylori* ile de MALT lenfomaları arasında ilişki olduğu görülmüştür(3).

2.1.1. Sınıflandırma

Non-Hodgkin lenfomalarda prognoz açısından farklı türleri ayırabilmek ve tedaviye yön verebilmek için değişik patolojik sınıflamalar yapılmıştır. İlk defa 1966 yılında Rappaport tarafından modifiye edilen sınıflama çok rağbet görmüş ve son yıllara kadar en çok kullanılan sınıflama olmuştur. 1982 yılında uluslararası bir çalışma grubu tarafından bütün sınıflamalar gözden geçirilerek klinik, prognoz ve uygulanacak tedavi planı açısından en uygun sınıflamanın nasıl olacağı araştırılmış ve sonuçta Working Formulation(Uluslararası sınıflandırma) adı verilen yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur(1). International Working Formulation (IWF) sınıflaması bugün en yaygın kullanılan sınıflamadır. Klinik uygulamaya yönelik bu sınıflamada lenfomalar, klinik seyir ve prognostik özelliklerine göre düşük dereceli (low grade), orta dereceli (intermediate grade) ve yüksek dereceli (high grade) olmak üzere üç gruba ayrılırlar (3, 19).

Hematopataloglar tarafından 1994 yılında yapılan ve yüksek oranda kabul gören Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından REAL (Revised European-American Lenfoma) sınıflamasında lenfomalar, belirli kalıplar içinde ayrılıp listelenmemekte B ve T hücre kökenlerine göre sunulmaktadır (19).

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, axiller, 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, tükrük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ekstranodal yerleşim bölgeleridir. Non-Hodgkin Lenfomalı hastalarda karaciğer ve dalak infiltre olabilir, testiste kitle yapabilir. Kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomalarda daha sık olmak üzere sıklıkla tespit edilir. Kemik iliği tutulumu saptanmışsa evre IV olarak kabul edilir (20). Hastalık kendisini doğrudan ve sadece ekstralenfatik organlarda ortaya koymuşsa primer extranodal lenfoma olarak adlandırılır. İmmunoblastik ve diffüz büyük hücreli lenfomalarda extranodal tutulum sık görülürken mediasten tutulumu yüksek dereceli lenfoblastik lenfomada daha sık görülür. Vena cava superior sendromu korkulan toraks komplikasyonlarından birisidir. GİS tutulumuna sekonder abdominal kitle, karın ağrıları, gis kanaması, intestinal obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Mikozis Fungoides ve ATLL(Erişkin T-hücre lösemi /lenfoması) gibi cilt tutulumu yapan lenfomalar dışında da lenfomalara ait cilt tutulumları olabilir ve özellikle baş boyun bölgesinde sık olmak üzere kırmızı–mor nodüller görülebilir (3).

2.1.3. Evreleme

Tedavi yöntemi seçiminde klinik evrelendirme önemlidir. Hodgkin hastalığında evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir. Fakat NHL'da bu evrelemenin prognozla tam bir ilişkisi yoktur (21). 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 gözönüne 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 genelde Ann Arbor sınıflamasına benzer. Ann Arbor'dan farklı olarak tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınır, ayrıca Evre III olguları farklı lenf bezleri tutulumlarına göre alt gruplara ayrılır. Tümör

kitlesi 10 cm'den daha büyük olanlar veya mediastinal kitlesi toraks çapının 1/3'ünden fazla olanlar için X, remisyona giren ancak lenf bezi kalıntıları olduğu için çok emin olunamayan olgulara CRu (*complete remission unconfirmed*) denir (3).

2.1.3.1 Cotswolds Evrelemesi

Evre I: Diafragmanın bir tarafında, tek bir lenfbezi bölgesi veya lenfoid yapının (dalak, timus, waldeyer halkası) tutulumu

Evre II: Diyafragmanın bir tarafında iki veya daha fazla lenf bezi bölgesinin hastalığa katılması

Evre III:Diyafragmanın her iki tarafındaki lenf bezi bölgelerinin de hastalığa katılması

Evre III-1: Diafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa, splenik, portal ve çölyak lenf bezleri tutulmuşsa

Evre III -2: Paraaortik iliak mezenterik lenf bezlerini tutmuşsa. Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir.

Evre IV: Aşağıdaki açıklamada yer alan ve E olarak gösterilen tutuluma ek olarak bir veya daha fazla extranodal bölgenin de hastalığa katılması

Her bir evre kendi içinde aşağıdaki işaretler kullanılarak ayrıca gruplandırılır.

A:Sistemik semptomların olmaması

B:Sistemik semptomların varlığı

Sistemik semtomlar; ateş (nedeni açıklanamayan 38 ^{0}C üzeri), gece terlemesi, son altı ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlası kilo kaybı. Bu semptomların tek ya da bir arada bulunuşu.

X: Büyük tümör kitlesi (bulky disease)

Toraks genişliğinin 1/3'ünden büyük mediastinal kitle, 10 cm'den büyük lenf bezi

E: Lenfoma tutulumu olduğu bilinen bir lenf bezinin hemen komşuluğundaki veya proksimalindeki bir extranodal bölge tutulumu (3).

2.1.4. Prognoz

Histopatoloji, hastalığın evresi ve (bazı bildirimlerde) yüzey marker incelemelerinin sonuçları prognozu ve tedaviye yanıtı önemli derecede etkiler. T hücreli lenfomalı hastalarda prognoz genellikle B hücrelidekinden daha kötüdür, ancak son zamanlarda uygulanan yoğun tedavi programlarının sonuçları bu farkı azaltabilir (2). Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks geliştirilmiştir. Uluslararası Prognostik İndeks, tedaviyi belirlemede Ann Arbor evreleme sisteminden daha faydalı bulunmaktadır (4). 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, 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 (3, 22, 23).

2.1.5. Tanı ve Tedavi

Non-Hodgkin lenfoma hastalığında tanı koydurucu nitelikte bir laboratuvar bulgusu yoktur. β_2M ve Laktat dehidrogenaz yükselebilir ve prognozun kötü olduğunu gösterir. Lenfoma tanısını doğrulamak için uygun doku biyopsisinin histolojik incelemesi gereklidir ki bu etkilenmiş bir lenf nodunun eksizyonel biyopsisi ile yapılır. Ekstranodal yerleşimli hastalıkta ise tutulmuş bölgeden uygun şekilde biyopsi yapılarak tanı konur. Kemik iliği tutulum şüphesi olan ve yeni tanı konmuş hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (24).

Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapidir (24). Düşük dereceli lenfomalarda hastalar nadir olarak lokalize hastalıkla başvurursa da durum böyleyse, bölgesel radyoterapi

uzun süreli kontrol sağlar. Ancak radyoterapiden >10 yıl sonra nüks görülebilir. Orta dereceli hastaların yaklaşık yarısı lokalize hastalıkla başvurur ki bu hastalara kombinasyon kemoterapi ve bölgesel radyoterapi uygulanmalıdır, bu uygulama kür sağlayıcıdır. Bu hastalara CHOP ilaç kombinasyonu standarttır. Tam yanıt verenlerin yaklaşık % 70'inde kür sağlanır. Küçük çentiklenmemiş hücreli (Burkitt) lenfomada yoğun dönüşümlü bir rejim olan CODOXM/IVAC'ın (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, metotreksat, ifosfamide, etoposid, sitarabin) çocuklar ve erişkinlerde %90'ın üzerinde bir iyileşme oranı sağladığı bildirilmiştir. Yüksek dereceli lenfoblastik lenfomalı ya da küçük çentiklenmemiş hücreli lenfomalı hastalarda lokalize görünse de meningeal profilaksi ile birlikte yoğun kombinasyon kemoterapisi uygulanmalıdır. Tedavide idame kemoterapisi uygulanması gerekebilir, iyileşme beklenebilir (24).

2.2. C Reaktif Protein

Vücutta infeksiyon, malignite veya travmaya karşı sistemik fizyolojik veya metabolik kompleks bir cevap vardır. Bu reaksiyonların amacı doku hasarını azaltmak, infektif organizmaları izole etmek ve ortadan kaldırmak ve tamir mekanizmalarını aktive etmektir (5, 6). Akut faz cevabı, ateş, lökositoz ve plazmadaki bazı protein düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz proteinlerinin takibi hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (5-8).

C-reaktif protein (CRP) 5 eşit alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır. Enflamasyon, enfeksiyon, malignensi ve otoimmun hastalıklar gibi birçok durum serum CRP düzeylerinde artışa yol açar. Otoimmun hastalıklar ve malignitelerde CRP'deki artış uzun süre kalıcı olabilir. 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 (9-11). C-reaktif protein, akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk proteindir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir (6). CRP'nin in-vivo polimorfik migrasyon ve infiltrasyonu suprese edici kapasitesi anti-inflamatuar etki sağlayabilir (25, 26). Buna karşı CRP, dokuda hasar yapıcı bir potansiyele de sahiptir. CRP'nin proinflamatuar etkisi ve bağladığı fosfolipid ve lipoproteinler proaterojenik olabilir. Ayrıca CRP'nin makrofajlardan salınımını uyardığı doku faktörleri de protrombotik olabilirler (27).

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 konsantrasyonları çok düşük olabilir, immün yeterli hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum CRP konsantrasyonu hızla yükselebilir ve 24 saat içinde 1000 kat artabilir (6). CRP'nin sirkülasyondaki yarılanma zamanı 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman proteinleri, proteinaz inhibitörleri ve transport proteinleri gibi öteki akut faz reaktanlarının aksine CRP, lokal olarak sekestre edilmez, tüketilmez, fragmente olmaz veya kompleks oluşturmaz. Bu aynı zamanda CRP'nin dolaşımdaki miktarını belirleyen en önemli faktörün onun sentez hızı olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle serum CRP düzeyi akut faz uyaranının yaygınlığını ve aktivitesini çok iyi yansıtır (5-7, 28, 25). 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 (5-7, 28, 26, 29). Enfeksiyonların,

major travmaların, inflamatuar hastalıkların ve malignitelerin çoğu yüksek CRP düzeyleriyle birliktedir. Bu nedenle CRP üretimi non-spesifik bir cevap olarak tanısal amaçlı olarak kullanılamaz. Ancak CRP tam bir klinik değerlendirme ışığında hastanın değerlendirmesinde ek yararlar sağlar(5-7, 28, 29). 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, hafif inflamasyon varlığının saptanmasına olanak sağlamaktadır (30).

2.3. Beta 2 Mikroglobulin

Beta 2 mikroglobulin (β_2-µg), tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan düşük moleküler ağırlıklı (11.8 Kd) bir proteindir. Beta-2 mikroglobulin, insan lökosit antijenlerinin (HLA) hafif veya β zincirleridir ve bir molekül içi disülfür köprüsü olan tek polipeptid zincirinden oluşur ve karbonhidrat içermez. Bir miktar β-2µg plazmaya, özellikle lenfositler ve tümör hücreleri tarafından bırakılır. Molekülün küçük boyutlu olması β-2µg'in glomeruler bazal membrandan geçişini sağlar, fakat normalde filtre edilen β-2µg'nin % 1'inden azı idrarla atılır, kalanı böbreklerin proksimal tübüllerinde reabsorbe ve metabolize edilir. Beta-2 mikroglobulin'in yüksek plazma düzeyleri birçok malign ve non malign durumlarda örneğin; böbrek yetmezliği, inflamasyonu ve özellikle B hücreli neoplazmı olan bireylerde gözlenir. β-2µg ölçümünün temel klinik değeri özellikle allograft rejeksiyonunu azalmış tubuler işlevle gösteren böbrek transplantı olan hastalarda ve ağır metal maruziyeti olan olgularda renal tubuler işlevi tespit etmektir. β-2µg'nin asit pH'ya olan duyarlılığı nedeni ile α-1 mikroglobülin ve sistatin C gibi diğer proteinler idrarda daha yararlı olabilir. β-2µg seri ölçümleri B hücreli tümörlerin izleminde de yararlıdır (12-33).

2.4. Ferritin, Transferin

Tüm vücut demirinin % 15-20'sini oluşturan ferritin, hemoglobinden sonra organizmada en fazla demir bulunduran yapıdır. Depo demirinin % 65'i ferritin, %35' i ise, hemosiderin şeklindedir. Ferritin demir ve apoprotein kompleksidir (1). Demiri çok hızlı bir şekilde bağlayan ferritin, metabolizma için gereksinim duyulan demiri de sağlar. Küresel bir molekül olan ferritin, bir apoferritin kabuğuna ve bir de iç kısımda demir-III-oksihidroksit (FeOOH)x kristal çekirdeğe sahiptir. Apoferritin kabuğu 24 alt birimden oluşur ve 460.000 dalton ağırlığındadır. L ve H diye iki tip zinciri vardır. L zincirinden zengin olan bazik ferritin, karaciğerde ve dalakta bulunurken, kalp, eritrositler, lenfositler, monositler ve bazı tümör dokularında H zincirinden zengin olan asidik ferritin fazla bulunmaktadır. Ferritin en fazla kupfer hücrelerinde, karaciğer parankim hücrelerinde, kemik iliğindeki retikuloendotelial sistem ve dalak hücrelerinde bulunur (34).

Genellikle vücud demirinin yaklaşık % 0,1'i transferrin içindedir. Depo demiri olan ferritin, kanda çok düşük konsantrasyonda bulunur (12-250 ng/ml). Serum ferritin düzeyi kadınlarda daha düşük seviyededir. Ferritin ile depolanmış demir konsantrasyonu arasında direkt ilişki vardır. Normal kişilerde plazma ferritini ile demir emilimi arasında negatif ilişki vardır (35).

Ferritin seviyesi, demir eksikliği anemisinde, terapötik flebotomi sonrasında, retikuloendotelial sistem demir depolarında bir azalmaya neden olan kan kaybında düşer. Bununla beraber bir çok hastalıkta serum ferritin konsantrasyonu artmıştır ki bu hastalıklar; lösemi, lenfoma, pankreas, akciğer, meme, karaciğer kanserleri, nöroblastoma, kronik enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, polistemi, akut miyokard infarktüsü, aşırı demir ve transfüzyon tedavisi, hemosiderozis ve hemakromatozisdir (34-35). 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 (35).

Apotransferrin demir taşıyıcı plazma proteinidir ve demiri bir organdan diğerine taşır. Molekül ağırlığı 75 000 olan bu β1 globulinin her molekülü başına 2 demir bağlama bölgesi vardır. Bu bağlama bölgelerinden her biri bir Fe +3 iyonu ve bir bikarbonat iyonunu bağlar. Bu apotransferrin NüFe+3 kompleksine transferrin denir (2). Transferrin aynı zamanda birçok hücrenin sitozolünde de bulunmaktadır ve hücre içindeki demir taşıyıcı proteinidir. Serum transferin reseptörü çözünebilen reseptöre karşı monoklonal antikor kullanılarak (ELISA) yöntemiyle ölçülebilir (2).

2.5. Laktat Dehidrogenaz

Bir hidrojen aktarıcı enzim olan laktat dehidrogenaz (LDH), L-laktatın piruvata oksidasyonunu yeniden NAD^+ elde edilmesi ile birlikte katalizler. Molekül ağırlığı 134 000 olan enzimin yapısında her biri ayrı genetik kontrol altında tutulan iki farklı türden M (kas) veya (A), H (kalp) veya (B) dört peptid zincir bulunur. LDH-M ve LDH-H sırasıyla insan 11 ve 12 kromozomlarında yerleşik bölgeler tarafından belirlenir. Alkali ortamda anoda doğru azalan göçlerine göre, beş izoenzimin alt birim bileşenleri LDH-1, LDH-2, LDH-3, LDH-4 ve LDH –5 şeklindedir. 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 (12).

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 (34).

Yüksek enzim konsantrasyonlarına ek olarak, bu dokuların birçoğunda farklı izoenzim konsantrasyonları saptanır. Kalp kası, böbrekler ve eritrositlerde elektroforetik olarak hızlı göç eden LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri, iskelet kası ile karaciğerde katoda yakın göç eden LDH-4 ve LDH-5 izoenzimleri yaygın olarak bulunur. Bununla beraber iskelet kası hasarlarında ortada hatta anoda doğru hareket den LDH fraksiyonları gözlenir. Orta derecede hareket gösteren izoenzimler birçok dokudaki (endokrin bezler, dalak, lenf düğümleri ve doğum yapmamış uterus kaslarında) LDH aktivitesinden sorumludur (34).

LDH dokuya özgül bir enzim olmadığı için kalp kası hastalığı da dahil olmak üzere pek çok hastalıkta serum total LDH düzeyi yükselir. Aşırı hemolizde miyokard infarktüsüne benzer bir LDH izoenzin görünümü elde edilmesine karşın, araştırmalar hemolizin bu etkeninin retikülosit oranının belirgin artması (>%10)ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Folat veya B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin yıkılımının arttığı (yetersiz eritropoez) megaloblastik anemide, önemli miktarlarda LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri salıverilir. Megaloblastik anemi bulunan olgularda total serum LDH aktivitesi belirgin olarak artar. Uygun tedavi ile bu artışlar normal sınırlarına dönebilir (2-12).

Karaciğer hastalıklarında serum LDH aktivitesinde artış görülür, fakat aminotransferaz aktivitesindeki artış kadar yüksek olmaz. Özellikle sarılık bulunan toksik hepatitde görülen yüksek artış (normalin on katı kadardır), viral hepatit ve infeksiyöz mononükleozda daha düşüktür ve sıklıkla LDH-3 aktivitesinde artış görülür. Siroz ve tıkanma sarılığında LDH aktivitesi normal sınırlarda veya normal üst sınırının iki katına kadar artmış olarak bulunur. Primer karaciğer hastalıklarında veya oksijen perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak

karaciğer anoksisinde serum LDH-5 aktivitesi sıklıkla belirgin olarak yüksek saptanır (12).

Tübüler nekroz ve piyelonefrit başta olmak üzere, böbrek hastalığı bulunan olguların üçte birinde serum LDH enzim düzeyi artar. Yüksek değerler dışında böbrek hastalıklarında LDH izoenzim dağılımı normal serum dağılımına benzer. Renal infarktüs olgularının serum LDH dağılımı, myokard infarktüslü olgularla benzerlik gösterir (12).

Malign hastalıklarda da serum LDH aktivitesi artar. Karaciğer metastazı olan olguların % 70, karaciğer matastazı bulunmayanların ise % 20-60'ında total LDH aktivitesi yüksek bulunur. Artmış LDH izoenzim dağılımı, sıklıkla organı etkileyen maligniteyi belirler. Kural olarak 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 eksudatif effüzyonlarda LDH aktivitesinin ölçümü yararlı olur. Bu sıvılarda genellikle serumdan daha yüksek bulunan LDH aktivitesi, sağlıklı dokuların bulunduğu sıvılarda artış bulunmaz. Malignitelerin yol açtığı eksudalarda LDH-2 aktivitesi olguların % 33 kadarında çok yüksek bulunur ve olguların % 50'inde LDH-2 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 (12).

Pulmoner emboli olgularında görülen serum LDH aktivitesindeki artış bazı durumlarda gizli bir embolinin bulunduğunu belirler. Emboliye bağlı olarak çok sayıda trombositin parçalanması, olasılıkla serum LDH-3 düzeyinde artışa yol açar (2, 12).

2.6. Kompleman Proteinleri

Kompleman sistemi kan ve doku sıvısında en az 20 proteinden oluşur. Bunlar antijen-antikor (Ag-Ab) komplekslerinin bir diğeriyle ve hücre membranlarıyala ardışık olarak virüsler ve bakteriler ve hatta konağın kendi hücrelerini yıkmak üzere karmaşık, fakat uyarlanabilir yolla etkileşirler (12).

Membran atak kompleksinin komple aktivasyonu olsun olmasın, klasik veya alternatif yolun ardışık aktivasyonu inflamasyonu başlatıp, lizis veya fagositoz yoluyla antijenlerin eliminasyonunu kolaylaştıran biyolojik efektör moleküller üretir. Bunun için kompleman sistemi inflamasyonun en büyük yönlendiricilerinden mediyatörlerinden biridir. Sekonder ödem ve staz, ekstravasküler alana daha çok antikor, kompleman ve fagositin geçişini sağlar, bunlar infeksiyöz ajanın ve immunkomplekslerinin öldürülmesine ve ortamdan uzaklaştırılmasına yardım eder (12).

Kompleman bileşenleri az miktarda monositler ve diğer hücre tiplerinde sentezlenmesine karşın, primer olarak karaciğerde sentezlenir. Kompleman sisteminin klinik önemi çeşitli bileşenlerin kalıtsal veya sekonder eksiklikleri olan hastalarda gösterilmiştir. Çoğu kompleman komponenti de genetik polimorfizm gösterir. C1, C1 inhibitör, C3, C3 proaktivatör ve C4 düzeyleri göreceli olarak yaygın hastalık durumlarında önemli oldukları ve ölçüm yöntemleri bulunduğu için klinik amaçlarla sıklıkla ölçülür (12).

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 obstrüksiyonlarda artar (12).

Hem genetik varyantlar hem de tüm kompleman bileşenlerinin eksikliği tanımlanmıştır. Örneğin, C2 ve C4'ün genetik eksikliği, SLE, polimiyozitis ve glomerulonefrit gibi otoimmun immunkompleks hastalıkları ile ilişkilidir. Buna

karşın C3 eksikliği (veya onun inhibitörleri) sıklıkla özellikle kapsüllü bakterilerin şiddetli infeksiyonu ile ilişkilidir. Membran-kompleks bileşenlerinin (C5-C9) herhangi birinin eksikliği tekrarlayıcı, inatçı veya şiddetli neisseria infeksiyonları ile birliktedir. C1 inhibitör eksikliği C1'in ve böylece C2 ve C4'ün sürekli aktivasyonu ile herediter anjiyoödem ile sonuçlanır. Herediter anjiyoödem yaşamı tehdit edebilen tekrarlayıcı subkutanöz, laringeal, bronşial ve gastrointestinal ödem ile karakterizedir. Azalmış C4 düzeyleri bu hastalığın tanısında kullanılır. Klinik semptomu olan bireylerde C1 inhibitör düzeyleri normal ve azalmışsa fonksiyonel analizler yapılmalıdır (12).

Herhangi bir bileşenin sekonder olarak azalmış düzeyleri tüketimin sonucu olarak oluşabilir. Bunun klasik örneği herediter anjiyoödemde C4'ün ve akut poststreptokokal glomerulonefritte C3ve C4'ün azalmasıdır (12).

2.7. İmmünoglobulinler

İmmünoglobulinler veya humoral antikorlar yabancı antijenleri tanır ve onları yıkacak mekanizmaları başlatır. İmmünoglobulinler, B lenfositlerinden kaynaklanan plazma hücreleri tarafından sentezlenip salgılanırlar (12).

Tüm immünoglobulin molekülleri iki eş ağır(H) ve iki eş hafif(L) zincirden yapılan temel birimden oluşur. Dört zincirin her birinin bir sabit ve değişken bölgesi vardır, değişken bölge antijen tanıma ve bağlanma ile ilişkilidir. Değişken bölgenin aminoasit dizilimi belirli antikor molekülünün antijenik özgüllüğünü belirler. Molekülün kalan kısmı, sabit bölge her immünoglobulin molekülünün verilen bir alt sınıfı için aynıdır ve efektör bölgeyi taşır. Ağır zincirin sabit kısmı (Fc) hücreler ve kompleman ile ilişki kurar. Fc parçasındaki değişiklikler immünoglobulinlerin sınıf ve alt sınıflara ayrılmasından sorumludur (12).

2.7.1. İmmünoglobulin G

Plazma hücreleri tarafından oluşturulan major immünoglobulin ve toplam immünoglobulinlerin % 70-75'ini oluşturan immünoglobulin G (Ig G)'dir. En büyük işlevi toksinlerin nötralizasyonu ve fagositoz veya kompleman kaskadını başlatarak infeksiyöz ajanın yok edilmesi veya ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Ig G antikorları çoğu bakteri ve virüse yanıt olarak oluşur. Çeşitli antijenlere yaygın yanıt poliklonal yanıt olarak adlandırılır (12).

Ig G'nin esas olarak menteşe bölgeleri farklı olan dört altsınıfı (Ig G1, Ig G2, Ig G3 ve Ig G4) vardır. Ig G1 ve Ig G3 öldürücü monositleri aktive etmek üzere, fagositik hücrelerin Fc reseptörlerine sıkıca bağlanır ve Fc bağlanmasına bağlı aktif transport süreciyle plasentadan geçer. Ig G1 plasentayı geçen temel Ig G' dir ve postnatal yaşamın ilk üç ayında yenidoğanı korur. Serum antikorlarının en sık rastlanan formu olan Ig G, ektravasküler boşluklarda da bulunur ve primer immunizasyondan sonra Ig M titreleri düşmeye başladığı zaman üretilir. Ig G re-immunizasyondan sonra üretilen başlıca immünoglobulindir. Ig G, dokuları bakterilerden viruslerden ve toksinlerden korur (2). İmmünoglobulin G moleküllerine karşı Ig M antikorları(RF), romatoid artrit, diğer kollagen hastalıklar ve bazı enfeksiyöz hastalıklarda (subakut bakteriyel endokardit) yüksek titrelerde mevcuttur (31).

2.7.2. İmmünoglobulin M

İmmünglobulin M (Ig M), en ilkel ve en az özgülleşmiş ve yenidoğanda normalde sentezlenen tek immünoglobulindir. Erişkin serumunda üçüncü en bol bulunan immünoglobulindir ve dolaşımdaki toplam immünoglobulinlerin % 5-10'unu oluşturur. Bir membran reseptör molekülü olarak Ig M monomeriktir, fakat serum Ig M 'nin çoğu bir pentamerdir her bir monomer Ig G molekülüne benzer. Ig M 'nin büyüklüğü (900 kD) ekstravasküler aralığa geçişini önler. Ig M plasentadan geçmez, bunun için yeni doğanın hemolitik hastalığı ile ilişkili değildir. B lenfositleri Ig M yüzey reseptörlerine sahiptir ve antijene ilk veya

primer yanıtta Ig M salgılarlar. IgM eritrosit yüzeyi antijenleri (örneğin, doğal olarak oluşan anti-A ve B hemaglütininleri ve tropikal parazitler) gibi kana sınırlı antijenlere karşı sentezini sürdürür. Primer immunizasyondan sonra oluşan ilk antikor olan Ig M intravasküler boşluğu hastalıktan korur (2,12).

2.7.3. İmmünoglobulin A

İmmünoglobulin A (Ig A) % 10 karbonhidrat içerir. Moleküler kütlesi 160 kDdur ve yarı ömrü altı gündür. Serum immünoglobulinlerinin %10-15'i Ig A'dır. Ig A'nın monomerik yapısı Ig G'ye benzer, fakat Ig A'nın %10-15'i özellikle Ig A2 polimeriktir ve Ig A1'e göre bazı patojenik bakterilerin yıkımına daha dirençlidir. Elektroforezde, Ig A, Ig G'nin çoğunun anodal tarafında β-γ bölgesinde göçer. Diğer ve olasılıkla daha önemli Ig A şekli, sekretuvar Ig A; gözyaşı, ter, tükrük, süt, kolostrum, gastrointestinal ve bronşial salgılarda bulunur. Sekretuvar Ig A'nın moleküler kütlesi 380 Kd dur ve 70 Kd molekül ağırlığı olan sekretuvar bir bileşen ile 15.6 kDluk bir J zincirinden oluşan iki molekül Ig A'dan oluşur. Esas olarak, barsak ve bronşların muköz zarlarında ve laktasyondaki meme duktuslarındaki plazma hücrelerinde sentezlenir. Sekretuvar bileşen Ig A'yı proteolitik enzimlere daha dirençli yapar, bu bakteri ve viruslerden mukozayı korumayı sağlar. Kolostrum ve sütte varlığı, muhtemelen yeni doğanı intestinal infeksiyonlardan korur. Ig A alternatif kompleman yolunu aktive eder, fakat serumda Ig A'nın tam rolü belirsizdir (2-12).

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 Temmuz 2005-Temmuz 2006 tarihleri arasında başvurarak Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konulan 27 hasta alındı.

Hastaların 10'u (%37) kadın ve 17'si (%63) erkekti. Hasta grubunun yaş dağılım aralığı 19-82 yıldı.

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

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra tedavi öncesi ve sonrası aşağıdaki parametrelere göre değerlendirmeler yapıldı:

1. Hastalığın evresi
2. Hastalığın derecesi
3. B semptomları
4. Serum CRP, β_2 mikroglobulin, LDH, ferritin, C3, C4, IgA, IgM, IgG, transferrin seviyelerine bakıldı.

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 ve batın tomografisi çekildi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı.

Working Formulation sınıflamasına göre hastaların derecesi tespit edildi. Buna göre Non-Hodgkin lenfomalı hastalar düşük dereceli (low grade), orta dereceli (intermediate grade) ve yüksek dereceli (high grade) olarak üç gruba ayırıldılar (3, 19).

Hastalardan gece terlemesi, ateş ve 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı olanlar evre-B alt grubu olarak değerlendirildi (21).

3.1.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı

Kan örnekleri yeni tanı almış hastaların tedavi önce ve ikinci küre geldiklerinde 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 C reaktif protein, β_2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz, ferritin, transferrin, kompleman 3, kompleman 4, immünoglobulin A, immünoglobulin M, immünoglobulin G düzeyleri ölçümü için saklanan serumlar $+4^0$C'lik buzdolabına konularak 12 saat boyunca çözünmeleri sağlandı. Serumlar kullanılacağı zaman oda ısısına getirildi ve testler yapıldı.

3.2. Metod

Serum Ig G, Ig A, IgM, C3, C4, transferin, β_2 mikroglobulin, CRP değerleri Olumpus 2700 otoanalizöründe Olumpus marka ticari kitleri kullanılarak Immunoturbidimetrik metodla ölçüldü.

Laktat dehidrogenaz değeri, Olumpus 2700 otoanalizöründe Olumpus marka ticari kitleri kullanılarak enzimatik Spektrofotometrik (UV) metodla ölçüldü.

Ferritin değeri, *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA) metotla, *Roche Elecsys 1010/2010 MODULAR ANALYTICS E170* analizörle çalışıldı.

Çalışılan parametrelerin normal değerleri; CRP için 0-0.8 mg/dl, LDH için 0-250 U/L, ferritin için 20-300 ng/L, β_2 mikroglobulin için 0-1 mg/L, Ig.A için 70-400 mg/dl, Ig M için 20-230 mg/dl, Ig G için 700-1600 mg/dl, C3 için 90-180 mg/dl, C4 için 10-40 mg/dl , transferrin için 200-360mg/dl olarak alındı.

3.3.İstatiksel Analiz

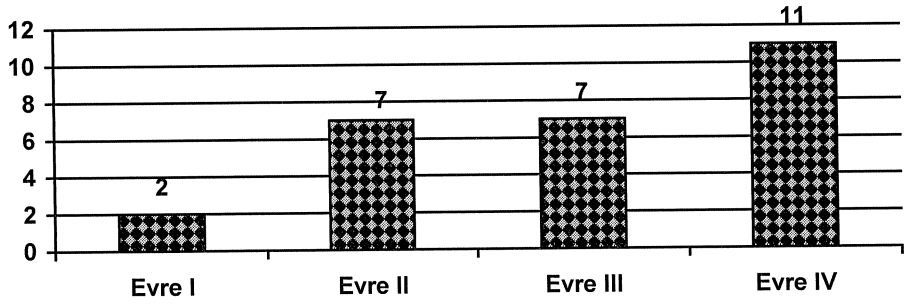
İstatistiksel analizler SPSS 11.0 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi ve *Mann-Whitney* testi kullanıldı. Evrelere göre parametrelerin karşılaştırılmasında *Kuruskall Wallis* testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak fark önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalları'na Temmuz 2005-Temmuz 2006 tarihleri arasında başvuran ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konulan 27 hasta çalışma kapsamına alındı.

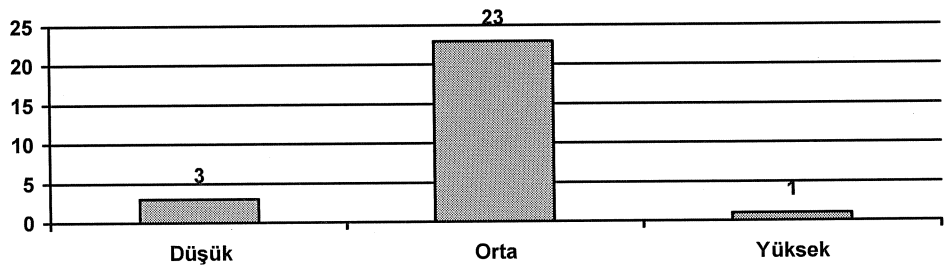
Çalışmaya alınan hastaların yaşları 19-82 yıl arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 57.70±16.47 yıl olarak bulundu. Hastaların 17'si (%63) erkek, 10'u (%37) bayandı. Cotwolds evreleme kriterlerine göre evrelendirilen hastalar aynı zamanda sistemik bulguları olmayanlar A grubu, sistemik bulguları olanlar da B grubu olarak alt gruplara ayrıldılar. Şekil 1'de görüldüğü gibi hastaların 2'si evre I'de, 7'si evre II'de, 7'si evre III'te ve 11'i evre IV'te idi. Hastaların 10 tanesinde (%37) B semptomları vardı.

Şekil 1.Hastaların Evrelerine göre dağılımı



Non-Hodgkin lenfomalı hastalar klinik seyir ve prognostik özelliklerine göre düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Şekil 2'de görüldüğü gibi hastaların 3'ü (%12) düşük dereceli, 23'ü (%85) orta dereceli ve 1'i de (%3) yüksek dereceli gruptaydı.

Şekil 2.Hastaların Gradelerine göre dağılımı



Non-Hodgkin Lenfomalı hastaların serumunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası C reaktif protein, β_2 mikroglobulin, ferritin, laktat dehidrogenaz, kompleman 3, kompleman 4, immünoglobulin G, immünoglobulin A, immünoglobulin M ve transferrin çalışıldı. Hastalara ait tedavi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin ortalamaları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo.1 Non-Hodgkin Lenfomalı hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ortalama	S.S*.	p
C 3 t.ö.**	115.96	30.39	0.633
C 3 t.s.†	119.20	14.81	
C 4 t.ö.**	31.31	17.05	0.775
C 4 t.s.†	32.32	13.74	
IGG t.ö.**	1204.21	699.52	0.097
IGG t.s.†	954.13	432.56	
IGM t.ö.**	86.22	54.60	0.372
IGM t.s.†	112.60	135.30	
IGA t.ö.**	234.22	135.36	0.715
IGA t.s.†	249.87	176.15	
B2 Mg t.ö.**	0.09	0.02	0.594
B2 MG t.s.†	0.09	0.02	
FER t.ö.**	461.04	449.90	**0.009**
FER t.s.†	192.98	196.33	
LDH t.ö.**	415.89	500.17	0.158
LDH t.s.†	279.00	74.33	
CRP t.ö.**	42.93	55.38	**0.015**
CRP t.s.†	20.41	27.84	
TRASF t.ö.**	186.61	49.19	0.644
TRASF t.s.†	192.97	65.77	

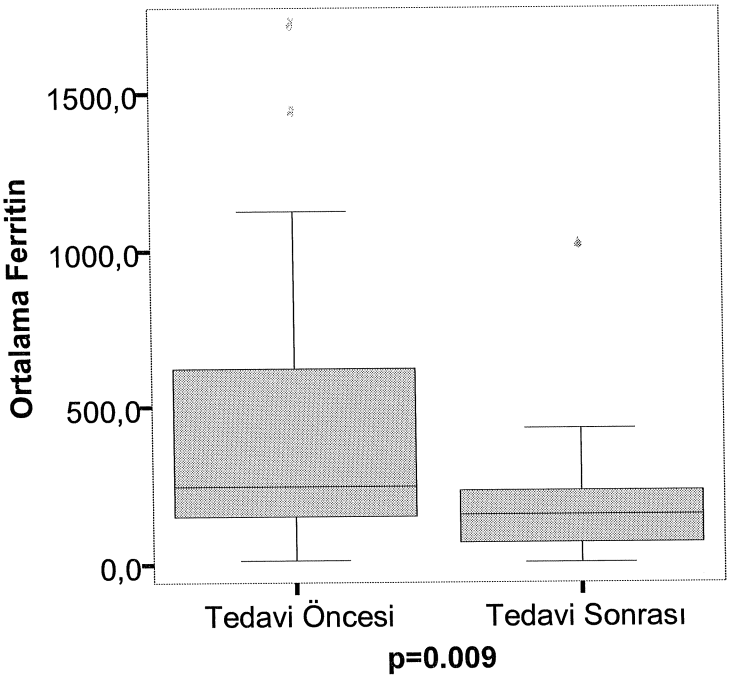
*.Standart sapma **.tedavi öncesi †.tedavi sonrası

Non-Hodgkin lenfomalı hastaların serum CRP ortalaması tedavi öncesi 42.93 ± 55.38, tedavi sonrası 20.41 ± 27.84 (p=0.015), serum β_2 mikroglobulin ortalaması tedavi öncesi 0.09 ± 0.02 mg/L, tedavi sonrası 0.09 ± 0.02 mg/L (p=0.594), serum ferritin ortalaması tedavi öncesi 461.04 ± 449.90 tedavi sonrası 192.98 ± 196.33 (p=0.009), serum LDH ortalaması tedavi öncesi 415.89 ± 500.17 U/L, tedavi sonrası 279.00 ± 74.33 U/L (p=0.158), serum transferrin ortalaması tedavi öncesi 186.61 ± 49.19, tedavi sonrası 192.97 ± 65.77 (p=0.644), serum kompleman 3 ortalaması tedavi öncesi 115.96 ± 30.39, tedavi sonrası 119.20 ±14.81 (p=0.633), serum kompleman 4 ortalaması tedavi öncesi 31.31 ± 17.05, tedavi sonrası 32.32 ± 13.74 (p=0.775), serum Ig G ortalaması tedavi öncesi 1204.21 ± 699.52, tedavi sonrası 954.13 ± 432.56 (p=0.097), serum Ig M ortalaması tedavi öncesi 86.22 ± 54.60, tedavi sonrası 112.60 ± 135.30 (p=0.372), serum Ig A ortalaması tedavi öncesi 234.22 ± 135.36, tedavi sonrası 249.87 ± 176.15 (p=0.7) bulundu.

Ferritinin tedavi öncesi serum ortalaması 461.04 ± 449.90 iken tedavi sonrası ortalaması 192.98 ± 196.33' e düşmüş olup, ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi(p= 0.009) (Bkz Tablo 1 ve Şekil 3).

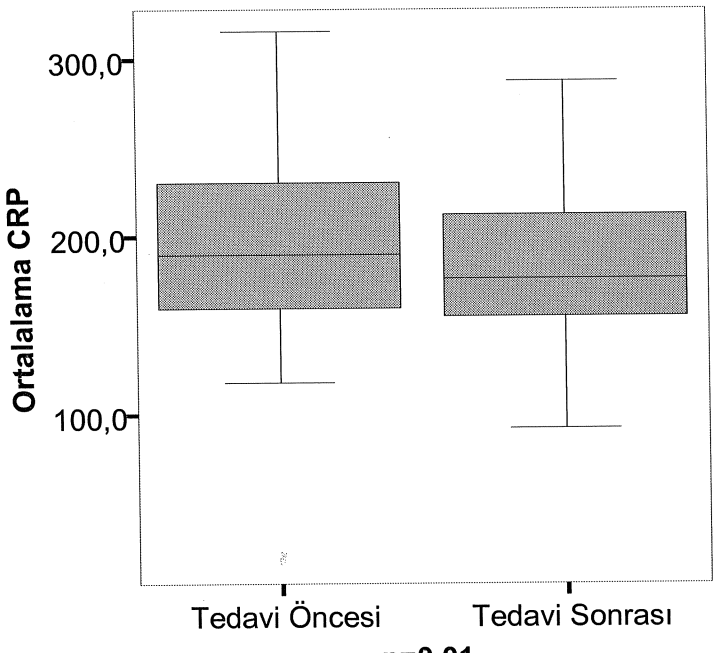
Aynı şekilde CRP'nin tedavi öncesi serum ortalaması 42.93 ± 55.38 iken tedavi sonrası ortalama 20.41 ± 27.84'e düşmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.015)(Bkz Tablo 1 ve Şekil 4).

Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası Ferritin ortalaması



p=0.009

Şekil 4.Tedavi öncesi ve sonrası Ferritin ortalaması



p=0.01

Çalışmadaki diğer parametrelerden; β_2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz, transferrin, kompleman 3, kompleman 4, immünoglobulin G, immünoglobulin M, immünoglobulin A'nın tedavi öncesi ve sonrası ortalamaları istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p>0,05).

Tedavi öncesi ferritin ortalaması B semptomları olmayan hastalarda 293.70 ± 267.46, B semptomu olan hastalarda daha düşük olup 133.73 ± 111.05 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak önemli idi (p=0.02). Diğer parametrelerde tedavi öncesi ortalamaları arasında A ve B semptomları yönüyle istatistiksel anlamda fark yoktu (p>0.05) (Tablo.2).

Tablo 2.Tedavi öncesi parametrelerin semptoma göre ortalamalarının karşılaştırılması

	A(n=17)		B (n=10)		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	*p*
C 3	111.48	27.36	123.56	35.16	0.38
C 4	30.84	18.60	32.10	14.96	0.53
IGG	1182.29	636.56	1241.49	831.14	0.84
IGM	81.39	44.69	94.43	70.31	0.88
IGA	220.49	101.40	257.56	183.54	0.80
B2 Mg	0.09	0.02	0.08	0.02	0.34
FER	293.70	267.46	133.73	111.05	**0.02**
LDH	430.47	613.94	391.10	227.03	0.18
CRP	23.89	34.05	14.48	10.75	0.82
TRASF	189.81	48.27	181.17	52.89	0.53

Tedavi sonrası immünoglobulin A ortalaması B semptomları olmayan hastalarda 203.17 ± 155.86 iken B semptomu olan hastalarda daha yüksek olup 329.26 ± 187.95 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak önemli idi (p= 0.03). Diğer parametrelerde tedavi sonrası ortalamaları arasında A ve B semptomları yönüyle fark yoktu (p>0.05) (Tablo.3).

Tablo 3.Tedavi sonrası parametrelerin semptoma göre ortalamalarının karşılaştırılması

	A(n=17)		B (n=10)		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	p
C 3	122.28	13.21	113.97	16.59	0.18
C 4	350.47	16.14	26.96	5.60	0.17
IGG	836.98	331.06	1153.28	525.07	0.06
IGM	109.99	148.47	117.04	116.88	0.48
IGA	203.17	155.86	329.26	187.95	**0.03**
B2 MG	0.09	0.02	0.08	0.02	0.72
FER	500.71	506.26	393.60	347.95	0.82
LDH	280.06	85.13	277.20	55.44	0.18
CRP	37.84	54.10	51.58	59.36	0.82
TRASF	198.29	49.90	183.92	89.02	0.58

Ig A'nın, Non-Hodgkin Lenfomalı hastalarda tedavi öncesi serum ortalaması Evre II'de 365.671 ± 167.90 iken, Evre III'de bu değer 209.671 ± 134.71 ve Evre IV'de ise 170.900 ± 45.38 olarak bulundu. (En yüksek ortalama değer Evre II'de, sonra Evre III'de ve daha sonra Evre IV'de bulundu). Ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi (p= 0.051) (Bkz Tablo.4). Diğer bakılan parametrelerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo.4 Tedavi öncesi parametrelerin evrelere göre ortalamalarının karşılaştırılması.

	Evre II		Evre III		Evre IV		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	p.
C 3	125.76	18.72	96.14	40.33	121.63	27.31	0,077
C 4	26.029	5.33	21.571	15.00	39.527	19.66	0.158
IGG	1252.71	475.09	1726.99	1032.38	890.72	424.83	0.111
IGM	112.000	61.95	74.900	64.11	64.836	26.94	0.163
IGA	365.671	167.90	209.671	134.71	170.900	45.38	**0.051**
B2 Mg	0.09200	0.02	0.08271	0.02	0.08682	0.02	0.584
FER	443.43	464.64	744.29	631.75	315.18	269.83	0.482
LDH	251.86	81.61	559.71	763.17	472.45	498.52	0.800
CRP	24.27	12.54	75.00	92.50	39.28	40.25	0.565
TRASF	194.37	40.09	169.07	79.30	191.21	34.38	0.369

Kompleman 3'ün, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda, tedavi öncesi serum ortalaması Evre II'de 125.76 ± 18.72, Evre III'de 96.14 ± 40.33 olup Evre II'de Evre III'e göre daha yüksek bulundu. Ortalamalar araısndaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.048) (Bkz Tablo.5). Diğer bakılan parametrelerin Evre II ve III arasında ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo.5 Evre 2-3 NHL'de tedavi öncesi parametreler arası ilişki

	p
C 3	**0.048**
C 4	0.5655
IGG	0.406
IGM	0.110
IGA	0.110
B2 M	0.271
FER	0.701
LDH	0.565
CRP	0.142
TRASF	0.277

İmmünoglobulin A'nın, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda, tedavi öncesi serum ortalaması Evre II'de 365.671 ± 167.90, Evre IV'de 170.900 ± 45.38 olup Evre II'de, Evre IV'e göre daha yüksek bulundu. Ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.016) (Bkz Tablo.6). Diğer bakılan parametrelerin Evre II ve IV arasında ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo.6 Evre 2-4 NHL'da tedavi öncesi parametreler arası ilişki

	p
C 3	0.717
C 4	0.123
IGG	0.113
IGM	0.094
IGA	**0.016**
B2 Mg	0.714
FER	0.618
LDH	0.964
CRP	0.469
TRASF	0.717

Kompleman 3'ün, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda, tedavi öncesi serum ortalaması Evre III'de 96.14 ± 40.33, Evre IV'de 121.63 ± 27.31 olup Evre IV'de Evre III'e göre daha yüksek bulundu. Ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi (p=0.052) (Bkz Tablo.7).

CRP'nin, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda, tedavi öncesi serum ortalaması Evre III'de 75.00 ± 92.50 ve Evre IV'de 39.28 ± 40.25 olup Evre III'de Evre IV'e göre daha yüksek bulundu. Ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi (p=0.052) (Bkz Tablo.7). Diğer bakılan parametrelerin Evre III ve IV arasında ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo.7 Evre 3-4 NHL'da tedavi öncesi parametreler arası ilişki

	p
C 3	**0.052**
C 4	0.113
IGG	0.077
IGMA	0.684
IGA	0.556
B2 Mg	0.524
FER	0.821
LDH	0.556
CRP	**0.052**
TRASF	0.189

5. TARTIŞMA

Lenfomalarda erken ve doğru tanı ile birlikte hastalığın yaygınlık derecesinin belirlenmesi büyük önem taşır. Hastalığın evrelendirilmesinde tomografi, ultrasonografi, kemik iliği aspirasyonu gibi metodlar kullanılmaktadır. Bunun yanında lenfomalarda erken tanıya gidebilmek, hastalığın tedaviye verdiği cevabı gözlemek, yaygınlığını tespit etmek için tümör belirteçleri tanımlanmıştır. Susan ve arkadaşları tümör belirteçlerinin, tümörün histopatolojik sınıflandırılmasında, yeni tanı konmuş malign hastalığı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası hastalığın yayılımının değerlendirilmesi konusunda yardımcı olan ayrıca hastaların tedaviye cevabını takip etmekte ve hastalık olmaksızın nüksün erken belirlenmesinde dolayısıyla hastaların gerçek anlamda takip edilmesinde yardımcı olan bir araç olarak kabul etmişlerdir (36).

Son yirmi yılda lenfoid malignitelerde bazı serum plazma proteinleri yararlı tümör tanımlayıcıları olarak çalışılmıştır. C reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfoma (NHL)'da araştırılmıştır. İleri evrede veya aktif hastalığı olanlarda erken evre veya tamamen remisyonda olan hastalara göre daha yüksek CRP seviyeleri tespit edilmiştir (37).

Beta 2 mikroglobulin seviyeleri, NHL evresi ile birlikte artış gösterme eğilimindedir. Bir çok araştırmacı son yıllarda beta 2 mikroglobulin seviyelerinin tek başına veya serum LDH değerleri ile birlikte cevabı tahmin etmede önemli ve bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirmişlerdir (37-38).

Non-Hodgkin lenfomaların oldukça kemosensitif olmaları, hastaların hayatta kalma süresi ve hatta bazılarında tedavi edilebilirlikleri açısından önemlidir. Diğer kemosensitif tümörlerde (örneğin testiküler kanser) güvenilir serum tümör belirleyicileri tedavi ve takibi en iyi şekilde gösterir. NHL

hastalarında spesifik tümör belirleyicisi olmasa da bir takım sensitif serum parametreleri önceden bildirilmiştir. Bunlar arasında bu hastaların serumlarında çözülebilir IL-2 reseptörü, beta 2 mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz artmış bulunmuştur ve bunların hastalık aktivitesi için güçlü bir indikatör olduğu düşünülmüştür (33).

Legouffe E. ve arkadaşları (32) tarafından yapılan çalışmada; Non-Hodgkin lenfoma tanısı almış 39 hastada (11 hasta düşük, 15 hasta orta, 13 hasta yüksek derecede) CRP ve IL-6'nın serum seviyelerine bakılmış. Hastaların % 30'unda IL-6 serum seviyesi yüksek bulunurken (33.6 ± 95.2U/L), %42'sinde CRP seviyesi yüksek bulunmuş (29.2 ± 41.97mg /ml). Bu gruplardaki hastaların surveyleri ve B semptomları kıyaslanmış. CRP seviyeleri ile survey arasında ters orantı olduğu, CRP seviyeleri ile B semptomları arasında ilişki olduğu ve CRP'nin Non-Hodgkin Lenfoma için değerli ve erken prognostik biyomarker olabileceği ifade edilmiş (32). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak NHL'lı hastalarda tedavi öncesi serum CRP seviyesi tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.015$). Bu sonuç bizi CRP'nin NHL tanısı ve tedavisinin takibinde değerli bir biyomarker olarak kullanılabileceği kanısına varmamızı sağladı. Ancak B semptomları ile CRP seviyeleri arasında ilişki bulunamadı. Vaka sayımızın az olmasının buna sebep olabileceği düşünüldü.

Pavlıdıs A.N. ve arkadaşları (33) tarafından yapılan çalışmada; tedavi edilmemiş 50 KLL ve Non-Hodgkin Lenfomalı hastanın serumunda C reaktif protein(CRP), β_2 mikroglobulin (β_2M), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve çözünebilir IL-2 reseptörlerine (s IL-2R) bakılmış. Bu hastalarda β_2M ve s IL-2R yüksek bulurken ESR ve CRP düşük bulunmuş. s IL 2R ve β_2M yüksekliğinin B semptomları ve klinik dereceyle ilişkisinin olduğu ifade edilip survey için prognostik öneme sahip olduğu düşünülmüş (33). Bizim çalışmamızda NHL'lı hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında bakılan serum β_2M seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. B semptomları ile β_2M arasında bu çalışma ile uyumsuz olarak ilişki bulunamadı. Pavlıdıs A.N. ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışma ile uyumsuz olarak tedavi öncesi serum CRP seviyesi sonrasına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.015). İstatistiksel olarak, hastalık dereceleri arasında kıyas yapabilmek için yeterli sayıda vaka olmadığı için serum CRP seviyelerini dereceler arasında karşılaştıramadık.

Batlle Fonrodana FJ ve arkadaşları (39) tarafından yapılan çalışmada; 30 hematolojik neoplazmlı hastada kompleman seviyelerine bakılmış. C1s kronik miyelositer lösemi (KML) ve akut lösemide, C3 sadece KML'de, C4 KML ve Hodgkin Hastalığın'da, C5 multipl miyelom ve kronik lenfositer lösemide, C9 NHL hariç bütün gruplarda artmış olarak bulunmuş. C3a özellikle NHL, Hodgkin Hastalığı ve akut lösemi'de önemli oranda artmış olarak bulunurken sonuç olarak klinik gidiş ile kompleman arasında korelasyon bulunamamış (39). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve sonrası dönemde bakılan serum kompleman seviyeleri arasında bu çalışma ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Tedavi öncesi dönemde bakılan kompleman 3 seviyeleri Evre II'de Evre III'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,048). Bu sonucu açıklığa kavuşturamadık.Batlle Fonrodana FJ ve arkadaşları gibi biz de NHL'lı hastalarda ileri evre ile kompleman arasında ilişki olmadığını düşünüyoruz.

Chen W ve arkadaşları (40) tarafından yapılan çalışmada; 59 Non-Hodgkin Lenfomalı hasta ve 40 sağlıklı bireyde LDH, doku polipeptit sipesifik antijen(TPS), karsinoembriyojenik antijen (CEA) ve β2 mikroglobulinin serum seviyelerine bakılmış. Bu parametreler, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmuş. Tedaviye cevap veren hastalarda β2 mikroglobulin ve TPS serum seviyelerinin önemli ölçüde düştüğü, LDH ve CEA seviyelerinde önemli değişiklik olmadığı görülmüş. Stabil ve progresyonda olan hastalarda tedaviden sonra LDH, TPS, CEA, β2 M'in seviyesinde önemli değişiklik olmadığı tespit edilmiş. Sonuç olarak LDH, TPS, CEA, ve β2 mikroglobulinin kombine tespit edilmesinin tedavinin değerlendirilmesi ve NHL tanısını koymada yardımcı olabileceği ifade edilmiştir (40). Bu çalışmaya tezat

olarak, çalışmamızda β_2 mikroglobulin ve LDH serum seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Bouafia F ve arkadaşları (41) tarafından yapılan çalışmada; hematolojik maligniteli toplam 326 hasta serumunda LDH izoenzim profilleri ve prognostik önemine bakılmış. 160 hastada LDH seviyeleri artmış olarak görülmüş. NHL'li hastalarda yüksek LDH-3 seviyelerinin erken ölümün önceden habercisi olduğu görülmüş. NHL'li hastalarda survey, normal izoenzimli hastalarda 12 ay, sadece LDH -3 izoenzimi artmış olan hastalarda 2 ay olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak hematolojik maligniteli hastalarda serum LDH profillerinde karakteristik değişiklik olduğu ve prognostik değer açısından LDH izoenzimlerinin total serum LDH değerinden daha dikkate değer olabileceği sonucuna varılmış (41).

Economopoulos T ve arkadaşları (42) tarafından yapılan çalışmada; B cell non-Hodgkin Lenfomalı 255 vakada monoklonal gammapatiye bakılmış. Seksen dokuz hastanın düşük riskli, 166 hastanın yüksek riskli olduğu bu çalışmada; düşük riskli hastaların %20.2'sinde monoklonal gammapati tespit edilirken yüksek riskli hastalarda bu oran % 15.6 olarak bulunmuş.Yüksek riskli hastalarda Ig G 17 vakada, IgA 2 vakada, Ig M 7 vakada bulunurken, düşük riskli hastalarda ise Ig G 5 vakada, Ig A 2 vakada, Ig M 11 vakada bulunmuş.Yine stagelere göre bakıldığında stage 1'de % 4.5, stage 2'de %18, stage 3'de % 6.8, stage 4'de % 70.4 oranında monoklonal gammapati tespit edilmiş. IgG'li monoklonal gammapati yüksek riskli NHL'da rastlanırken Ig M'li monoklonal gammapati düşük riskli grupta rastlanmış. Monoklonal gammapatinin büyük ölçüde ileri evre ile alakalı olduğu ancak hastanın surveyi için prognostik öneme haiz olmadığı görüşüne varmışlar (42). Bizim çalışmamızda B semptomları olan tedavi sonrası dönemdeki non-Hodkgin lenfomalı hastalardaki serum Ig A seviyesi, B semptomları olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.03$). Çalışmamızdaki NHL hastalarında Evre II'de, Evre III ve IV'e göre daha yüksek Ig A seviyesi tespit edildi ve mevcut çalışma ile tezat olarak monoklonal gammapati ileri evre ile

ilişkili bulunmadı. Bunun sebebinin vaka sayımızın Economopoulos T ve arkadaşlarının çalışmasındakilerden daha az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Sotto JJ ve arkadaşları (43) tarafından yapılan çalışmada; 13 yıl boyunca 394 NHL'lı hastayı gözlenmiş ve 17 tanesinde monoklonal gammapati tespit edilmiş.(%4.3) On yedi hastanın 7'sinde tedaviden sonra tümörle gammapati arasında paralel bir ilişki görülmüş. Yedi hastanın 6 tanesi Ig M, 1 tanesi Ig G salgılamış.Çalışılan 14 hastadan 8'inde monoklonal gammapati ve lenfoma arasında herhangi bir ilişki görülmemiş (43). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası dönemdeki NHL hastalarında B semptomları olan ve olmayan hastalarda monoklonal gammopati kıyaslandı. B semptomlu hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede Ig A'lı monoklonal gammopati tespit edildi ($p=0.03$).

Matzner Y ve arkadaşları (44), yaptıkları çalışmada akut lösemi ve malign lenfomalarda ferritin seviyelerinin, remisyon durumunu ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalı olacağını savunmuşlar (44).

Oertel J ve arkadaşları (45) tarafından yapılan çalışmada; 70 lenfomalı hastada serum ferritin seviyelerine bakılmış. Evre III, IV'deki Hodgkin hastalarında belirgin derecede ferritin seviyeleri yüksek bulunurken, düşük dereceli NHL ve KLL'li hastalarda normal seviyede bulunmuş. İleri dereceli Hodgkin hastalarında ferritin yüksekliğinin sebebini retiküloendotelyal sistemden demirin serbestleşmesindeki eksiklik ile alakalı olduğu ifade edilmiş (45). Çalışmamızda, istatistiksel olarak, hastalık dereceleri arasında kıyas yapabilmek için yeterli sayıda vaka olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Ayrıca serum ferritin seviyelerinde, evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Aulbert E ve Steffens O (46) tarafından yapılan çalışmada; 535 malign lenfomalı hastada ferritin konsantrasyonlarına bakılmış. % 54 hastada ferritin

konsantrasyonu yüksek bulunmuş. Evre 4'de %94, evre 3'de % 72.2, evre 2'de %33.8, evre 1'de % 1.3 olarak yükselmiş olarak bulunmuş. Ferritin seviyeleri ile tümör kitlesinin ilişkili olduğu, serum ferritin konsantrasyonunun hastalığın aktivitesini yakınen takip ettiği, tedavi öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin tedavi sonrası tamamen normalleştiği, remisyonda olan hastaların ferritin seviyelerinin normalleştiği, progresyonda ise tekrar artışa geçtiği ifade edilmiş (46). Çalışmamızda benzer şekilde NHL'li hastalarda tedavi öncesi yüksek olarak bulunan serum ferritin seviyeleri tedavi sonrası oldukça anlamlı olarak düşük tespit edildi (p=0.009).

Maqsood M.Elahi ve arkadaşları (47) tarafından yapılan çalışmada ise ; ileri evre 108 NHL ve 38 Hodgkin lenfomalı hastada prognozla birlikte CRP seviyelerinin korelasyonu araştırılmış. Ortalama survey 7.4 ay olarak tespit edilmiş. CRP ile albumin seviyesi ve tümör tipi ile survey arasında önemli bir ilişki olduğu bulunmuş. Aksine sadece CRP konsantrasyonunun hastalıktan ölmenin ön tahmincisi olduğu, ileri dereceli NHL hastalarında CRP konsantrasyonunun surveyi önceden tespit ettiği sonucuna varılmış (47).

Xiang XJ ve arkadaşları (48) tarafından yapılan çalışmada, primer intestinal lenfomalı 53 hastanın klinik verileriyle prognozları arasındaki ilişki analiz edilmiş. Histolojik immunofenotip, B semptomları, LDH seviyesi, klinik evre, performans statüsü tam rezeksiyon tek ya da multipl lezyonlar canlı kalma ile yakınen ilişkili iken yaş cinsiyet tümörün boyutu, KT'nin modalitesi surveyle ilişkisi olmadığı savunulmuş. Histolojik immunofenotipin, primer intestinal lenfomalı hastalar için bağımsız prognostik bir risk faktörü olduğu ifade edilmiş (48).

Bien E ve Balcerska A (49) tarafından yapılan çalışmada; akut lösemi, Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfoma, nefroblastoma ve yumuşak doku sarkomlu toplam 100 çocuk hasta ile 30 kontrol sağlıklı çocukta eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri mukayese edilmiş. Bu tümör belirleyicilerine tedaviden önce,

tedavi esnasında, kısmi remisyonda, tam remisyonda, kanserin ilerlemesinde, ortaya çıkışında bakılmış. Hasta çocuklarda ESR %78.7, CRP %50.8, LDH %72.1 olarak bakılmış. Kanserli hastaların ilk tedavi öncesi tümör belirleyici ortalamalarını sağlıklı çocuklardan önemli derecede yüksek bulmuşlar. Anti tümör tedavisine iyi bir klinik cevap tümör belirleyici seviyeleriyle paralel olarak bulmuşlar. Hastalığın ilerlemesiyle tümör belirleyici seviyelerinde artış olmuş. Ancak sadece ESR, CRP değerleri klinik remisyonda mukayese edilerek ilerlemede önemli ölçüde farklılık göstermiş. LDH, ESR ve CRP seviyelerinin kanserli çocuklarda belirlenmesi hastalığın tanısını koymada, gidişatını izlemede önemli belirleyiciler olduğu işaret edilmiş ve tedavi öncesi LDH seviyelerinin survey için prognostik öneme sahip olduğunu savunmuşlardır (49). Biz de çalışmamızda serum CRP seviyelerini tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduğumuz için tedavi öncesi tümör belirleyicisi olarak ve NHL tedavisinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametre olarak kullanılabileği düşünüldü. Çalışmamızdaki serum CRP seviyeleri ile ilgili sonuçlar, Legouffe E ve Maqsood M. Elahi 'nin çalışmaları ile uyumlu, Pavlıdıs A.N.ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumsuzdu.

Solanki RL ve arkadaşları (50) tarafından yapılan çalışmada, 23 lösemili 17 malign lenfomalı hastanın serumunda immünoglobulin seviyelerine bakılmış. Ig M'nin yüksek olduğu lösemili vakalarda Ig G ve Ig A'nın düşük seyrettiği görülmüş. Ig A ve Ig G'nin düşük seviyelerde olduğu KLL'li 2 vaka hariç Ig G, Ig M ve Ig A ortalama seviyeleri hemen hemen benzer bulunmuş. Malign lenfomada ortalama Ig G ve Ig A seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı, 3 vakada ise Ig M seviyelerinin artmış olduğu görülmüş (50).

Stasi R ve arkadaşları (51) tarafından yapılan araştırmada; 31 tedavi görmemiş NHL hastasında çözünebilir faktör seviyeleri araştırılmış. (İnterlökin) IL-2, IL-6, IL-8, IL-2R (interlökin 2 reseptörü) ve TF-r (transferin reseptörü) ortalama seviyeleri kontrol grubu ile mukayese edildiğinde , NHL hastalarında bu parametrelerin önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüş. IL-2, IL-2R veTF-r seviyeleri evre 3-4 hastalarında evre 1-2 hastalarına göre daha yüksek bulunmuş.

Ayrıca IL-6 seviyesi yüksek olan hastalarda B semptomlarının daha fazla olduğunu ifade eden Stasi ve arkadaşları β2 mikroglobulin ile IL-2R arasında ve eritrosit sedimentasyon hızı ile IL-6 arasında önemli korelasyon bulmuşlar (51). Çalışmamızda B semptomları olan tedavi sonrası dönemdeki hastalarda Ig A seviyesi B semptomu olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,03). NHL hastalarında Evre II'de, Evre III ve IV'e göre daha yüksek Ig A seviyesi tespit edildi. Economopoulos T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumsuz olarak monoklonal gammapati ile ileri evre arasında ilişkili bulunmadı.

Lindemalm C ve arkadaşlarının çalışmasında (52) 170 tedavi edilmemiş B hücreli NHL hastasının lenf nodu biyopsileri immunofenotip olarak değerlendirilmiş, immunoglobulin hafif ve ağır zincir izotipleri analiz edilmiş ve prognoz ile ilişkisini araştırılmış. Tek başına Ig M seviyesi, düşük grade (%20) ile karşılaştırıldığında yüksek grade NHL'da (%53) daha sık görülmüş. Bunun aksine Ig M /Ig D izotipleri yüksek grade NHL'da % 47 oranında düşük gradeliden daha sık görülmüş. Ig G ve Ig A ağır zincir sadece ya da diğer ağır zincir izotip kombinasyonları halinde hem düşük hem de yüksek gradeli NHL vakalarında aynı sıklıkta görülmüş. Tümör hücreleri üzerindeki kappa hafif zincirlerinin ifadesi ise sadece KLL ve immunositomalı hastalarda daha uzun canlı kalmakla önemli derecede ilişkili bulunmuş (52).

Bjerner J ve arkadaşları (53) tarafından yapılan çalışmada malign lenfomalı 82 hastada rutin kemik iliği aspirasyonu yapılmış. Hastalara kemik ilği morfolojisi, eritrosit sedimantasyon hızı ve LDH seviyelerine göre bir hastalık skoru verilmiş. Çözülebilir transferrin reseptör seviyeleri demir depolarına göre hastalık skoru ile daha ilişkili bulunmuş. Bu çalışmada demir eksikliği anemisinin herhangi bir belirtisi olmayan malign lenfomalı hastalarda yükselmiş çözülebilir transferin reseptör değerleri gösterilmiştir. Bu sebeple demir eksikliği anemisi tanısının bu grup hastalarda sadece çözülebilir transferin reseptör seviyelerine bakılarak konulmaması gerektiği savunulmuş (53).

Herrinton LJ ve arkadaşları (54) transferrin saturasyonu ile kanser arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Transferrin saturasyonu kadınlarda mide kanseri riski ile doğru orantılı, erkeklerde rektal ve kolon kanseri riski ile ters orantılı olduğunu ifade etmişler. Ayrıca epitelyal kanser riski ile demir eksikliği ya da transferrin saturasyonu arasında bir ilişki bulamamışlar (54). Bizim çalışmamızda serum transferin seviyesi ile NHL'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.Vaka sayımızın yetersiz olmasının buna sebep olabileceği düşünüldü.

Shioyama Y ve arkadaşları (55), 1987-1997 tarihleri arasında 66 nüks NHL hastasında optimal tedavi stratejisini belirlemek için retrospektif analiz yapmışlar. Klinik remisyon sağlandıktan sonra nüks şekilleri, nüks için kullanılan tanı metodları ve salvage tedavisinin klinik sonucu, zamanla dikkate alınarak analiz edilmiş. Sonuçta 33 hastada 12 ay içinde nüks görülürken geri kalanda dereceli olarak ilk remisyondan sonra 12-48 ay içerisinde nüks ettiği görülmüş. Altmışaltı hastanın altmışbirinde nüks tanısı semptomatik yakınmalardan dolayı başvuran hastaların yapılan fizik muayene ve yüksek LDH seviyelerinden dolayı konmuştur. Sonuç olarak nüks etme zamanı NHL'lı hastalarda optimal tedavi stratejisini belirlemek için önemli faktör olabilir (55).

Yüksel İ, 15 Hodgkin lenfomalı, 38 non-Hodgkin lenfomalı, 4 intestinal lenfomalı toplam 57 hastada tedavi öncesi ve sonrası serum ferritin, total laktat dehidrogenaz ve LDH 1, LDH 2 izoenzimlerinin dağılımını incelemiş. Evre III, IV'de, evre I ve II'ye nazaran ferritin ve total LDH'yı çok anlamlı yüksek bulmuş. Sistemik semptomların olup olmamasına göre ferritin ve LDH 1 sistemik semptomu olan grupta anlamlı yüksek, total LDH ve LDH2 anlamsız bulunmuş. Lenfomalı hastalarda tedavi sonrası ferritin, total LDH, LDH 1ve LDH 2'yi tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulmuş (1). Bizim NHL'lı hastalarımızda LDH serum seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Serum ferritin seviyesi, B semptomları olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken, serum Ig A seviyesi yüksek bulundu. Ayrıca NHL'lı hastalarda tedavi sonrası

serum ferritin seviyesi tedavi öncesine göre daha düşük bulundu. Bizim çalışmamızın sonuçları; Aulbert E, Oertel J ve Matzner Y'nin çalışmaları ile uyumlu iken Bien E ve Chen W'nin çalışmaları ile uyumlu değildi.

NHL'lı hastalarda serum ferritin ve CRP değerlerinin tümör belirleyicisi olarak kullanılabileceği ve tedavi etkinliğini değerlendirmede gösterge olabileceği düşünüldü.

6-SONUÇLAR

Yaptığımız bu çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası serum CRP, β2 mikroglobulin, ferritin, laktat dehidrogenaz, C3, C4, IgA, IgM, IgG, transferrin düzeylerini ölçerek, serum seviyeleri arasında fark olup olmadığını ve bu parametrelerin sistemik semptomlar, evreler ve dereceler arasındaki ilişkisini ayrıca tümör markeri olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık. Bu sebeple 27 yeni tanı konmuş non-Hodgkin lenfoma (NHL) vakası çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmanın sonucu olarak:

NHL'lı hastalarda tedavi sonrası serum ferritin seviyesi tedavi öncesine göre daha düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi (p=0.009).

NHL'lı hastalarda tedavi sonrası CRP seviyesi, tedavi öncesine göre daha düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.015).

B semptomları olan non-Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi öncesi dönemde bakılan ferritin seviyesi, B semptomları olmayan hastalara göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.02).

B semptomları olan non-Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi sonrası dönemde bakılan Ig A seviyesi, B semptomları olmayan hastalara göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.03).

Tedavi öncesi dönemde non-Hodgkin lenfomalı hastalarda bakılan Ig A seviye yüksekliği en fazla Evre II'de, sonra Evre III ve Evre IV'de görüldü. (Evre II> Evre III> Evre IV) Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi (p=0.051).

Tedavi öncesi dönemde non-Hodgkin lenfomalı hastalarda C3 seviyesi, Evre II'de Evre III'e göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.048).

Tedavi öncesi dönemde non-Hodgkin lenfomalı hastalarda Ig A seviyesi Evre II'de Evre IV'e göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.016).

Tedavi öncesi dönemde non-Hodgkin lenfomalı hastalarda C3 seviyesi, Evre IV'de, Evre III'e göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi (p=0.052).

Tedavi öncesi dönemde non-Hodgkin lenfomalı hastalarda serum CRP seviyesi, Evre III'de, Evre IV'e göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi (p=0.052).

Çalışmamızda, non-Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi öncesi yükselmiş olan serum ferritin ve CRP seviyeleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0.009, p=0.015). Bu sebeple non-Hodgkin lenfomalı hastalarda serum ferritin ve CRP değerlerinin tümör belirleyicisi olarak kullanılabileceğini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede gösterge olabileceğini düşünüyoruz. Vaka sayısının yetersiz olmasından dolayı hastalık derecesi ile çalışmamızda kullandığımız paramertreler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

7. KAYNAKLAR

1- Yüksel İ.Lenfomalı hastalarda serum ferritini ve laktat dehidrogenaz izoenzimlerinin dağılımı.Atatürk üni.Tıp Fak İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Erzurum, 1990;1:1

2- Beers MH, Berkow R (eds). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.17th ed. Merck & Co, 2002: 1002-1015-2547.

3- Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma. İçinde İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1913-1928.

4- Foon KA, Fisher RI. Lymphomas. *In* Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). Williams Hematology. 6th ed.New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001;1237-1262.

5- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15:74.

6- Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann NY Acad Sci 1982; 389:39.

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

8- Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, Speijer H, Hermens WT, van den Bosch H. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. Immunol Today 1997;18:111.

9- Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. ClinChem 45; 2136-2141, 1999.

10- Rifai N and Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease.Clin Chem 47, 403-411, 2001.

11- Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Clin Chem 46; 461-468, 2000.

12- Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler Palme Yayıncılık Ankara 2005:332-337

13- Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, Klopping C, Vos PF, Van Den Tweel JG. Posttransplant T-cell lymphoma. Cancer 1994; 73: 3064-3072.

14- Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. Lancet 1991; 337: 805-809.

15- List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virüs. J Clin Oncol 1987; 5: 1673-1689.

16- Jones JF, Shurin S, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virüs infections. N Engl J Med 1988; 318: 733-741.

17- 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.

18- McKeithan TW. Molecular biology of non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol 1990; 17: 30-42.

19- Banks PM. Pathology of malignant lymphomas. *In* Beutler E, Lichtman MA, Çöller BS, Kipps TJ (eds). Williams Hematology. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 2001: 1207-1214.

20- Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. *In* Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 2001; pp: 715-727.

21- Shipp MA, Haris NL. Non-Hodgkin's lymphomas. *In* Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2000; pp 962-969.

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

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

24- Beers MH, Berkow R (eds). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. West Point. Merck & Co 1999: 847-1000.

25- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983;34:141

26- Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. Mol Biol Med 1990; 7: 147.

27- Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993;82:513.

28- Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. Adv Internal Med. 1992; 37:313.

29- Morley JJ, Kushner. Serum C-reactive protein levels in disease. Ann NY Acad Sci 1982; 389: 406-418.

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

31- Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. *In* Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine.15th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 2004 (1820-1824)

32- Legouffe E, Rodrıguez C, Pıcot M.C, Rıchard B, Kleın B, Rossı J.F, and Commes T. C-Reaktive Protein Serum Level is a Valuable and Simple Prognostic Marker in Non Hodgkin's Lymphoma. Leukemia and Lymphomia 1998; 31:351-357

33- Pavlıdıs A.N, Kalef-ezra J, Bourantas L.C, Lambrou A, Mavrıdıs A. Serum tumor markers in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. The International Journal of Biological Markers 1993;1:14-20

34- Franco R.S: Proteins, Ferritin: In Kaplan L.A, Pasce A.J.(eds).Clinical Chemistry: Teory, Analysis and Correlation-The C.Mosby Company Toronto 1984 s:1268-1326

35- Fairbaks F.V, Klee G.G:Biochemical Aspects of Hematology. In Tietz N. W(edi)Textbook of Clinical Chemistry-W.B. Saunders Company 7th ed. Toronto1986 s:1495-1588.

36- Susan LC, Sarah TL, Steven TR:Present status of serum Tumors Markers in Diagnosis and Evaluation of Therapy.Cancer Investig Vol:4 1986 s:305-327

37- Child JA, Spati B, Illıngworth S, Barnard D, Cobett S, Simmons AV,Stone J, Wortly TS, Cooper EH.Serum ß2-microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas.Cancer 1980;45:318-26

38- Litam P,Swan F, Cabanillas F,Tucker SL,McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Velasquez WZ. Prognostic value of serum ß-2 microglobulin in low-grade lymphoma .Ann Int Med 1991;114:855-60

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

40- 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 lympoma. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2006;26(2):227-8,230

41- Bouafia F, Drai J, Bienvenu J, Thieblemont C, Espinouse D, Salles G,Coiffier B with haematopoietic malignancies.Bull Cancer 2004;91:229-40

42- Economopoulos T, Papageorgion S, Pappa V, Papageorgion E, Valsami S, Kalantzis D, Xiros N, Dervenoulas J,Raptis S. Monoclonal gammopathies in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. Leuk Res 2003;27(6):505-8

43- Sotto JJ, Rueff A, Bensa JC, Sotto MF, Groslambert P, Favre M, Hollard D. Malignant non-Hodgkin's lymphoma associated with a serum monoclonal immunoglobulin. Presse Med 1986;15(12):569-73.

44- Matzner Y, Konijn AM, Hershko C, Serum ferritin in hematologic malignancies.Am J Hematol 1980;9(1):13-22

45- Oertel J, Schultz E, Korinth E, Heilhecker A, Serum ferritin in patients with malignant lymphomas(author's transl).Klin Wochenschr 1977;55(22):1109-14

46- Aulbert E, Steffens O, Serum ferritin-a tumor marker in malignant lymphomas? Onkologie 1990;13(2):102-8

47- M.Elahi M, C.Mc Millan D, S.Mc Ardle C, J.Angerson W, Soukop M, Johnstane J,Sattar N. The systemic inflammatory response predicts overall and cancer sipecific survival in patients with malignant lymphoma.Med Sci Monit 2005;11(2):75-78

48- Xiang XJ, He YJ, Li YH, Huang HO, Xia ZJ, Huang H, Prognosis analysis of 53 cases with primary intestinal non-Hodgkin's lymphoma.Ai Zhang 2004;23:443-7

49- 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;8:1081-9

50- Solanki RL, Anand VK, Arora HL.Serum immunoglobulins in leukemia and malignant lymphoma.J Indian Med Assoc 1990;88(11):305-7

51- Stasi R, Conforti M, Del Poeta G, Simone MD, Coppetelli U, Tribalto M, Cantonetti M,Perrotti A, Venditti A, Papa G.Haematologica 1992;77(6):518-21

52- Lindemalm C,Christensson B, Biberfeld G, Biberfeld P, Bjorkholm M, Johansson B, Kimby E, Mellstedt H.Prognostic significance of immunoglobulin isotype expression in B-cell non-Hodgkin's lymphoma.Med Oncol Tumor Pharmacother 1988;5(4):243-8

53- Bierner J, Amlie LM, Rusten LS, Jakobsen E.Serum levels of soluble transferin receptor correlate with severity of disease but not with iron stores in patients with malignant lymphomas.Tumour Biol 2002;23:146-53

54- Herrinton LJ, Friedman GD, Baer D, Selby JV.Transferrin saturation and risk of cancer.Am J Epidemiol 1995;142(7):692-8

55- Shioyama Y, Nakamura K, Kunitake N, Kimura M, Terashima H,Masuda K.Relapsed Non-Hodgkin's L:ymphoma:Detection and Treatment.Radiation Medicine 2000;6:369375

ONAY

"Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavi Öncasi Ve Tedavi Sonrası Serum C Reaktif Protein , Beta 2 Mikroglobulin, Ferritin, Laktat dehidrogenaz Ve Bazı Serum Özel Proteinlerinin Seviyeleri" adlı çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 25.10.2004 tarih ve 5 sayılı oturum, 1 no'lu Anabilim dalı kurulu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 09.06.2006 tarih ve 6 sayılı oturum, 25 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı 10.08.2006 tarih ve 3 sayılı oturumu 16 no'lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI:
NON HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM C REAKTİF PROTEİN, BETA 2 MİKROGLOBULİN, FERRİTİN, LAKTAT DEHİDROGENAZ VE BAZI SERUM ÖZEL PROTEİNLERİNİN SEVİYELERİ

Dr.Rahşan YILDIRIM

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 28.06.2002
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 12.06.2007
Uzmanlık Sınavı	: 12.06.2007
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Başkanı	: Prof.Dr.Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi	: Prof.Dr.Nihat OKÇU
Jüri Üyesi	: Prof.Dr.Refik Ali SARI
Jüri Üyesi	: Doç.Dr.Yekta GÜRLERTOP
Jüri Üyesi	: Doç.Dr.Fuat ERDEM

Anabilim Dalı Başkanı
(ONAY) : **Prof.Dr.Mehmet GÜNDOĞDU**

HAZİRAN 2007
ERZURUM