

## Hodgkin Hastalarında Serum Serüloplazmin Tipi Aktivitesi ve Bazı Biyokimyasal Değerler

Hatice PAŞAOĞLU<sup>x</sup>, Muzaffer ÜSTDAL<sup>xx</sup>, Nihayet MEHMET<sup>xxx</sup>, Yusuf ERDOĞAN<sup>xxxx</sup>

**Özet:** Yirmi'si kadın, onbir'i erkek toplam otuzbir Hodgkin hastası araştırmaya alınmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Hodgkin hastalarında serum serüloplazmin (Cp), Bakır (Cu), Magnezyum (Mg) değerlerinin yükseldiği, Çinko (Zn) ve Demir (Fe) değerlerinin ise düştüğü tesbit edilmiştir ( $P<0.01$ ). Alkalen fosfataz (ALP) değerleri yönünden önemli bir fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Hodgkin'li hastalarda serum Cp tipleri gen frekansları dağılımlarının CpA için 0.3226, CpB için 0.6774 olduğu hesaplanmıştır. Bu hastalarda CpA tipinin normallere göre yüksek frekansta bulunduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin, Serüloplazmin

### Variants and Activity of Ceruloplasmin and Some Biochemical Parameters in Hodgkin's Disease

**Summary:** A total of 31 patients with Hodgkin's disease, 11 males and 20 females, were included in the study. The serum ceruloplasmin (Cp) activity and the amounts of serum Cu and Mg were increased whereas serum Zn and Fe decreased significantly in patients compared with the controls ( $P<0.01$ ). Alkaline phosphatase activity, however, showed no change ( $P>0.05$ ). The gene frequencies of ceruloplasmin variants of Hodgkin's disease were calculated as 0.3226 for CpA and 0.6774 for CpB, and the types of CpA had a higher gene frequencies.

**Key words:** Hodgkin's Disease, Ceruloplasmin

<sup>x</sup> Erciyes Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

<sup>xx</sup> Erciyes Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

<sup>xxx</sup> Biyokimya Uzmanı

<sup>xxxx</sup> Selçuk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Hodgkin hastalarında, hastalığın aktivitesini değerlendirmede mikroskopik, klinik, radyolojik çalışmaların yanısıra bazı biyokimyasal tetkiklerde gözönünde bulundurulmaktadır. T hücre neoplazilerine klasik bir örnek olarak gösterilen Hodgkin hatalığında serum Cu, Cp seviyeleri, ALP, fibrinojen, Zn, Fe değerlerine ait çalışmalar yapılmıştır (9-12,14,17,20,24). Biyopsi ile ispatlanmış 100 kişilik bir Hodgkin hastalığı çalışmasında, hastalığın derecesi ile Cp konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş , enfeksiyonun yokluğunda Cp değerlerinin yüksekliğinin gizli , aktif bir Hodgkin hastalığını düşündürebileceği belirtilmiştir (24).

Serum Cp tipi ve aktivitesini tayininin, ayrıca serum Fe, Cu, Zn, Mg , Alp değerlerinin ölçümünün Hodgkin'li hastalarda tedavi ile ilişkisi dikkate alınmaksızın nasıl bir değişme gösterdiğini incelemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Böylece hastalığın aktif dönemlerin ortaya konulup konulmayacağı, klinik takip ve tedavilere yön verilip verilmeyeceği incelenmek istenmiştir.

### **Materyal ve Metod**

Çalışmamıza Ankara Onkoloji Hastanesi'ne gelen 22 hasta ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye-Pediyatri Anabilim Dallarna başvuran Hodgkin tanısı konmuş 9 hasta olmak üzere toplam 31 kişi alındı. Kontrol grubu olarak üniversitemiz tıp fakültesi öğrencileri ve öğretim elemanlarından öz-soygeçmişinde bu hastalık bulunmayan 45 sağlıklı kişi seçildi. Kan örnekleri disposable enjektörle alındı ve serumlar deiyonize tüplere ayrılarak derin soğutucuda -20°C de saklandı.

Hasta ve kontrol gruplarında serum Cp aktivitesi ve tipi (13,19,23) , Cu, Zn, Fe, Mg (15), AIP (4) miktarları tayin edildi. İstatistik analiz t testi ile yapıldı.

Poliakrilamid jel elektroforezi ile belirlediğimiz serum Cp tiplerinin standartları Mohrenweiser H.W (The University of Michigan Medical School) (CpA, CpB, CpC, CpAB, CpAC, CpBC, CpNH) tarafından gönderildi. Cp tiplerinin gen frekansları, belirlenen tip sayılarından hesaplandı (7).

### **Bulgular**

Hodgkin hastalarının 11'i erkek, 20'si kadın olmak üzere toplam 31 kişidir (Tablo I).

Tablo I. Hodgkin hastaları ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Gruplar	E r k e k		K a d ı n	
	n	%	n	%
Hastalar	11	35	20	65
Kontrol	30	67	15	33

Tablo II'de hastaların ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı verilmiştir.

Tablo II. Hodgkin'li hasta ve kontrol gruplarının yaşa göre dağılımı

Yaş Grupları	H a s t a		K o n t r o l	
	n	%	n	%
8 -20	5	16	12	27
21-30	6	20	22	49
31-40	14	45	7	15
41-50	1	3	1	2
51-65	5	16	3	7

Hodgkin hastalarında serum Cu, Mg, Cp değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yükselme göstermiştir (P<.001). Zn ve Fe değerleri düşmüştür (P<.001). Alkalin fosfataz değerlerinde, önemli derecede değişiklik gözlenmemiştir (P>.05) (Tablo III).

Tablo III. Hodgkin hastalarında kontrol grubu serum Cp (unite /1), Cu (% µg), çinko (% µg), demir (% µg), magnezyum (% mg) ve alkalin fosfataz (mÜ/ml) değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu				P
	n	X ± SX	SD	n	X ± SX	SD	t		
Cp	31	872.0 ± 30.5	170.9	45	438.5 ± 16.4	110.0	12.4	<.001	
Cu	31	172.9 ± 5.3	30.2	45	92.6 ± 1.6	19.4	12.8	<.001	
Zn	31	45.0 ± 1.3	7.4	45	75.6 ± 6.5	44.2	4.2	<.001	
Mg	31	3.01 ± 0.1	0.59	45	1.27 ± 0.04	0.26	15.1	<.001	
Fe	31	45.2 ± 2.1	11.8	45	118.4 ± 2.8	19.0	18.1	<.001	
ALP	31	45.5 ± 1.8	10.3	45	50.0 ± 1.7	12.0	1.7	>.05	

Hodgkin hastalarının ve kontrol gruplarının serum serüloplazmintiplerine göre dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Hodgkin hastaları ve kontrol gruplarının serum serüloplazmin tiplerine göre dağılımı

Gruplar	n	CpA	CpAB	CpB	CpAC	CpC	CpBC
Hasta	31	2	16	13	-	-	-
Kontrol	45	2	5	37	1	-	-

İncelediğimiz 31 Hodgkin hastasında belirlediğimiz serum serüloplazmin gen frekanslarının CpA için 0.3226, CpB için 0.6774 olduğu, kontrol grubunun gen frekansları CpA için 0.1111, CpB için 0.8778 ve CpC için 0.0111 bulunmuştur.

### Tartışma

Hodgkin hastalarında yapılan çalışmalarda serum Cp aktivitesi, Cu, Mg düzeyleri artmakta, Zn ve Fe düzeyleri azalmaktadır (2,6,8,10-12, 20,24).

Çavdar ve arkadaşları Türkiye'deki Hodgkin hastalarında yaptıkları çalışmalarda eritrosit ve saçta da Zn değerlerini düşük bulmuşlardır. Tedaviden sonra değerlerde yükselme gözlenmiştir. Tedaviden önce yüksek olan serum Cu değeri tedavi ile (hastalığın duraklama devresinde) kontrol değerlerine düşmüştür (3). Bizim bulgularımızda da hastaların serum Cp, Cu, Mg, Zn ve Fe düzeyleri bu çalışmalarla uyum göstermektedir (Tablo III).

Larsen ve arkadaşları (11) Hodgkin'li hastalarda immünoreaktivitenin düşük olduğu, Cp seviyesinin yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bu hastalarda Cp artışının en muhtemel sebebi tümör varlığına bağlı olarak karaciğerde Cp yapımının artmasıdır. Tümör kendi gelişimi için, özellikle Cu içeren sitokrom C, tirozinaz, monoamin oksidaz, süperoksit dismutaz gibi enzimler kullanır ve bu enzimlerin artan sentezi için Cu'a ihtiyaç duyar. Ayrıca lenfomadaki diğer metabolik ihtiyaçların karşılanması da Cp artışına ait bir başka sebep olabilir. Çünkü Cp katekolaminler, melatonin, serotonin, histamin ve dopamin gibi diaminlerin oksidasyonunda da rol alır. Cp'n oksitleyebileceği Fe miktarı ise azalmaktadır. Bu durum hastalarda, kronik hastalıkla birlikte giden anemiye bağlıdır. Organizmanın bu duruma cevabı Cp miktarını artırarak enzimin daha büyük bir kapasite ile diyetten gelen Fe'i kullanılabilir hale geçirmeye çalışması da olabilir (24).

Bir grup araştırmacı yaptıkları çalışmalarda, Hodgkin hastalarında serum alkalin fosfataz düzeyini yüksek bulmuşlardır (24,6). Bizim çalışmamızda alkalin fosfataz değerleri kontrol grubuna göre, önemli derecede değişme göstermiştir (Tablo II).

Kalıtımsal faktörleri inceleyen RAZIS ve arkadaşları ilk familial Hodgkin vakasına iki kardeşte bildirmişlerdir (16). Protein polimorfizmi incelemelerinde insanlarda serum Cp tiplerinin genlere bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (1,9,18,22).

Hodgkin'li hastaların serum Cp tiplerini incelediğimizde (Tablo IV) gen frekanslarının dağılımlarının CpA için 0.3228; CpB için 0.6774 olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise gen frekansları CpA için 0.1111; CpB için 0.8778; CpC için 0.0111 bulunmuştur. Ayrıca daha önce bölümümüzde Türk toplumunda serüloplasmin polimorfizmi konusunda yapılan çalışmada (21) 1046 kişiden elde edilen sonuçların CpA için 0.097, CpB için 0.877; CpC için 0.026 olduğu da gözönünde bulundurulursa Hodgkin hastalarında CpA tipinin normallere göre, yüksek frekansta bulunduğu gözlenmektedir.

#### Kaynaklar

1. Azzam SA: High incidence of Hodgkin's Disease in children, in Lebanon. *Cancer Res* 26:1202-1203, 1966.
2. Chonara IA, Essex-Cater A, Bailey CC: Relapse of Hodgkin's Disease with anaemia and weight loss. *Acta Ped Scand* 77: 317-319 1988.
3. Çavdar AO, Babacan e, Gözdaşoğlu S, et al: Zinc and anergy in pediatric Hodgkin's Disease in Turkey. *Cancer* 59: 305-309, 1987.
4. Frankel S, Reithman S, Sonnenwirth AC: *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis* (7th ed). The CV Mosby Co, St Louis 1970, pp 112-113.
5. Halazun JF, Korran SE, Lukens JN: Hodgkin's disease in three children from an amish kindred. *Clin and Lab Obser* 80: 289-299, 1972.

6. Hermosa V, Moza E, Baro J et al: Serum ferritin and other biological parameters as indicator of tumor activity in Hodgkin's Disease. *Sangre* 30: 154-158, 1985.
7. Horvath I, Maszaros I: Comparative examination of milk casein polymorphism in native Hungarian and imported cattle breeds. *Act Vet Acad Sci* 21: 221-230, 1971.
8. Hrgovcic M, Tessmer C, Forrest B, et al: Significance of serum copper levels in adult patients with Hodgkin's Diseases. *Cancer* 31: 1337, 1973.
9. Kaplan HS: Hodgkin's Diseases: Biology, treatment, prognosis. *Blood* 57: 813-822, 1981.
10. Kaprivova H, Dienstbier Z, Samal M, et al: Ceruloplasmin in Hodgkin's Disease. *Neoplasma* 29: 333-340, 1982.
11. Larsen B, Thron E; Evaluted serum copper in Hodgkin's Disease inhibitory effect of ceruloplasmin on lymphocyte. *Eur J Cancer* 16: 415-421, 1980.
12. Margerison Ac, Mann JR: Serum copper, serum ceruloplasmin and erythrocyte sedimentation rate measurements in children with Hodgkin's Disease, non-Hodgkin's lymphoma, and nonmalignant lymphadenopathy. *Cancer* 55: 1501-1506, 1985.
13. Michael LM, Bowman H: Demonstration of ceruloplazmin variants in human serum by acrylamide electrophoresis. *Biol Med* 27: 769-772, 1969.
14. Order S, Heltnen S: Pathogenesis of Hodgkin's Disease. *Lancet* II:571--573, 1972.
15. Price WJ: *Analytical atomic absorption spectrometry* Heyden and Son LTD, London 1974, pp 164-169.
16. Raziz D, Henry M, Diamond M: Familial Hodgkin's Disease it's significance aand implication. *Cancer* I:933- 971, 1959.
17. Saode A: Hodgkin's Disease. *Oncol Med* 4: 157-158, 1957.
18. Shokier MHK, Shreffler DC: Two new ceruloplasmin variants in Negroes-Data on three population. *Biochem Genet* 4:517-528, 1970.
19. Sunderman WF, Nomoto S: Measurement of human serum ceruloplasmin p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem* 16: 903-910, 1970.
20. Tekinalp G, Çevik N, Büyükpamukçu M: Hodgkin lenfomalı vakalarda serum ve doku çinko düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 28: 275-281 1985.
21. Üstdal M, Mehmet N: Türk Toplumunda Serüloplazmin oksidaz aktivitesi ve serüloplazmin polimorfizmi. *Doğa* (Baskıda)

Hodgkin'de serum serüloplasmin : PAŞAOĞLU, Hatice ve ark.

22. Weishenth H, Docker RS: Identification of several electrophoretic variants of human ceruloplasmin including ceruloplasmin Michigan new polymorphism. *Hum Hered* 32: 369-373, 1983.
23. Weitkamp IR: Evidence for linkage between the loci for transferrin and ceruloplasmin in men. *Hum Genet* 47: 293-297, 1983.
24. Wolf PL, Ray G, Kaplan H: Evaluation ceruloplasmin and related tests in Hodgkin's Disease. *Clin Biochem* 12: 202-294, 1979.