TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARINDA SERUM SELENYUM DÜZEYİNİN ETYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMİ VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Muazzez Deniz SUCUOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ

ANKARA
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARINDA SERUM SELENYUM DÜZEYİNİN ETYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMİ VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Muazzez Deniz SUCUOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ

Bu çalışma Türkiye Bilimler Akademisi tarafından desteklenmiştir.

ANKARA
2010

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Çocukluk Çağı Lenfomalarında Serum Selenyum Düzeyinin Etyolojik Açıdan Önemi ve Prognoz Üzerindeki Etkileri "

başlıklı Dr. Muazzez Deniz Sucuoğlu'na ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/12/2010

Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Gülsan YAVUZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Nurdan TAÇYILDIZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden eğitimimin son gününe kadar iyi bir çocuk hekimi olabilmem için bilgilerini ve emeklerini esirgemeyen değerli hocalarıma,

Eğitim aldığım sürede ve tez çalışmamı yaparken bilgi, emek ve deneyimlerini her zaman paylaşan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ' a

Tez çalışmam sırasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ayhan ÇAVDAR' a

Tez çalışmam için gerekli olan hasta verilerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ulya ERTEM ve Uzm. Dr. Sonay ÖZDEMİR' e

Tez çalışmam için gerekli olan sağlıklı çocukların bilgilerinin toplanmasında emeklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Emine SUSKAN ve Acil Servis ekibine,

Tez çalışmam için gerekli olan kan örneklerinin laboratuar ortamında çalışılmasını sağlayan Sayın Prof. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI ve laboratuvar ekibine, Sayın Prof. Dr. Güzin ÖZELÇİ KAVAS ve laboratuvar ekibine,

Tez çalışmamın sonuçlarının yorumlanmasında kullandığım istatistiksel verilerin oluşmasında emekleri geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Kenan KÖSE ve Dr. Zeynep BIYIKLI'ya,

Uzmanlık eğitimimi birlikte geçirdiğim uzman ve asistan arkadaşlarıma, ayrıca hayatımın birçok anını paylaştığım can dostlarım Dr. Özlem KARA ve Dr. Beril ALTAŞ'a,

Beni bugünlere getiren canım anneme ve babama,

Her zaman yanımda olan kardeşlerim Duygu ve Direm' e,

Anlayışını, desteğini, sevgisini esirgemeyen can yoldaşım eşim M.Eren SUCUOĞLU' na

Sonsuz TEŞEKKÜRLER

Dr. M. Deniz SUCUOĞLU

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

TABLOLAR DİZİNİ viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. HODGKİN LENFOMA 6

2.1.1. Hodgkin Lenfomanın Tarihçesi 6

2.1.2. Hodgkin Lenfoma' da Histopatoloji ve Sınıflama 7

2.1.3. Hodgkin Lenfoma' da Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler 11

2.1.4. Hodgkin Lenfomanın Klinik Bulguları ve Laboratuvar Özellikleri 14

2.1.5. Hodgkin Lenfomanın Tanısı ve Evrelendirilmesi 19

2.1.6. Hodgkin Lenfomanın Tedavisi 22

2.2. HODGKİN DIŞI LENFOMA 25

2.2.1. Hodgkin Dışı Lenfomanın Tarihçesi 25

2.2.2. Hodgkin Dışı Lenfomada Histopatoloji ve Sınıflama 26

2.2.3. Hodgkin Dışı Lenfomada Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler 31

2.2.4. Hodgkin Dışı Lenfomanın Kliniği ve Laboratuvar Özellikleri....33
2.2.5. Hodgkin Dışı Lenfomanın Tanısı ve Evrelendirilmesi....36
2.2.6. Hodgkin Dışı Lenfomanın Tedavisi....38
2.3. SELENYUM....41
2.3.1. Selenyumun Emilimi ve Atılımı....42
2.3.2. Selenyum İhtiyaç Düzeyleri....44
2.3.3. Selenyum Eksikliği....45
2.3.4. Selenoproteinler....47
2.3.5. Selenyum ve Kanser....51
3. HASTALAR VE YÖNTEM....54
3.1. HASTALAR....54
3.2. YÖNTEM....55
3.2.1. Kan örneklerinin Toplanması ve Yöntem....55
3.2.2. İstatistiksel Analiz....56
4. BULGULAR....57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ....74
6. ÖZET....82
7. SUMMARY....84
8. KAYNAKLAR....86
9. EKLER....101

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABHL	: Anaplastik büyük hücreli lenfoma
ABVD	: Doksorubisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
BL	: Burkitt lenfoma
CD	: Cluster of Differantiation
COPP	: Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBNA-1	: Epstein Barr Nükleer Antijen-1
EBV	: Epstein-Barr virüs
FDG–PET	: Florodeoksiglukoz–Pozitron Emisyon Tomografisi
GPx	: Glutatyon peroksidazın
HL	: Hodgkin lenfoma
HDL	: Hodgkin dışı lenfoma
HIV	: Human Immundefiency Virüs
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Kuruluşu
IL	: Interleukine
IWF	: International Working Formulation
KD	: Keshan hastalığı
KHL	: Klasik Hodgkin Lenfoma
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
LBL	: Lenfoblastik lenfoma
LD	: Lenfositten Yoksun (Lymphocyte Depleted-LD)
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LMP1	: Latent Membran Protein 1
LMP2A	: Latent Membran Protein 2A

LP	: Lenfosit baskın (Lymphcyte predominant)
LR	: Lenfositten Zengin (Lymphocyte Rich-LR)
MC	: Karışık Hücreli (Mixed Cellularity-MC)
MM	: Multipl myeloma
MOPP	: Mekloretamin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
NS	: Nodüler Sklerozan (Nodular Sclerozis-NS)
OSD	: Ortalama selenyum değeri
POG	: Çocuk Onkoloji Grubu
RDA	: Recommended Dietary Allowance
REAL	: Revised Europan-American Lenfoma
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RS	: Reed Sternberg
s-AML	: İkincil akut miyeloid lösemi
TdT	: Terminal deoksiribonükleotid transferaz
TNF	: Tumor nekrozis faktör
TPHD	: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Reed-Sternberg hücresi.....7

Şekil 2.2. Selenyum metabolizması.....43

Şekil 3.1. Atomik absorpsiyon spektrofotometre 56

Şekil 4.1. HDL, HL ve kontrol grubunun selenyum düzeyleri.....62

Şekil 4.2. B Semptomlu hastalarda selenyum düzeyi.....72

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Çocukluk çağı lösemi dışı kanserlerin tümör tiplerine göre dağılımı (TPOG 2002) 4

Tablo 2.2. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları, 2005 5

Tablo 2.3. Rye sınıflaması 8

Tablo 2.4. WHO sınıflaması 8

Tablo 2.5. HL' de immünhistokimyasal bulgular 9

Tablo 2.6. HL' de immün durum 18

Tablo 2.7. HL' de klinik ve patolojik özelliklerin tümör hücrelerinden salınan sitokinlerle ilişkisi 19

Tablo 2.8. Klinik evrelerin saptanmasında yapılması gereken incelemeler 20

Tablo 2.9. HL'da Ann Arbor sınıflamasında Costwold Modifikastonu 22

Tablo 2.10. Hodgkin Dışı Lenfomada Working Formulation 27

Tablo 2.11. Hodgkin Dışı Lenfomada WHO/REAL Sınıflandırılması 28

Tablo 2.12. HDL'li hastanın değerlendirilmesi 36

Tablo 2.13. St. Jude evreleme sistemi 37

Tablo 2.14. Tümör lizis sendromuna yaklaşım 39

Tablo 2.15. HDL' de prognostik faktörler 40

Tablo 2.16. Selenyum için RDA değerleri (Recommended Dietary Allowance) 45

Tablo 2.17a. Selenoproteinler-Glutatyon Peroksidaz (GPx) grubu 48

Tablo 2.17b. Selenoproteinler-Tiyoredoksin Redüktaz (TrxR) grubu 49

Tablo 2.17c. Selenoproteinler- İyodotironin Deiyodinaz grubu 49

Tablo 2.17d. Selenoproteinler-Diğerleri 50

Tablo 4.1. Gruplar arası cinsiyet dağılımının karşılaştırılması 57

Tablo 4.2. Grupların yaş ortalamalarının karşılaştırılması 57

Tablo 4.3. Hastalarımızın yerleşim yerine göre dağılımı 58

Tablo 4.4. Kontrol grubunda cinsiyet ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 58

Tablo 4.5. Kontrol grubunda yaş ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 59

Tablo 4.6. HDL grubunda beyaz küre, hemoglobin, trombosit, ESR ve LDH değerleri 59

Tablo 4.7. HL grubunda beyaz küre, hemoglobin, trombosit, ESR ve LDH değerleri 60

Tablo 4.8. Sağlıklı çocukların, HDL ve HL gruplarının selenyum düzeylerinin karşılaştırılması 61

Tablo 4.9. HDL'li hastaların özellikleri 64

Tablo 4.10. HDL grubunda yaş ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 65

Tablo 4.11. HDL grubunda cinsiyet ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 65

Tablo 4.12. HDL grubunda histolojik alt tipler ile kontrol grubunun selenyum düzeylerinin karşılaştırılması 66

Tablo 4.13. HDL grubunda evre ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 67

Tablo 4.14. HDL grubunda tedavi ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 67

Tablo 4.15. HL'li hastaların özellikleri 68

Tablo 4.16. HL grubunda cinsiyet ile Se düzeyinin karşılaştırılması 69

Tablo 4.17. HL grubunda histolojik alt tipler ile kontrol grubu selenyum düzeylerinin karşılaştırılması 70

Tablo 4.18. HL grubunda evre ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 71

Tablo 4.19. HL grubunda B semptomu ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 71

Tablo 4.20. HL grubunda tedavi ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması 73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde malign lenfomalar (Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma), çocukluk çağı maligniteleri arasında lösemi ve beyin tümörlerinden sonra 3. sırayı alır (1). Ülkemizde ise lenfomalar, lösemilerden sonra 2. sırada yer almaktadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu 2002 yılı ulusal çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre ülkemizde solid tümörler içinde %26.8 oranı ile lenfomalar ilk sırayı almaktadır.

Hodgkin lenfoma (HL) etyolojisinde enfeksiyöz nedenler, immün faktörler ve genetik yatkınlık yer almaktadır. Hodgkin dışı lenfoma (HDL)' nin etyolojisi ise bilinmemektedir. HDL, HL tedavisinin bir komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, kalıtsal ya da kazanılmış immün yetmezlik, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, diğer bazı çevresel faktörler veya Epstein-Barr virüs (EBV) ile de ilişkili olabilir (2, 3, 4, 5).

Selenyum, doğada yaygın bulunan, insan ve hayvan organizması için esansiyel olan bir esansiyel elementtir (6). Selenyum, biyolojik işlevlerini düşük moleküllü selenyum bileşikleri ve selenyum içeren proteinler aracılığıyla gösterir. En önemlileri glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz ve iyodotironin deiyodinazdır. Selenyum ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmaların sonuçları, uzun yıllar karsinojenik bir madde olarak değerlendirilmesine yol açmış, kansere karşı koruyucu etkisi ise ilk olarak 1969'da rapor edilmiştir. 1975 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Kuruluşu (IARC), selenyum ile ilgili karsinojenite riskine ilişkin verileri değerlendirmiş ve mevcut verilerin selenyumun insanda karsinojenik olduğu görüşünü desteklemediği sonucuna varmıştır (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar ise selenyumun yüksek dozlarının kansere karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve epidemiyolojik çalışmalar, selenyum düzeyleri ile kanser oluşma riski arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Selenyumdan fakir diyetle beslenenlerde başta prostat kanseri olmak üzere

mesane, beyin, özefagus, akciğer, baş-boyun, yumurtalık, pankreas, tiroid, mide, deri ve kolon kanserleri gibi birçok kanser türü arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (8-20).

Selenyum ve çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır (21-25). Örneğin Wasowicz ve ark.'nın çalışmasında 6 ay-7 yaş arası kanserli çocuklar ile 128 sağlıklı çocuğun serum selenyum düzeylerine bakılmış ve kanserli grubun serum selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (25). Yine Gromadzinska ve arkadaşlarının çalışmasında tam kan ve plazma selenyum düzeyleri 6 ay-15 yaş arası 23 nöroblastom ve 32 nefroblastomlu hastada bakılmıştır ve hastaların selenyum düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (24). Özgen ve ark. yaptığı bir çalışmada 30 lenfoid maligniteli çocuk (17 ALL, 9 HDL ve 4 HL) ve 25 sağlıklı çocukta saç selenyum düzeyleri çalışılmıştır. Bu çalışmada hem lösemi ve hem de lenfomalı hastaların saç selenyum düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (26). Biz de çalışmamızda:

1. HL ve HDL'li hastaların başvuru sırasında serum selenyum düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında düşük olup olmadığını araştırmayı planladık. Böylece etyolojik ajan olarak selenyum eksikliğinin rol alıp almadığını değerlendirmek mümkün olacaktır.
2. Hastalığın prognostik kriterleri ile de selenyum düzeyi arasında olası bir ilişkiyi değerlendirmek üzere de yaş, cinsiyet, B semptomları, beyaz küre, hemoglobin, trombosit, sedimentasyon, laktat dehidrogenaz (LDH), histopatolojik alt grup, evre ile de korelasyon gösterip göstermediğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Gelişmiş ülkelerde malign lenfomalar (Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma), çocukluk çağı maligniteleri arasında lösemi ve beyin tümörlerinden sonra 3. sırayı alır (1). Bizim ülkemizde ise lenfomalar, lösemilerden sonra 2. sırada yer almaktadır. 15 yaş altı çocuklarda tüm kanserlerin %10-12' sini, 20 yaş altı adolesanlarda ise %15' ini oluşturur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) 2002 yılı ulusal çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre ülkemizde solid tümörler içinde %26.8 oranı ile lenfomalar ilk sırayı almaktadır (Tablo 2.1). TPOG ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği 2005 yılı ulusal çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre tüm tümör tipleri içerisinde %16.7 ile lösemilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Tablo 2.2). Lenfomalar, immün sistemin hücre ve organlarını etkileyen bir grup malignitedir. Lenfoid hücreler bir çok organda bulunur; lenf nodu, kemik iliği, kan, barsak, karaciğer gibi. Malign lenfomaları anlamak için normal immün sistemin ve lenfosit gelişiminin iyi bilinmesi gerekir.

Normal lenfoid sistem, fonksiyonel olarak bölümlere ayrılır (27). Kemik iliği kök hücreleri ve lenfoid öncüller, lenfositlerin tüm alt grupları için öncül hücreleri meydana getirir. Merkezi lenfoid organlar da, bu immatür lenfositlerin fonksiyonel, immünkomponent T ve B hücrelerine dönüşmelerinden sorumludur. Lenfoid farklılaşmada rol alan hücreler kemik iliğinde multipotent kök hücreden köken alır. T hücreleri timusta ileri evrelere farklılaşır, B hücreleri ise olgunlaşmalarına kemik iliğinde devam eder. İmmünglobulin ve T hücre reseptör genleri kullanılarak geliştirilen mekanizmalar, öncül T ve B hücre maturasyonunda temel biyolojik proseslerdir. Yüzey reseptörlerinin ekspresyonu ile lenfoid hücreler antijene yanıt vermeye hazır hale gelir. Periferik lenfoid sistem (dalak, lenf nodu, barsak ve solunum yollarındaki lenfoid dokular ve deri), merkezi lenfoid organlarda programlanmış olan lenfosit topluluğunu içerir ve antijenik uyarı sonrası immün yanıt oluşturmaya hazırdır. Malign dönüşüm herhangi bir morfolojik ve fonksiyonel olarak bağışıklık sistemindeki lenfoid hücre

popülasyonundan ve merkezi-periferik lenfoid organlardan kaynaklanır. Çocukluk çağında malign lenfomaların %80' i B hücre kaynaklıdır (28).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı lösemi dışı kanserlerin tümör tiplerine göre dağılımı (TPOG 2002)

Tümör tipi	Erkek/Kız	Sayı	%
Lenfoma	195/92	287	26.80
HDL	124/57	181	16.90
Hodgkin	71/35	106	9.90
Histiyositozis	1/0	1	0.10
MSS tümörleri	134/93	227	21.10
Sempatik sinir sistemi tümörleri	49/52	101	9.40
Yumuşak doku tümörleri	46/35	81	7.50
Böbrek tümörleri	35/41	76	7.10
Osteosarkom	37/23	60	5.60
Ewing tümörü	27/18	45	4.20
Kondrosarkom	1/0	1	0.10
Retinoblastom	18/31	49	4.60
Germ hücreli tümörler	34/31	65	6.10
Karaciğer	18/5	23	2.10
Karsinoma/Diğer	29/28	57	5.30
Toplam	624/449	1073	100.00

Tablo 2.2. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları, 2005

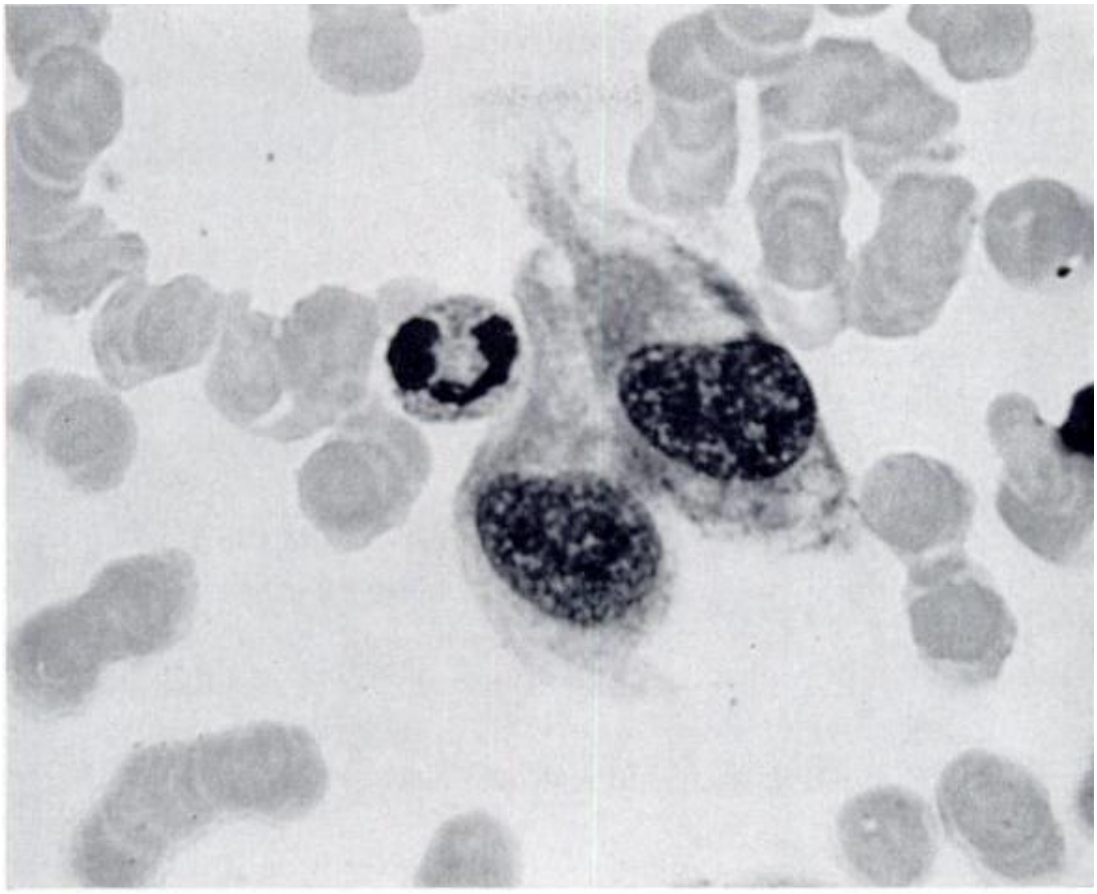
Tümör tipi	Sayı	%
Lösemi	391	27.2
Lenfoma/RES	240	16.7
MSS tümörleri/intrakranial/intraspinal	166	11.6
Sempatik sistem	152	10.6
Retinoblastom	40	2.8
Böbrek tümörleri	77	5.4
Karaciğer	13	0.9
Malign kemik tümörleri	74	5.2
Yumuşak doku sarkomları	111	7.7
Germ hücreli/trofoblastk/diğer gonadal	67	4.7
Karsinoma/Diğer malign epitelyal	68	4.7
Diğer/non-spesifie malign LCH	7	0.5
Toplam	1435	100.0

Son 20 yılda, histopatoloji, immünoloji, sitogenetik ve moleküler biyolojideki ilerlemeler nedeniyle, çocukluk çağı lenfomalarındaki bilgimizde artmıştır. Ayrıca çocukluk çağı lenfomalarının tedavisi de dramatik olarak gelişmiştir ve çoğu hastada tamamen kür sağlanabilir hale gelmiştir. Çocukluk çağı lenfomaları, biyolojik davranışları ve tedavileri birbirinden farklı Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) olmak üzere 2 gruba ayrılır.

2.1. HODGKİN LENFOMA

2.1.1. Hodgkin Lenfomanın Tarihçesi

Hodgkin hastalığı, ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından, lenf bezleri ve dalağın büyümesiyle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmış ve 1865 yılında Sir Samuel Wilks tarafından isimlendirilmiştir (29, 30). 1898 yılında Sternberg ve 1902 yılında da Reed tarafından hastalığa özgü binükleer veya multinükleer dev hücreler tanımlanmıştır (31, 32) (Şekil 2.1). Hastalığın malign kaynaklı olması da Seif ve Spriggs tarafından sitogenetik analiz ile malign hücrelerin klonal orjininin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (33). Son 20 yıldaki biyolojik ve klinik çalışmalar ile hastalığın daha iyi anlaşılması sağlanmıştır. Çoğu vakada malign hücreler B lenfosit kaynaklıdır (34). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Hematolojik ve Lenfoid Doku Tümör Sınıflaması hastalığı Hodgkin Lenfoma (HL) olarak değiştirmiştir (35). Ayrıcı HL' nin klinik ve biyolojik özellik olarak Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL) ve Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL) olmak üzere 2 farklı hastalıktan oluştuğu gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Reed-Sternberg Hücresi Periferik yaymada X1225 büyütme. Ludman H, Spear PW. Reed-ternberg cells in the peripheral blood: report case of Hodgkin' s Disease. Blood. 1957;12:189-192

2.1.2. Hodgkin Lenfoma' da Histopatoloji ve Sınıflama

1966 yılında yapılan Hodgkin hastalığının Lukes-Butler sınıflamasının Rye modifikasyonu, tanı ve sınıflandırma için tüm dünyada 25 yıldır kabul görmüştü (36). Hodgkin hastalığını 4 sınıfa ayırmıştı: lenfositten zengin, nodüler sklerozan, karışık hücreli ve lenfositten fakir (Tablo 2.3). 1994 yılında Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu sınıflamayı, biyolojik, klinik, immünfenotipik özelliklere göre REAL sınıflaması olarak yenilemişlerdir (37). Ardından tüm bu yenilikler WHO sınıflamasında toplanmıştır (35). Bu sınıflama Hodgkin hastalığını lenfoma olarak kabul eder ve biyolojik, histolojik ve klinik özellikleriyle birbirinden farklı KHL ve NLPHL olmak üzere 2' ye ayrırır (Tablo 2.4).

Tablo 2.3. Rye sınıflaması

1. Lenfositten zengin (Lymphocyte Rich-LR)
2. Nodüler sklerozan (Nodular Sclerozis-NS)
3. Karışık hücreli (Mixed Cellularity-MC)
4. Lenfositten fakir (Lymphocyte Depleted-LD)

Tablo 2.4. WHO sınıflaması

1. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)
a) Lenfositten zengin (Lymphocyte Rich-LR)
b) Nodüler sklerozan (Nodular Sclerozis-NS)
c) Karışık hücreli (Mixed Cellularity-MC)
d) Lenfositten fakir (Lymphocyte Depleted-LD)
2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

2.1.2.1. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)

KHL, küçük lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, histiyositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen fibrillerinden oluşan karışık bir zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri ile multinükleer Reed Sternberg (RS) hücrelerini içeren bir monoklonal lenfoid neoplazidir (35). Reed-Sternberg hücreleri, büyük, bazofilik stoplazmalı, en az iki nükleer lobdan oluşan ve eozinofilik nükleolus içeren hücrelerdir (Şekil 2.1). Mononükleer varyantları Hodgkin hücreleri olarak tanımlanır ve daha büyük bazofilik sitoplazma içerir. Olguların %98'inden fazla Reed-Stenberg hücreleri B hücreleridir (34). Çok az vakada ise T hücre kökenlidir (38). KHL'de RS hücreleri değişen oranlarda B hücre antijenlerinden olan CD20 (Cluster of Differantiation) ve CD79a antijenlerini taşırken, vakaların %90'nında B hücre spesifik aktivatör proteini (BSAP, PAX5 gen ürünü) eksprese edilir (39, 40). RS hücreleri hemen her zaman CD30 antijeni pozitifdir ve genellikle CD15 antijenini eksprese ederler (41). (Tablo 2.5)

Tablo 2.5. HL' de immünhistokimyasal bulgular

Marker	KHL	NLPHL
CD30	+	-
CD15	±	-
CD45	-	+
CD20	±	+
CD79a	±	+
BSAP	±	+
EBV	±	-

*BSAP; B hücre spesifik aktivatör proteini, EBV; Epstein-Barr virüs

Reaktif infiltrasyon yapan hücrelerin özellikleri ve Reed-Stenberg hücresinin morfolojisi temel alınarak KHL, WHO evrelemesine göre 4 alt gruba ayrılır: Lenfositten zengin, lenfositten fakir, karışık hücreli, nodüler sklerozan. Reed-Stenberg hücresinin immünfenotipik ve genetik özellikleri tüm histolojik alt tiplerde aynıdır ancak alt tiplerin klinik özellikleri ve EBV ile ilişkileri farklıdır (35, 39).

Lenfositten Zengin Tip (Lymphocyte Rich-LR): Tüm olguların yaklaşık %6'sını oluşturur. Diffüz bazen nodüler, matür lenfosit ve değişken sayıda benign histiyosit infitrasyonu ile karekterizedir. Bu tipte RS Hücrelerini bulmak son derece güçtür. Eozinofiller, nötrofiller ve plazma hücreleri gibi diğer hücreler çok az sayıdadır veya yoktur. Nekroz ve fibrozis bulguları yok denecek kadar azdır. Hastaların çoğu 35 yaşın altında ve erkektir. Hastalık sınırlıdır ve prognozu çok iyidir.

Lenfositten Yoksun Tip (Lymphocyte Depleted-LD): Az görülen bir tiptir. Lenfositler az sayıdadır. RS hücreleri ve RS hücrelerinin pleomorfik varyantları göreceli olarak çoktur. Diffüz fibrozis ve retiküler varyantlar olmak üzere iki morfolojik formu vardır. Diffuz fibrozis formunda lenf nodu

hiposelülerdir. Pleomorfik histiyositler, az sayıda tipik ve atipik RS hücreleri ve az sayıda lenfositler fibriller materyal içinde dağılmıştır. Retiküler varyant tipi daha selülerdir ve RS hücrelerine benzeyen çok anaplastik, büyük, pleomorfik hücrelerden oluşmuştur. Periferal T hücreli lenfoma ve anaplastik dev hücreli lenfomadan ayırt etmek zordur. Olguların çoğu ileri yaş erkeklerdir ve sistemik bulgularla birlikte yaygın hastalık vardır. HL'nin agresif formudur.

Karışık Hücreli Tip (Mixed Cellularity-MC): Lenfositten zengin tip ile Lenfositten yoksun tip arasında olan intermediyer tiptir. Tipik RS hücreleri çok sayıdadır ama lenfositler LR tipe göre daha azdır. Lenf nodu çoğu kez diffüz tutulmuştur. Eozinofilleri, plazma hücrelerini ve benign histiyositleri içeren heterojen hücresel bir infitrasyon vardır. Küçük nekroz ve fibrozis alanları bulunabilir. MC tip KHL erkeklerde fazladır, bütün klinik evrelerle birlikte görülebilirse de, hastalık olguların çoğunda yaygındır ve sık olarak sistemik bulgularla birliktedir.

Nodüler Sklerozan Tip (Nodular Sclerozis-NS): Gelişmiş ülkelerde en fazla görülen tiptir. Klinik ve histolojik olarak diğer üç formdan farklıdır. Morfolojik olarak iki özellikle karakterizedir. Birincisi, RS hücrelerinin özel bir varyantı olan laküner hücrelerin bulunması; ikincisi dokuyu nodüllere bölen kollojen bantların saptanmasıdır. Fibrozis çok veya az olabilir. Selüler infiltrasyonda farklı oranlarda lenfositler, eozinofiller ve laküner hücreler vardır. Klasik RS hücreleri nadirdir. Kadınlarda en sık görülen tiptir. Aşağı servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodlarının tutulması belirgin özelliklerdendir. Olguların çoğu adolesan veya genç erişkindir (42).

2.1.2.2. Nodüler, Lenfositten Baskın Hodgkin Lenfoma (Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma-NLPHL)

NLPHL, monoklonal B hücreli neoplazidir (39, 43). Tüm HL'lerin %10'unu kapsar. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte çocuklara oranla

erişkinlerde ve erkeklerde daha sıktır. Hastalar lokalize, persistan lenf nodu büyümesi ile başvururlar. Diğer tiplere kıyasla oldukça iyi bir prognoza sahiptir ve geç relapslara daha sık rastlanır. Bu olgularda B hücreli lenfomaya dönüşüm veya B hücreli lenfoma ile birliktelik dikkat çekicidir. Diffüz alanların da bulunabileceği nodüler paterne sahiptir. Nadiren saf diffüz paternin bulunduğu olgular vardır. Neoplastik hücreler lenfosit predominant (LP) ya da "popcorn" hücreleri olarak adlandırılan B lenfosit kökenli hücrelerdir. Klasik RS hücreleri yoktur. Zeminde küçük lenfositler hakimdir, epiteloid histiyosit kümeleri bulunabilir. Neoplastik hücreler immünfenotipik olarak CD19, CD45, CD20, CD22, CD79a pozitif olup CD30, CD15 negatiftir (Tablo 2.5). B lenfosit fenotipindeki atipik LP hücreleri çevresinde rozet oluşturacak şekilde Pan-T antijenleri (CD3, CD43, CD45RO) ve daha az oranda CD 57(+) reaktif T lenfositlerin bulunuşu tipiktir. Latent EBV enfeksiyonu LP hücrelerinde hemen hiç görülmez, fakat zemin popülasyonundaki lenfositlerde bulunabilir. EBV'nin transformasyonda rolü yoktur.

2.1.3. Hodgkin Lenfoma' da Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler

HL da, farklı coğrafik ve sosyoekonomik koşullar için farklı insidanslar tanımlanmıştır. Kanser insidans çalışmalarında Avrupa, Amerika, İspanyol ve Avusturalya populasyonunda HL, 15-34 yaş arası ve 60 yaş sonrası olmak üzere bimodal dağılım gösterir. Asya populasyonunda ise insidans daha küçük yaşlara kaymıştır ve yaşla birlikte artış gösterir (44, 45). 0-14 yaş arası çocuklarda en yüksek insidans 1.46/100.000/yıl ile Doğu Avrupa' ya aittir. Çocukluk çağı ve adolesanda HL' ya yönelik son yapılan bir insidans çalışmasında, yaşa bağlı 4 farklı insidans belirlenmiştir: (1) Birleşik Devletler ve Ortadoğu Avrupa' da düşük çocukluk çağı ve yüksek genç erişkin oranları; (2) Doğu Avrupa ülkelerinde yüksek çocukluk çağı oranları; (3) Latin Amerika ülkelerinde, gelişmiş ülkelerle benzer oranlar; (4) Asya' da düşük HL oranı (46). Tüm bölgelerde 3 yaşın altında HL nadir olarak görülmektedir.

Hastaların ikiz teklerinde ve birinci derece akrabalarda HL insidansı artmıştır (47). Hodgkin Lenfomanın çocukluk çağı formu erkeklerde kızlardan 3 kat fazla görülürken, erişkin formunda kadın erkek oranı eşitlenmiştir (48).

Hastalık insidansı 10 yaş altında düşüktür ve erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür. 10 yaş sonrasında insidans artar ve kız-erkek oranı eşitlenir. 10 yaş altı pediatrik populasyonda karışık hücreli alt tipi sık görülürken, adolesan grupta ise nodüler sklerozan tip sık görülür (49). Nodüler sklerozan tipte kız-erkek oranı hemen her zaman eşittir (50).

Kliniğimizden, Çavdar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 15 yaş altı 51 HL' li hasta, klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Çoğu hastanın düşük sosyoekonomik düzeyde olduğu saptanmıştır. Hastalar en sık servikal lenf nodu büyüklüğü ile başvurmuş, 18 hastada ise karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanmıştır. Erkeklerde 3 kat fazla saptanmış ve hastaların çoğunun hayatların ilk dekadında olduğu görülmüştür. Kırk hasta histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve %67,5 karışık hücreli tip bulunmuştur (51). Bu sonuçlar, gelişmekte olan ülkelerde MC tipin daha baskın olduğunu doğrulamaktadır. Bu çalışmanın ardından yapılan diğer bir çalışmada, 175 HL' li hasta epidemiyolojik, klinik ve histolojik olarak incelenmiştir (52). Hastaların çoğunluğu (%75,2) hayatlarının ilk dekadında bulunmuştur. Bir önceki çalışmaya benzer şekilde erkek/kız oranı 3.1/1, en sık klinik bulgu servikal lenfadenopati (%94,4) bulunmuştur. Hastaların çoğunluğu (%65,3) ileri evrede, en sık histolojik alt tip ise %60.6 ile MC tip bulunmuştur.

HL'nin etyolojisi bilinmemektedir. Ancak etyolojisinde rol alan risk faktörleri immün yetmezlikler, enfeksiyöz faktörler ve genetik yatkınlık olarak 3 alt grupta toplanabilir (44).

Enfeksiyöz Faktörler: Epstein Barr Virüs (EBV)'nin HL ile birlikteliği birçok epidemiyolojik ve serolojik çalışmalarla gösterilmiştir (47). 1966 yılında MacMahon (53), HL' nin enfeksiyöz nedenini ortaya atmıştır. 1974 yılında Rosdal ve ark. (54) enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olanlarda HL riskinin artmış olduğunu göstermiştir. Bu tarihten sonra EBV' nin, HL patogenezinde

rol aldığını gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Weiss ve ark. tarafından (55-58) HL' de monoklonal olan RS hücrelerinde, malign dönüşüm öncesinde enfekte olduğunu gösteren, EBV viral genomu gösterilmiştir. EBV ile ilişkili HL sıklığı yaş, cinsiyet, histolojik tip, etnik köken ve sosyoekonomik durum ile bağlantılıdır. Yapılan bir çalışma sonucunda, 15 yaş altı çocuklarda ve 50 yaş üstündeki erişkinlerde EBV ile ilişkili HL sıklığı artmış bulunmuştur (47). EBV ile enfekte RS hücreleri ve varyantları Latent Membran Protein 1 (LMP1), Latent Membran Protein 2A (LMP2A), Epstein Barr Nükleer Antijen-1 (EBNA-1) salgılarlar (59). LMP1, bcl 2 (apoptozisi inhibe eden gen) ekspresyonunu arttırarak B hücrelerini apopitotik hücre ölümünden korumaktadır. Bu da HL'nin bazı alt gruplarında EBV'nin rolünü düşündürmektedir (42). EBV'nin LMP1 ekspresyonu histolojik alt tiplere göre değişmektedir: Human Immundefiency Virüs (HIV) ile ilişkili lenfositten fakir tipte %100, karışık hücreli tipte %75, lenfositten zengin tipte %40-45, nodüler sklerozan tipte %10-40 oranında pozitif bulunmuştur (60, 61). Çavdar ve arkadaşlarının çalışmasında EBV enfeksiyonu, hasta grubunda (%94) kontrol grubuna (%77.7) göre anlamlı yüksek bulunmuştur (52). EBV-LMP-1 ise 19 HL hastasının 14'ünün RS hücresinde (%73.6) pozitif saptanmıştır. Sonuç olarak; 175 hasta gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü üzere tip 1 paterni göstermiştir, EBV ile ilişki serolojik ve immünsitokimyasal olarak gösterilmiş ve gelişmekte olan ülkelerde pediatrik HL ile EBV ilişkisine ek literatür olarak eklenmiştir.

İmmünite: Hodgkin Lenfoma'lı hastalarda yüksek oranda immünolojik bozukluklar görülmektedir. Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. Primer immün yetmezlik sendromları dışında, immünosupresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda ve AIDS dahil çeşitli kazanılmış immün yetmezliği olan bireylerde HL' yi de içeren çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda saptanmıştır (42). HL'de bazı karakteristik klinik bulgular kanser hücrelerinin salgıladıkları sitokinler ve hematopoetik büyüme faktörleri ile açıklanır. Bu faktörler sistemik B semptomlarından, eozinofili, immün yetmezlik, trombositoz ve

fibrozisten sorumludur. Eozinofili IL-5 seviyesi ile, fibrozis TNF-alfa ile, sistemik semptomlar IL-6 seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.

Genetik Yatkınlık: HL'nin birden fazla aile bireyinde görülmesi genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmüştür. Ailesel birikim ilk olarak 1959 yılında Razis ve ark. tarafından tanımlanmıştır (62). Birden fazla çocuğunda HL saptanan ailelerde İnsan Lökosit Antijen (HLA) grubundan A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü bildirilmiştir (63). Ayrıca monozigotik ikizlerde HL insidansının dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (42).

HL' de immun durum ile ilgili kliniğimizden yapılan Çavdar ve arkadaşlarının çalışmasında, anerjik hastaların düşük serum çinko seviyesine sahip olduğu ve mitojenlere azalmış yanıt ortaya koydukları saptanmıştır. HL'de bozulmuş olan hücre aracılı bağışıklığa, çinko eksikliğinin de katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür (64).

2.1.4. Hodgkin Lenfomanın Klinik Bulguları ve Laboratuvar Özellikleri

Hodgkin Lenfoma'lı hastaların yaklaşık %90'ınında görülen ilk bulgu lenf bezlerinin büyümesidir (65). Tutulan lenf nodu lastik kıvamında elastik ve ağrısızdır. Ender olarak ağrıda görülebilir. Lenfadenopatilerin, en sık görüldüğü yer %80 oranında servikal bölgedir. Servikal bölgenin tutulumu tek veya iki taraflı olabilir. İlk gelişte mediastinal bölgenin de tutulumu %60 oranında eşlik edebilir. Ayrıca aksiller bölge, inguinal bölge ve retroperitoneal bölge de tutulabilir (47). Bir lenf nodu veya nodal kitlenin ≥ 10 cm olmasına bulky hastalık denir (47). Mediastinal lenfadenopati %60 hastada görülebilir; prevasküler, aortopulmoner, paratrakeal, subkarinal ve anterior mediastinal alanlar tutulan bölgelerdir. Bulky mediastinal hastalık: mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5–T6 daki transvers çapına oranının 0.33'ten büyük olmasıdır. Bu grup hastalarda hastalığın tekrarı daha sık görülür (46). Mediastinal tutulumu olan hastalar, klinik olarak asemptomatik

olabileceği gibi nonproduktif öksürük, soluk borusu veya bronş basısına bağlı bulgular veya süperior vena kava sendromu gibi bulgularla da karşımıza çıkabilir (47).

Dalağın büyük olarak ele gelmesi dalak tutulumunun bir göstergesi değildir. Dalak %13 vakada subdiyaframatik olarak tutulan tek yerdir. Laporatomi sırasında rezeke edilen vakaların %26'sında tutulum görülmüştür. Florodeoksiglukoz–Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG–PET) HL'de dalak tutulumunu ayırt etmede %92 oranında duyarlıdır. Dalak tutulumun sıklığı histolojik tip ile ilişkilidir. Karışık hücreli tipte %59, nodüler sklerozan tipte %35, lenfositten zengin tipte %16, lenfositten fakir tipte %83 oranında dalak tutulumu görülür (47).

Hastaların yaklaşık %30' unda prognostik önemi olan B semptomları vardır. B semptomları son 6 ayda tekrarlayan sebebi bilinmeyen ateş, %10'dan fazla kilo kaybı ve tekrarlayan gece terlemeleri olarak tanımlanır (66). Kaşıntı, vakaların %15-25' ine eşlik eder. Özellikle ilerleyici hastalığı olan vakalarda diğer sistemik bulgulara eşlik eder. Hastalık tedavi edilince kaşıntı da kendiliğinden düzelir (47).

HL'li hastaların %17'sinde pulmoner hastalık vardır. Akciğere hastalık mediastinal veya hiler tutulum yolu ile gelir. Hastaların yaklaşık 2/3' ünde intratorasik tutulum olduğundan dolayı, hiler ya da mediastinal kitlesi olan hastalara mutlaka akcier tomografisi çekilmelidir.

Nörolojik bulgular, genellikle geç dönemde ortaya çıkan bulgulardır. Hastalık sinir sistemine paravertebral lenf nodları aracılığıyla ya da hematojen yayılımla oluşur. İntrakranial hastalık, intrakranial basınç artışı bulgularıyla veya hemiparezi, hemisensörial bulgular, fokal nöbet, nadiren papilödem gibi bulgularla karşımıza çıkabilir (47). Beyin sapı tutulumlarında kranial sinir paralizileri görülebilir. Metastatik olmayan nörolojik komplikasyonlar ise aşağıdaki mekanizmalarla ortaya çıkar:

- Metabolik bozukluklar: hiperkalsemi, hipoglisemi, hiponatremi, karaciğer, böbrek ve akciğer yetmezliği.

- Enfeksiyonlar: Herpes zoster (en sık), menenjit (Cryptococcus, Listeria monocytogenes, Diplococcus pneumoniae, Toxoplasma gondii ve varicella-zoster virus).

- Kemoterapi ilişkili nörotoksisite: en sık vinkristine bağlı olarak görülür ancak steroid, prokarbazin ve vinblastin ile de gelişebilir.

- Radyoterapi: Servikal, supraklavikuler ve mediastinal bölgeye radyoterapi alan hastalarda %5 geçici myelopati (Lehrmitte sendromu) gelişir. Lehrmitte sendromu boynun fleksiyon veya ekstansiyonuyla ortaya çıkan ekstremitelerin arkasında karıncalanma ve elektrik çarpmasına benzer bir his ile karaterizedir. Radyoterapi tedavisinin 2-4 ay sonrasında görülür, kalıcı değildir (46).

Kemik tutulumu vakaların %2'sini oluşturur ve tipik olarak kemik ağrısı ile klinik bulgu verir. Kemik tutulumunun olması kötü prognoz göstergesidir (47).

Kemik iliği tutulumu tüm vakaların %5'inde vardır. Özellikle anemisi, lökopenisi veya trombositopenisi olan hastalarda kemik iliği tutulumu olabilir (47). Çoğul kemik iliği biyopsilerine ihtiyaç vardır çünkü, HL kemik iliğini fokal olarak tutar.

Karaciğer tüm vakaların %2'sinde tutulur. Hafif hepatomegali, karaciğer görüntülemelerindeki nonspesifik bulgular ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk karaciğerin histolojik tutulumu ile korelasyon göstermeyebilir. Karaciğer tutulumunu göstermek için tek metod karaciğer biopsisidir (47).

Hematolojik olarak miyelosupresyon, pozitif Coombs testi, immün trompositopeni, trombotik trombositopenik purpura, mikroanjiopatik hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, eosinofili görülebilir.

Laboratuvar bulgularında normokrom normositer anemi, %50 hastada nötrofili, %15 hastada eozinofili, lenfositopeni görülebilir. Biyokimyasal olarak ta özellikle hastalığın prognozunda önemli olan serum bakır, serum ferritin, eritrosit sedimantasyon hızı, fibrinojen, haptoglobin, serum alkalen fosfataz, serum soluble interleukin-2 reseptor (sIL-2R), β2-macroglobulin (β2 M) sevileri artmıştır. İmmünolojik olarak T hücre disfonksiyonu (başvuruda veya remisyon sırasında), doğal öldürücü hücre aracılı sitotoksisitede azalma görülebilir. İmmünolojik parametreler genellikle tedavi ile normale döner ancak T hücre fonksiyonundaki bozulma yıllarca sürebilir (Tablo 2.6, 2.7).

Kliniğimizden Babacan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HL' li 24 hasta ile sağlıklı 20 kontrolün serum çinko düzeyleri, total lenfosit sayıları, intradermal antijenlere kutanöz yanı ve fitohemaglutinine (PHA) in vitro lenfoblastik transformasyon yanıtına bakılmıştır. HL'li hastalarda serum çinko düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur. Bu düşüklük en belirgin LD ve evre IV hastalarda saptanmıştır. PHA' ya yanıt ise en belirgin LD grubunda olmak üzere tüm HL grubunda düşük bulunmuştur. Geç hipersensitivite yanıtı da evre IV hastalarda, MC ve LP grubunda düşük bulunmuştur. Bu ön sonuçlar, serum çinko seviyeleri ile HL' de lenfosit anormallikleri ilişkisini ortaya çıkarmıştır (67).

Kliniğimizden yapılan diğer bir çalışmada HL'de tanı anında ve remisyon sırasında hastaların serum, plazma, eritrosit ve saç çinko düzeyleri çalışılmıştır. Ayrıca immün parametrelerden total lenfosit sayısı, E-rozet testi, PHA'ya lenfosit proliferasyon yanıtı ve 4 antijenle cilt testine bakılmıştır. Tüm çinko seviyeleri, kronik çinko eksikliğini düşündürür şekilde, tedavi öncesinde düşük bulunmuştur ve remisyonda normal seviyeye gelmiştir. Anerjik HL'li hastaların serum çinko sevileri, anerjik olmayan hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur (68).

Tablo 2.6. HL' de immün durum

Aktivite	Tedavi edilmemiş aktif hastalık	Hastalıksız yaşayanlar
Antijen ilişkili antikor üretimi	Normal	Geçici baskılanmış
Polimorfonükleer fonksiyonu		
Kemotaksis	Azalmış	Azalmış
Metabolik	Azalmış	Azalmış
Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri		
Eski antijenler	Anerjik	Reaktif
Neoantijenler	Anerjik	Anerjik
E-rozet oluşumu	Azalmış	Azalmış
Mitojenle uyarılmış T hücre proliferasyonu	Azalmış	Azalmış
Miks lenfositle uyarılmış proliferasyon		
Otolog	Azalmış	Azalmış
Allojen	Hafif azalmış	Hafif azalmış
Supresör monositler duyarlılık	Artmış	Artmış
Supresör T hücrelerine duyarlılık	Artmış	Artmış
CD4/CD8 oranı	Hafif azalmış	Azalmış

Tablo 2.7. HL' de klinik ve patolojik özelliklerin tümör hücrelerinden salınan sitokinlerle ilişkisi

HL' nin klinik ve patolojik özellikleri	**Sitokinler**
Konstitüsyonel B semptomları	TNF, LT- α, IL, IL-6
Polikaryon oluşumu	IFN-γ, IL-4
Skleroz	TGF-β, LIF, PDGF, IL-1, TNF
Akut faz yanıtı	IL-1, IL-6, IL-11, LIF
Eozinofili	IL-5, GM-CSF, IL-2, IL-3
Plazmasitoz	IL-6, IL-11
Hafif trombositoz	IL-6, IL-11, LIF
T/RS hücre ilişkisi	IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, TNF, LT-α, CD30L, CD40L, B7 ligandları (CD80 ve CD86)
İmmün yetmezlik	TGF-β, IL-10
Otokrin büyüme faktörleri (?)	IL-6, IL-9, TNF, LT-α, CD30L, M-CSF
Artmış alkelen fosfataz	M-CSF
Nötrofil birikimi ve aktivasyonu	IL-8, TNF, TGF-β

TNF, tümör nekrozis faktör; LT, lemfotoksin; IL, interlökin; IFN, interferon; PDGF, trombositten elde edilmiş büyüme faktörü; TGF, transforming growth factor; LIF, lösemi inhibitör faktörü; GM-CSF, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör; T, T hücreleri; H-RS, Hodgkin ve Reed–Sternberg hücreleri; M-CSF, makrofaj koloni uyarıcı faktör

2.1.5. Hodgkin Lenfomanın Tanısı ve Evrelendirilmesi

Tanı için lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsinin histopatolojik ve immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekir. Fakat lenfoma hücrelerinin tam karakterinin belirlenmesi için genişletilmiş immünfenotipik incelemeye ihtiyaç vardır. Dikkatli bir fizik muayene ve lenf nodu muayenesi yapılmalıdır.

Klinik olarak değerlendirme, iyi bir anamnez ve lenf nodlarını da içeren dikkatli bir fizik muayene ile başlar. Mutlaka ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı ve kardiyopulmoner şikayetleri de içeren iyi bir hikaye alınmalıdır. Tanı esnasında Waldeyer halkasını da içine alan bütün açık alan lenf nodları palpe edilmeli ve büyümüş olan lenf nodları ölçülmelidir. Biyokimyasal çalışmalarda karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, çinko, bakır, ferritin, haptoglobulin ve fibrinojen istenmelidir. Hemotolojik testlerden de tam kan sayımı ve sedimantasyon istenmelidir. Toraks görüntülenmesi için ilk planda arka-ön ve yan akciğer grafisi istenmelidir. Pulmoner parankim, göğüs duvarı, plevra ve perikard Hodgkin hastalığının en çok tutulan ekstranodal bölgesidir. Bu bölgelerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi için toraks tomografisi çekilmesi gerekir. Lenfanjiyografi ve gallium-67 ile gallium sintigrafisi yerini pozitron emisyon tomograf (PET) taramasına bırakmıştır (69-71). F-Florodeoksiglukoz (FDG) ile PET taraması (FDG –PET) başlangıç evrelemesinde ve tedavi sonrası değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntemdir. Eskiden cerrahi evreleme organların tutulumunu değerlendirmek için yapılmaktaydı. Cerrahi sonrası yan etkilerin çok fazla görülmesinden, sistemik kemoterapatik ilaçların kullanıma girmesi ve görüntüleme tekniklerinin ilerlemesinden dolayı günümüzde kullanılmamaktadır (72) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Klinik evrelerin belirlenebilmesi için yapılması gereken incelemeler

Anamnez ve fizik muayene *B semptomları sorgulanması
Hemogram, peiferik yayma
Sedimentasyon
Lenf nodu biyopsisi
Biyokimyasal incelemeler: Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum albumin, LDH, kalsiyum, ALP düzeyleri
Radyolojik incelemeler: P-A ve lateral akciğer grafisi, Toraks Tomagrafi, Abdomen ve pelvis tomografi, PET
Kemik iliği aspirasyonu
Gerekli olduğu zaman yapılacak incelemeler: Eksploratif laparotomi, karaciğer biyopsisi, MRI (magnetik rezonans görüntüleme), Teknesyum-99 kemik sintigrafisi, ultrasonografi, ekokardiyografi

Ann Arbor evreleme sistemi yaklaşık olarak üç dekattır evrensel olarak kullanılmaktadır (65). HL aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. Alt evre A, asemptomatik hastalığı belirtir. Alt evre B, B semptomlarını içerir. Alt evre E minimal ekstralenfatik hastalığı belirtir. Bu alt evrede radyasyon tedavisi ile hastalığın ekstralenfatik yayılımı ve lenf nodlarına sıçraması engellenir.

Laparotomi evrelemesi ciddi bir cerrahi prosedürdür. Önemli komlikasyonları yara enfeksiyonu, retroperitoneal hematom, subfrenik apse, pankreatit ve erken akciğer sorunları (atelektazi,pnömoni gibi)'nı kapsar. Karın bölgesine radyasyon almayan hastalarda görülen yapışıklık, bağırsak tıkanıklığı geç görülen komplikasyonlarıdır. Çocuklarda görülme sıklığı %3-12'dir. Splenektomi uygulandıysa özellikle kapsüllü bakterilere bağlı sepsis önemli risk oluşturmaktadır. Laparotomi sadece erken evre hastalarda eğer sadece radyasyon tedavisi alacaksa uygulanır. Eğer kemoterapi tek başına veya radyoterapi ile uygulanacaksa klinik evreleme uygulanır. Cerrahi evrelemede kemoterapatiklerin kullanımı,görüntüleme tekniklerinin daha iyi olması ve yan etkilerinden dolayı çok sınırlı vakada kulanılmaktadır (47). Devam eden Çocuk Onkoloji Grubu çalışmasında cerrahi evreleme tavsiye edilmemektedir. Ann Arbor sınıflaması lenf nodlarının anatomik lokalizasyonlarını kullanarak her yaş grubu için 1970 sınıflaması modifiye edilerek kullanılmaktadır. Sınıflamada birtakım eksiklikler olduğu için Ann Arbor sınıflamasına Costwold toplantısında alt gruplar eklenmiştir (65). (Tablo 2.9)

Tablo 2.9. HL' da Ann Arbor sınıflamasında Costwold Modifikastonu

Evre	**Açıklama**
I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin Tutulması (II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III III1 III2	Diyaframın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE) Splenik hiler, çölyak veya portal nodları içeren veya içermeyen tutulum Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu
IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalık
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Bulky hastalık: Nodal kitlenin ≥10cm olması, Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6 daki transvers çapına oranının 0.33 den büyük olması
E	Sınırlı ekstralenfatik organ tutlumu

2.1.6. Hodgkin Lenfomanın Tedavisi

HL tedavisinde, kemoterapi ve düşük doz (20-25 Gy) tutulmuş alan radyoterapisinden (involved field radiotherapy-IFRT) oluşan kombine model tedavi benimsenmiştir. Bu tedavi biçimiyle yanıt oranları %90' lara kadar ulaşmaktadır. Standart kemoterapi, 6 döngü halinde MOPP (Mekloretamin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon) veya MOPP derivelerinden oluşabilir. ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin) veya ABVD

deriveleri de kullanılabilir. Seçilmiş hastalarda tek başına kemoterapi tedavi edici olabilir. Tek başına kemoterapi radyasyona bağlı büyüme komlikasyonlarını, tiroid ve kardiyopulmoner foksiyon bozukluklarını ve radyoterapiye bağlı ikincil kanser gelişim riskini azaltır (47).

MOPP rejimi, HL' da ilk etkili sistemik tedaviyi sağlayan prototip alkilleyici kombinasyondur. Fakat bu alkilleyici ajanlar ikincil akut miyeloid lösemiye (s-AML) ve infertiliteye neden olabilirler. MOPP rejiminin lökomojenik ve gonadotoksik etkilerini azaltmak için mekloretamin deriveleri uzaklaştırılarak MOPP deriveleri geliştirilmiştir. Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon'dan oluşan COPP protoklü, 28 günde bir uygulanmaktadır. Mekloretamin, siklofosfamidden daha güçlü bir lökomojendir. Bu değişim sonrası s-AML insidansı %4,8' den %1' e gerilemiştir. Germ hücre fonksiyonu da alkile edici ajanın 3 döngüden daha uzun süre verilmemesiyle korunmuştur. ABVD kombine tedavisinin geliştirilmesi MOPP ile karşılaştırıldığında daha uzun süre hastalıksız sağ kalım sağlamış ve lösemi ya da infertilite riskinde artışa neden olmamıştır. Fakat bleomisin, akiğer komplikasyonları riskini artırır. Bu nedenle tedavi sırasında akciğer fonksiyonlarının takibi ve tedavi sırasında akciğer fonksiyonlarında azalma saptanan hastalarda bleomisinin tedaviden çıkarılması hastalık kontrolünü etkilemez ve ileri akciğer hasarını önler. Birçok ABVD derivesi, kardiyopulmoner toksisite riskini azaltmak için geliştirilmiştir. Alkile edici ajanlarla etoposit kullanımı ve antrasiklinler tedaviye yanıtı iyileştirmiştir. Etoposit ve doksorubisin de s-AML geliştirebilir ancak alkile edici ajanlarla ilişkili s-AML' den farklıdır.

HL' nın tedavisinde modern yaklaşımda evre ve yanıt-uyarlanmış tedavi yani risk-uyarlanmış tedavi baz alınarak yapılmaktadır.

Evre ve yanıt-uyarlanmış tedavi: Çocuk Onkoloji Grubu (POG) 2 çalışmayı yeni tamamlamıştır: Erken evre hastalık (POG 9426) evre I, IIA ve IIIA, ileri evre (POG 9425) evre IIB, IIIA2, IIIB, IV ve bulky hastalığı kapsar. Bu tedaviler kısa sürede az döngülü tedavilerdir.

Risk-uyarlanmış tedavi: Tanı anında B semptomlarının varlığı, bulky hastalık varlığı, ekstranodal yayılım, tutulan alan sayısı ve Ann Arbor evrelemesi göz önünde bulundurularak, hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılırlar.

- Düşük risk: B semptomu ve bulky hastalık olmayan evre I ve II hastalar
- Orta risk: Evre IA ve IIA olup B semptomlarının eşlik etmesi, bulky hastalık, hilar lenfadenopati, 3 ten fazla alan tutulumu ya da ekstranodal alan tutulumundan en az birinin eşlik etmesi ve evre IIIA hastalar
- Yüksek risk: evre IIIB ve IV hastalar

Prognostik faktörler:

1. Yaş: Çocuklarda erişkinlere göre prognoz daha iyidir.
2. Cinsiyet: Kızlarda erkeklere oranla prognoz daha iyidir.
3. Sistemik semptomlar: Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, kötü prognostik bulgulardır.
4. Evre: İleri evre, özellikle evre IV en kötü prognoza sahiptir
5. Bulky hastalık: Hastalığın evresi, özellikle tutulan alanın hacmi ve tutulan alan sayısı ile ilişkilidir. Bulunması kötü prognostik faktördür.
6. Tam remisyon: Tam remisyondaki hastaların remisyonu olmayan ve parsiyel remisyonu olan hastalara göre daha iyi prognozu vardır.
7. Histopatoloji: Lenfosit baskın>nodüler sklerozan>karışık hücreli>lenfositten fakir. Lenfositten fakir nodüler sklerozan tip düşük sağ kalım oranına sahiptir. Lenfositten fakir Hodgkin Lenfoma en agresif tipidir. İleri yaşlarda ve erkeklerde, kadınlara oranla daha sık görülür. Daha çok evre III ve evre IV olarak bulgu verir.

2.2. HODGKİN DIŞI LENFOMA

2.2.1. Hodgkin Dışı Lenfomanın Tarihçesi

Hodgkin Dışı Lenfomalar (HDL), immün sistem ve lenfoid dokudan köken alan, HL olarak sınıflandırılmayan malign tümörlerdir. HDL, lenfoid hücreleri içerdiğinden, kökeni, yayılımı açısından çocukluk çağı lösemilerini andırır. HDL' nin sistemik özelliği ve çocukluk çağı lösemileri ile yakın ilişki, hastalığın tedavisine yaklaşımda önemli rol oynamıştır. Tedavisi çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisini andırır. Malign dönüşüm immün sistem hücrelerinin herhangi bir döneminde gelişebilir; Bu nedenle HDL' nin farklı klinik, morfolojik ve immünolojik özellikleri ortaya çıkar (73). Histopatoloji, immünoloji, sitogenetik ve moleküler biyolojideki gelişmeler, hastalığı daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Özellikle immün sistem biyolojisinin daha iyi anlaşılması, bu ilerlemeyi sağlamıştır.

1970'li yıllarda, HDL' li çocukların ancak %20'sinde sağ kalım sağlanabiliyordu. Etkilenen çocukların çoğu, tanıdan sonra 2 yıl içinde kaybediliyordu. Sağ kalan hastalar ise lokalize hastalık ile başvuran hastalardı. Çocukluk çağı HDL tedavisindeki ilerleme, son 20 yılın başarısıdır. Günümüzde hastaların %75'i modern tedaviyle iyileştirilmekte, çoğu çalışma da tedavinin akut ve uzun dönem yan etkisini azaltmayı hedeflemektedir. Tedavi başarısındaki artış yeni ilaçların geliştirilmesinden çok bazı başka faktörlere dayanmaktadır. HDL'nin moleküler biyoloji ve immünolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, daha doğru sınıflama sistemlerinin oluşturulması, görüntüleme ve evreleme sistemlerindeki ilerlemeler, HDL'nin ve tedavisinin hayatı tehtit edici komplikasyonlarına karşı daha iyi destek tedavilerinin geliştirilmesi ve ileri evre hastalarda daha yoğun kemoterapatik ajanların kullanılmasına dayalı tedavilerde HDL'li çocuklarda daha iyi tedavi sonuçlarına ulaşmaya önemli katkıda bulunmuştur.

2.2.2. Hodgkin Dışı Lenfomada Histopatoloji ve Sınıflama

Hodgkin Dışı Lenfomalarda, prognoz veya hücre kökeni açısından farklı türlere ayırabilen, tedaviye yön verebilen 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 (74). Lukes Collins sınıflama sisteminde T ve B lenfositlere ayrılarak sınıflama yapılmıştır (75). Kiel sınıflamasında morfolojik ve immünfenotipik özellikler göz önünde bulundurulmuştur (76, 77). Ulusal Kanser Enstitüsü 1982 yılında, bütün sınıflamaları gözden geçirilerek klinik, prognoz ve uygulanacak tedavi planı açısından en uygun sınıflamanın nasıl olacağı araştırmış ve sonuçta Working Formulation (Uluslararası sınıflandırma) adı verilen yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur (78). International Working Formulation (IWF) sınıflaması bugün en yaygın kullanılan sınıflamadır (Tablo 2.10). 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. Hematopataloglar tarafından 1994 yılında yapılan ve yüksek oranda kabul gören Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından REAL (Revised Europan-American Lenfoma) sınıflamasında lenfomalar, belirli kalıplar içinde ayrılıp listelenmekte B ve T hücre kökenlerine göre sunulmaktadır (35, 37). Daha sonra bu sınıflama WHO sınıflaması olarak adlandırılmıştır (Tablo 2.11).

Tablo 2.10. Hodgkin Dışı Lenfomada Working Formulation

- **Düşük Dereceli (Low Grade)**
- Küçük lenfositik, plazmasitoid diferansiyasyonlu veya diferansiyasyonsuz
- Foliküler, küçük çentikli
- Foliküler, mikst küçük çentikli ve büyük hücreli
- **Orta dereceli (Intermediate Grade)**
- Foliküler,büyük hücreli
- Diffüz,küçük çentikli
- Diffuz,mikst, küçük ve büyük hücreli
- Diffuz büyük hücreli
- **Büyük dereceli (High Grade)**
- Büyük hücreli,immunoblastik
- Lenfoblastik (kıvrımlı veya kıvrımsız)
- Küçük çentiksiz hücreli
- **Diğerleri**

Hairy cell, kutanöz T-hücreli, histiyositik neoplazi, plazmositik, vb.

Tablo 2.11. Hodgkin Dışı Lenfomada WHO/REAL Sınıflandırılması

B-Hücre Neoplazileri

- **Prekürsör B hücre neoplazileri**
- Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
- **Olgun (Periferal) B hücre neoplazileri**
- Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma
- B hücreli prolenfositik lösemi
- Lenfoplazmositik lenfoma
- Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma (villuslu lenfositli splenik lenfoma)
- Hairy cell lymphoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Burkitt'in lenfoma/lösemisi

T ve NK (Naturel Killer) hücre neoplazileri

- **Prekürsör T hücre neoplazileri**
- Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma
  (Prekürsör T akut lenfoblastik lösemi)
- **Olgun (Periferik) T hücre neoplazileri**
- T hücreli prolenfositik lösemi
- T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
- Agresif NK hücreli lösemi
- Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1+)
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
- Enteropati Tip T hücreli lenfoma
- Subkutan panniküllit benzeri T hücreli lenfoma
- Mycosis fungodies/Sezary sendromu
- Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Sınıflanamayan periferik T hücreli lenfoma
- Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma
- Primer sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Hepatosplenik gamma/delta T hücreli lenfoma

Pediatrik HDL'leri hem klinik prezentasyon ve tedaviye cevapta hem de lenfomanın alt türlerinin dağılımında yetişkin lenfomalarından farklılık göstermektedir. Prekürsör (lenfoblastik) lenfomalar çocuklarda sıktır, pediatrik HDL'lerin % 30'unu oluştururlar. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla

ekstranodal hastalık ve ileri evre hastalık (evre III veya IV) genelde daha yaygındır. Çocukluk çağında HDL'lerin dört ana tipi daha sık görülmektedir. Bunlar prekürsör B ve T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler (lenfoblastik lenfoma/lösemi), Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve anaplastik büyük hücreli lenfomadır (ABHL). 20 yaşın altındaki HDL hastalarının % 95'inden fazlasında bu subtipler görülmektedir. Folliküler lenfoma gibi erişkinde sık görülen düşük dereceli lenfomalar pediatrik yaş grubunda oldukça azdır.

Prekürsör T ve B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler: prekürsör B ve T hücre neoplazileri 2 farklı klinik model ile karşımıza çıkar; akut lenfoblastik lösemi (ALL) ya da lenfoblastik lenfoma (LBL). Morfolojik ve immünfenotipik özellikleri ile 2 hastalık ta birbirinden ayırt edilemez. Kabaca ayrım kemik iliği tutulum derecesine göre yapılır; eğer kemik iliğinde %25'ten fazla lenfoblast içeriyorsa ALL olarak ve %25'ten az lenfoblast varsa ve ekstramedüller bulgular eşlik ediyorsa LBL tanısı almaktadır (79). LBL, ALL aksine lenf nodu, timus gibi organlardan köken alır ve kemik iliğine yayılır. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa' da çocukluk çağı HDL'nin %25'ini LBL'ler oluşturur ve bunların çoğu da prekürsör T hücrelidir. T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler (PTHLL/L) T hücre yüzey antijenlerini değişken derecede eksprese ederler. Terminal deoksiribonükleotid transferaz (TdT) pozitiftir ve değişen oranlarda CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ve CD8 eksprese ederler. Çoğu prekürsör B hücreli LBL Pax5, TdT, cCD79a ve CD19 eksprese ederler. Yüzey immünglobülinleri ise yoktur. Prekürsör T ve B hücreli LBL'yi matür T ve B hücre malignitelerinden ayıran en önemli marker TdT pozitifliğidir (79).

Burkitt lenfoma (BL): Pediatrik HDL'nin yaklaşık %30-50'sini oluşturmaktadır. Denis Burkitt, 1958 yılında Afrikalı çocuklarda lokalizasyonu, histopatolojisi ve coğrafi dağılımı açısından bazı farklılıkları olan bu lenfoma türünü tariflemiştir. Ebstein-Barr virüsün (EBV) varlığı ilk kez 1964 yılında BL'nın etiyolojisine yönelik araştırmalar esnasında ortaya konulmuştur (80). WHO sınıflamasına göre klinik prezentasyonu ve biyolojisi farklı ancak

morfolojik olarak aynı olan 3 alt tipi belirlenmiştir; endemik BL, sporadik BL ve immün yetmezlik ilişkili BL (35).

- Endemik BL, ekvotaryal Afrika, Papua Yeni Gine ve Güney Afrikanın ekvatoryal bölgelerinde görülür. Vakaların %95'i EBV ile ilişkilidir.
- Sporadik BL, dünyanın herhangi bir bölgesinde görülür. Gelişmiş ülkelerde HDL'nin ve matür B hücre neoplazilerinin en sık görülen formudur. EBV ile ilişkisi %10-15'tir.
- İmmün yetmezlik ilişkili BL, özellikle HIV ile enfekte hastalarda görülür. %70 hastada EBV ile ilişkilidir.

BL hücreleri hemen her zaman B hücre antijenlerinden CD19, CD20, CD22, CD79a ve yüzey immünglobülin eksprese ederler. CD5, CD23 ve TdT negatiftir (35). BL hücreleri BL-spesifik kromozomal translokasyonları taşır; çoğu t(8;14), nadiren t(2;8) ve t(8;22) bulunur. Bütün translokasyonlar c-myc proto-onkogenin aktivasyonu ile sonuçlanır.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL): Pediatrik HDL'lerin ortalama % 20'sini oluşturmaktadır ve ergenlik çağındaki çocuklarda ve büyük çocuklarda daha sıktır. DBBHL hücreleri Pax5, CD79a ve CD20 eksprese ederken, diğer B hücre markerlarını değişen oranlarda taşırlar. DBBHL, kompleks olan sitogenetik anormallikler göstermesine rağmen, DBBHL herhangi bir spesifik sitogenetik anormallikler ile ilişkili değildir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL): ABHL, ilk kez 1985'te Stein ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (39). Anaplastik hücreler, CD30, IL-2 reseptörü ve HLA antijenleri taşırlar. ABHL 2008 WHO sınıflamasında ABHL ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) (+) ve ABHL ALK (–) olarak iki gruba ayrılmıştır. ABHL ALK (+) pediatrik grup daha sık görülmektedir. ABD'de pediatrik HDL'lerin yaklaşık % 10-20'sini oluşturmaktadır. Bu grubun özellikle primer kutanöz ABHL ve T veya B hücreli lenfomaların CD30 eksprese eden anaplastik özellikteki alt tiplerden

ayrılması önemlidir. ABHL klonal TCR gen düzenlemesi ve immünofenotik özellikleri ile tipik matür T hücre hastalığıdır. ABHL'de görülen t(2;5) (p23;q35) translokasyonu ALK ve NPM (Nükleofosmin) geni arasında oluşur.

2.2.3. Hodgkin Dışı Lenfomada Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler

HDL, Avrupa ve Amerika Birleşik Devleti'nde tüm çocukluk çağı malignitelerinin %6–7'sini oluşturur. Çocukluk çağı maligniteleri içerisinde 3. sırayı alır. İnsidansı 10.5/1.000.000'dur. Ancak BL'nin endemik olduğu Orta Doğu, Nijerya, Uganda gibi ülkekerde insidans 150/1.000.000'dur. Çocukluk çağı ve 20 yaş altı adolesan dönemde tüm lenfomaların %45'ini oluşturur. Erkek/kız oranı 2,5:1' dir, 5-14 yaş arasında 3:1 görülür. Tüm yaşlarda görülebilir ancak DBBHL insidansının daha çok arttığı 15-19 yaşlar arası pik yapar (47).

HDL' nin etyolojisi bilinmemektedir. İlaçlara (immünsupresif ilaçlar hariç) ve radyasyona maruz kalma HDL için major risk faktörü değildir (73). HDL, HL tedavisinin bir komplikasyonu olarak görülebilir (2, 3). Erişkin dönemdeki tedavisi biten HL'lı vakaların %5'inde HDL ikincil kanser olarak görülmektedir ancak bu risk çocukluk çağında oldukça düşüktür.

HDL, tek öncül hücrenin klonal proliferasyonu sonucu oluşan malignitedir. (örneğin; B hücre lenfomalarında malign hücreler sadece bir immünglobülin hafif zinciri taşır.) Malign dönüşüm tek lenfoid progenitör hücreden başlar, farklılaşma kapasitesini kaybetmiş immatür hücreler hastalığı oluşturur.

Mevcut kanıtlar, lenfomaların proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozu etkileyen genetik değişimler sonucu oluştuğunu ileri sürmektedir. Proliferasyon ve apoptoz, normal immün sistem gelişim ve immün yanıt için gereklidir. Sitogenetik çalışmalar, HDL' nin tekrarlayan non-random

kromozom translokasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Translokasyonda rol alan genlerin hücre döngüsü veya apoptozda görevli olduğu bilinmektedir.

Kalıtsal ya da kazanılmış immün yetmezlik sonrası oraya çıkan immün supresyon, HDL gelişimi ile açıkça ilişkilidir. Wiskott-Aldrich senromu, X'e bağlı agammaglobulinemi, ataksi-telenjiektazi, sık değişken immün yetmezlik, ağır kombine immün yetmezlik, Chediak-Higashi sendrom' lu çocuklar, kendi sağlıklı yaş grubu çocuklara göre 100 ile 10.000 kat daha fazla HDL geliştirme riskine sahiptir (81-83). X' e bağlı lenfoproliferatif sendromda da risk artmıştır. HIV ile enfekte çocuklarda da lenfoproliferatif hastalık geliştirme riski (özellikle BL ve DBBHL) yüksektir (4, 5). Bu çocuklarda EBV enfeksiyonu, lenfoproliferasyonun kaybıyla sonuçlanır.

EBV'nin HDL patogenezinde rolü ile ilgili çalışmalar Afrika'da BL'li olgular ile başlamıştır. BL epidemiyolojisi ile ilgili araştırmalar Dennis Burkitt ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (84, 85). Hastalığın ekvator bölgesinde görülmesi, iklim özelliğinden dolayı malaryayı akla getirmiştir. Ardından EBV'nin keşfi gelmiştir. Sağlıklı kişilerde EBV, B hücrelerini poliklonal proliferasyonla ölümsüz hale getirir ancak bu olay EBV'ye spesifik sitotoksik T hücreleriyle kontrol edilir (86, 87). İmmün yetmezlikli hastalarda ise kontrol altına alınamaz. EBV, ayrıca, Afrika' da görülen BL'nin patogenezinde de rol oynamaktadır. Çünkü hastalardaki tümör hücreleri %95 oranında EBV DNA ve EBV nükleer antijeni taşır. Endemik olmayan bölgelerde immün kompetan çocuklarda, EBV'nin HDL'deki rolü çok açık değildir.

Kliniğimizden Çavdar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1968-1990 yılları arasında 72 BL'li hasta retrospektif olarak incelenmiş ve bu dönem içinde tanı alan HDL'li olguların %50'sini BL'li olguların oluşturduğu gözlenmiştir. EBV' nin viral kapsit antijen (VCA) ve erken antijen (EA) karşı oluşan antikorlar yeni vakalarda saptanmıştır (88).

Çavdar ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında 1968-1992 yılları arasındaki 81 BL'li hasta gözlenmiştir. HDL'li hastaların %48.5'ini oluşturduğu

gözlenmiştir. EBV' nin viral kapsit antijen (VCA) ve erken antijen (EA) karşı oluşan antikorlar 32 vakada saptanmıştır (89).

Ülkemizden yapılan tek merkezli 10 yıllık diğer bir çalışmada 63 BL'li hasta incelenmiştir. Merkezin HDL'li hastalarının %41.7'si ve tüm çocukluk çağı solid tümörlerinin ise %17.2'sini oluşturmaktaydı. EBV VCA IgG 18 hastada bakılmış ve hepsinde pozitif bulunmuştur. Sonuç olarak BL'nin, Türkiye'deki çocukluk çağı solid tümörlerinin önemli bir kısmını oluşturduğu ve epidemiyolojik ve klinik özellikleriyle de endemik ve sporadik tip arasında olduğu görülmüştür (90).

2.2.4. Hodgkin Dışı Lenfomanın Kliniği ve Laboratuvar Özellikleri

HDL'nin farklı histolojik alt gruplarında, farklı klinik özellikler görülmektedir.

Prekürsör T ve B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler: lenfoblastik lenfomalar çocukluk çağı HDL'nin %30'unu oluşturur ve %90'ı prekürsör T hücre immünfenotipindedir. T hücreli LL'da %50-70 hasta, hızlı büyüyen boyun ve mediastinal lenfadenopati ile kendini gösterir. Tipik klinik örneği ise adolesan bir erkekte, ön mediastinal kitleden dolayı ortaya çıkan solunum sıkıntısıdır. Hastaların yakınmaları arasında öksürük, hışıltı, ortopne, süperior vena kava tıkanıklığına bağlı olarak boyun, yüz ve üst ekstremitelerde şişlik yer alır. Perikardiyal efüzyona bağlı olarak hemodinamik bozukluk görülebilir. Hastalara genellikle hepatosplenomegali, böbrek tutulumu ve retroperitoneal lenf nodu tutulumu eşlik eder. Prekürsör B hücreli LL'de, prekürsör T hücreli LL'nin aksine, cilt, kemik ve periferik lenf nodu ile sınırlı hastalık görülür. Cilt lezyonları özellikle kafa derisindedir. Tanı anında morfolojik olarak kemik iliği tutulumu sık değildir (73).

Burkitt lenfoma (BL): sporadik ve endemik BL'de tutulum bölgeleri ve yayılımları farklıdır. Endemik BL'de çene en sık tutulan bölge iken, sporadik

BL'de karın ve kemik iliği en sık tutulan bölgelerdir. Endemik BL'de maksiler hastalık olsun ya da olmasın, orbital tümör eşlik edebilir. Abdominal hastalık ta görülür ancak tutulum yeri ileum ve çekumun aksine mezenter ve omentumdur. Kemik iliği tutulumu nadirdir ancak vakaların 1/3'ünde merkezi sinir sistemi tutulumu vardır (baş ağrısı, kraniyal sinir felçleri, parapleji gibi). Sporadik BL'de en sık tutulum yeri karındır. 5-10 yaş arası erkeklerde sık görülür. Karın ağrısı veya karında şişlik, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, nadiren perforasyon ile karşımıza çıkar. %25-30 hastada ilioçekal intususepsiyona bağlı olarak sağ alt kadranda kitle ya da akut karın ağrısı ile bulgu verebilir. Genellikle akut apandisit ile karışır. Baş-boyun bölgesi, ikinci en sık tutulan bölgedir. Özellikle paranazal sinüs ve tonsilleri tutar. Endemik BL'nin aksine, çene tutulumu %10'dan az hastada görülür. Kemik iliği tutulumu sporadik BL'li hastaların %20'sinde görülür. Bu hastalar tümör lizis sendromu açısından yüksek riskli hastalardır. Bu nedenle böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, kalsiyum, potasyum ve fosfor değerleri yakından izlenmelidir. Yoğun hidrasyon, alkalinizasyon, allopürinol tedavide kullanılmalıdır.

Çavdar ve arkadaşlarının çalışmasında 72 BL'li hastanın ortanca yaşı 5,5 ve erkek/kız oranı 2,1/1 bulunmuştur. En sık tutulum bölgesi karın (%69,4), ardından çene (21 hasta) ve orbita (15 hasta) tutulumu gelmektedir (%49,9). Hastaların %84,4'ü tanı anında ileri evrede bulunmuştur. Yüz bölgesinde tutulum sıklığı, Amerika veya Avrupa vakalarından çok, Afrika tipi BL' ye benzer bulunmuştur (88).

Çavdar ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında da 81 BL'li hastanın ortanca yaş 5 ve erkek/kız oranı 2,3/1 bulunmuştur. Tanı anında en sık tutulum bölgesi karın (%70.4), ardından çene ve orbita (%45.7) tutulumu gelmektedir. Hastaların %84'ü tanı anında ileri evrede bulunmuştur. Yüz tutulumunun olduğu hastalar, Amerika veya Avrupa vakalarından çok, Afrika tipi BL' ye benzemekteydi (89).

Ertem ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaş aralığı 3-14 yıl ve erkek/kız oranı 2/1 bulunmuştur. Yaş dağılımı endemik BL' ye benzemekteydi ancak karın tutulumu, kemik iliği tutulumu ve plevral efüzyon görülmesi sporadik BL' ye benzemektedir. Çene tutulumu sporadik tipten daha yüksek oranda bulunmuştur ancak endemik tip kadar da yüksek bulunmamışırv(%15.9). Hastalar düşük sosyoekonomik seviyede ve belirgin gelişme geriliği göstermektedir. Sonuç olarak BL'nin, Türkiye'deki çocukluk çağı solid tümörlerinin önemli bir kısmını oluşturduğu ve epidemiyolojik ve klinik özellikleriyle de endemik ve sporadik tip arasında olduğu görülmüştür (90).

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL): hastaların %30'u bu gruptadır. ABHL, lenf nodları ve deri, yumuşak doku ve kemik gibi ekstranodal dokuları tutar. Çocukluk çağında klinik özellikleri değişkendir. Genellikle B semptomları görülür. Deri tutulumu en sık tutulan ekstranodal bölgedir ve diğer çocukluk çağı lenfomalarından daha sık tutulur. Kemik tutulumu da sıktır ve %10 hastada multifokaldir.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL): oldukça heterojen klinik bulgular gösterir. Mediasten tutulumu BL'ye göre sıktır, kemik iliği ve merkezisinir sistemi tutulumu nadir görülür. Tümör; perikard, plevra gibi organlara lokal invazyon gösterir, genellikle süperior vena kava sendromuna neden olur (73).

Hastalığın özgün bir laboratuar bulgusu yoktur. İleri evre hastalıkta LDH yüksekliği tipiktir. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda beyaz küre yüksekliği, anemi ve trombositopeni görülür.

Kliniğimizden yapılan Gözdaşoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında 2-16 yaş arası HDL' li hastada serum çinko ve bakır seviyelerine bakılmıştır. HDL grubunda, kontrol grubuna göre serum çinko seviyesi anlamlı düşük, serum bakır seviyesi anlamlı yüksek ve serum bakır/çinko oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum bakır seviyesi remisyonda gerilemiştir. Bu

sonuçların HDL'li hastalarda hastalık aktivitesini gösteren belirteçler olabileceğine dikkat çekilmiştir (91).

2.2.5. Hodgkin Dışı Lenfomanın Tanısı ve Evrelendirilmesi

İyi bir sitolojik ve histolojik örnek, kesin tanı ve doğru sınıflama için gereklidir. Tanıdaki problemlerin çoğu, uygusuz ve yetersiz materyalden kaynaklanır. Uygun lenf bezinin seçimi ve histolojik örnek çok önemlidir (47). Seçilmiş vakalarda sitogenetik, FISH, gen analizi yapılabilir. (Tablo 2.12)

Tablo 2.12. HDL'li hastanın değerlendirilmesi

Anamnez ve fizik muayene
Kan sayımı, serum elektrolitleri: kalsiyum, fosfor, magnezyum
Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri
LDH seviyesi
Çözünmüş interlökin-2 reseptor (IL-2R) seviyesi (mümkünse)
Yeterli biyopsi materyali
Viral çalışmalar: HIV, hepatit A, B, C, CMV-HSV-varisella antikorları
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (bilateral)
Beyin omurilik sıvısı, peritoneal, perikardiyal yada plevral sıvı örneklemesi: sitoloji, sitogenetik, immünolojik ve moleküler inceleme
PA-akciğer grafisi, göğüs tomografisi, karın ultrasonografisi ve tomografisi
Etkilenen bölgenin düz grafisi ve tomografisi
Galyum sintigrafi
Magnetik rezonans görüntüleme (gereğinde)
BL'li olgularda diş muayenesi

CMV, sitomegalovirüs; HSV, herpes simpleks virüs

Evrelendirmede amaç, hastaları farklı prognostik risk gruplarına ayırmak ve tedavilerini ona göre düzenlemektir. Çocukluk çağı HDL için

çeşitli evrelendirme sistemleri kullanılmıştır. Olguların çoğu ekstranodal tutulumla birlikte ileri evrede olduğundan, erişkin olgular için sıklıkla kullanılan Ann Arbor sisteminin pediatrik olgularda değiştirilmeden kullanılması pek pratik değildir. Murphy tarafındandan 1978'de önerilen, Hodgkin hastalığı için kullanılan Ann Arbor evreleme sisteminin bir modifikasyonu olan, St.Jude Research Hospital evreleme sistemi pediatrik olgularda tüm histopatolojik alt gruplar için büyük kabul görmüştür. (Tablo 2.13)

Tablo 2.13. St. Jude evreleme sistemi

EVRE I	Tek lenf nodu tutulumu ya da tek ekstranodal organ tutulumu (mediasten ve abdomen hariç)
EVRE II	• Tek ekstranodal organ ve birlikte bölgesel lenf nodu tutulumu • Diyaframın aynı tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu • Diyaframın aynı tarafında lenf nodu tutulumu eşlik eden veya etmeyen 2 ekstranodal tutulum • Mezenterik lenf nodunun eşlik ettiği veya etmediği tamamı çıkarılmış primer karın içi kitlesi
EVRE III	• Diyaframın iki tarafında iki ekstranodal tutulumu • Diyaframın iki tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu tutulumu • Herhangi bir intratorasik tümör (mediastinal, timik, plevral) • Yaygın primer karın içi kitle • Başka taraf tutulumu olsun olmasın parasipinal yada epidural tümör
EVRE IV	Yukardakilerden herhangi birine eşlik eden SSS veya kemik iliği tutulumu (kemik iliğinde blast oranı %25'in altında ise tutulum olarak değerlendirilir.)

2.2.6. Hodgkin Dışı Lenfomanın Tedavisi

HDL'de hayatı tehtit edici 2 komplikasyon vardır: sıklıkla LL'de görülen mediastinal tümöre bağlı süperior vena kava sendromu veya kritik hava yolu tıkanıklığı, BL'da kemoterapiye bağlı metabolik komplikasyonların neden olduğu tümör lizis sendromu.

İntratorasik lezyonlara yaklaşım: Hastalar mutlaka oturur pozisyonda olmalıdır ve genel anesteziden kaçınılmalıdır. Direkt göğüs grafileriyle kitlenin büyüklüğü, hava yolu basısının derecesi, plevral ve perikardiyal efüzyon varlığı değerlendirilmelidir. Ekokardiyogram, perikardiyal efüzyonu ve kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılmalıdır. Kardiyak tamponad varlığında perikardiyosentez yapılmalıdır. Lokal anestezi altında periferik lenf nodundan biyopsi, plevral efüzyon varlığında da sıvıdan sitolojik örnekleme yapılmalıdır. Bütün bu yaklaşımlar, hastanın genel durum bozukluğunda ertelenebilir. Bu durumda kortikosteroidler (radyasyon ile birlikte ya da değil) kitle küçülene kadar kullanılabilir. Ardından genel anestezi altında biyopsi yapılabilir.

Tümör lizis sendromuna yaklaşım: Özellikle BL ve T hücreli lösemi/lenfomada görülür. Hızlı hücre çoğalımı, hızlı hücre ölümünü de beraberinde getirir. Hücrelerden açığa çıkan iyonlar, metabolik komplikasyonlara neden olur: hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği. Tümör lizis sendromu eğer iyi tedavi edilmezse kalp aritmileri, böbrek yetmezliği, nöbet, koma, yaygın damar içi pıhtılaşma ve ölüm ile sonuçlanabilir (Tablo 2.14).

Tablo 2.14. Tümör lizis sendromuna yaklaşım

- Hidrasyon ve alkalinizasyon: idrar dansitesi <1010, idrar pH 6.5-7.5 ve saatlik idrar çıkışı 100 ml/m^2/saat olmalı
- Diürez: furosemid, furosemid ve hidrasyona rağmen oligürik hastalarda mannitol
- Ürik asit azaltılması: allopürinol ya da Rasburikaz
- Lökosit azaltılması: lökoferez ve kan değişimi: Beyaz küre sayısı>100,000/mm^3
- Trombosit desteği: kafa içi kanama riskini azaltmak için trombosit değeri >20,000/mm^3 olacak şekilde destek verilmesi
- Kan transfüzyonu: Hemoglobin değerinin 10 g/dl düzeyinde tutulması
- Hasta stabilize olduğunda ve yeterli idrar çıkışı sağlandığında kemoterapiye başlanması
- Diyaliz: İlerleyici böbrek yetmezliğinde (potasyum >6 mEq/L, fosfor >10 mg/dL, oligüri, anüri ve volüm yüklenmesi durumunda
- Monitörizasyon: 6 saatte bir elektrolit (kalsiyum, fosfor), ürik asit, BUN, kreatinin, tam kan sayımı, idrar çıkışı, idrar dansitesi ve pH
- Hiperkalemi ve hipokalsemi durumunda solunum, kardiyak ve MSS monitörizasyon

Lenfoblastların çoğalması oldukça hızlı olduğundan (ikiye katlanma zamanı <24 saat), HDL' de başarılı bir tedavi, hücrelerin yeniden çoğalmasına fırsat vermeyecek kısa sürede ve yoğun olmalıdır. Bölünmüş dozlarda siklofosfamid ve sürekli infüzyon şeklinde doksorubisin veya sitozin arabinozidin kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, başarılı bir HDL tedavisinin unsurlarını oluşturur (47). Tedavi grupları aşağıdakiler gibi sınıflandırılabilir:

- Lokalize (evre I ve II) lenfoblastik lenfoma
- İleri evre (evre III ve IV) lenfoblastik lenfoma

- Lokalize (tamamen çıkarılmış evre I ve abdominal evre II) B hücre NHL, BL, B lenfoblastik lenfoma, diffüz B hücreli lenfoma ve diffüz büyük hücreli lenfoma
- Orta risk: tamemen çıkarılmamış evre I hastalar, diğer tüm evre II hastalar (tamamen çıkarılmış abdominal evre II hastalar hariç), evre III hastalar, merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan veya kemik iliğinde %25'ten az blast olan evre IV hastalar
- Merkezi sinir sistemi tutulumu veya kemik iliğinde %25'ten fazla lenfoblast saptanan BL, B hücreli lenfoblastik lenfoma ve diffüz büyük hücreli lenfoma
- Büyük hücreli anaplastik HDL

Bu hasta grupları değişik kemoterapi ajanlarının kullanıldığı farklı tedavi modelleri ile tedavi alırlar. HDL' de prognostik faktörler Tablo 2.15' te özetlenmiştir.

Tablo 2.15. HDL' de prognostik faktörler

Olumlu prognostik faktörler
• Primer tutulum yeri • Evre I ve II: baş ve boyun (parameningeal olmayan) • Periferik lenf nodu tutulumu • Abdominal tutulum: %80 veya daha fazla 2 yıllık yaşam
Olumsuz prognostik faktörler
• Evre III ve IV (MSS tutulumlu evre IV hastalar en kötü prognoz) • Tutulum yeri: parameningeal evre II, ekstranodal her evre, baş ve boyunda lenfatik dışı tutulum (sinüs, çene, orbita), evre III küçük çentiksiz hücreli lenfomada plevral efüzyon • İlk 2 ayda remisyon sağlanmaması • Çözünmüş IL-2R seviyesi >1000 U/mL • LDH seviyesi >1000 U/L • Ürik asit seviyesi >7.1 mg/dL

Tedavide genellikle radyoterapinin yeri yoktur. Akut hayatı tehdit edici komplikasyanlarda (örn; süperior vena kava sendromu), başlangıç kemoterapiye dirençli durumda endikedir. Doz ve alan kısıtlıdır. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan B hücreli HDL'de kraniyal ışınlama kullanılmamalıdır. Merkezi sinir sistemi profilaksisi için kraniyal ışınlamanın kullanımı tartışmalıdır. Fakat ileri evre lenfoblastik lenfomada birçok protokol tarafından kullanılmaktadır (47).

HDL tedavisinde cerrahinin rolü sınırlıdır. Tam rezeksiyonun yapılabileceği hastalarda uygulanmalıdır (örneğin; lokalize barsak hastalığı). Yaygın hastalığı olanlar, cerrahi rezeksiyon için uygun değildir (47).

2.3. SELENYUM

Selenyum, doğada yaygın bulunan, insan ve hayvan organizması için esansiyel olan bir esansiyel elementtir (6). *Elementer selenyum* (Se^{0}), *selenide* (Se^{-2}), *selenite* (Se^{+4}) ve *selenata* (Se^{+6}) olmak üzere 4 doğal oksidasyon formunda bulunur. Elementer selenyuma nadiren rastlanır, inorganik selenate ve selenite, diyetsel takviye olarak kullanılır. Doğal olarak yiyeceklerde bulunduğu kesin değildir. Hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalardaki selenyumun çoğu, proteinlere bağlı olarak bulunur. Tahıllarda ve sebzelerde ise, selenometiyonin ve selenosistein gibi amino asitlere bağlı olarak organik selenyum bileşikleri şeklinde bulunmaktadır (92, 93). İlk defa 1817'de İsveçli bir bilim adamı olan Jöns Jakob Berzellius tarafından tanımlanmış, önceleri toksisitesi ile dikkat çekmiş, hatta bir karsinojen olarak değerlendirilmiştir (94, 95).

Diyetsel alışkanlıklara bağlı olarak, toplam selenyumun alımının yarısının et ve balıktan, 1/3-2/3'ünün tahıllardan geldiği, buna içme suyundaki selenyum alımının katkısının genelde düşük olduğu bildirilmektedir. Toprak selenyum içeriği düşük olan ülkelerde, hayvan yemine sodyum selenit (Na_2SeO_3) katılması sık başvurulan bir uygulamadır. Bazı balıklar hariç,

deniz ürünlerinin selenyumun en iyi kaynağı olduğu düşünülmektedir. Tahıllar da önemli miktarda selenyum içerir (96-99).

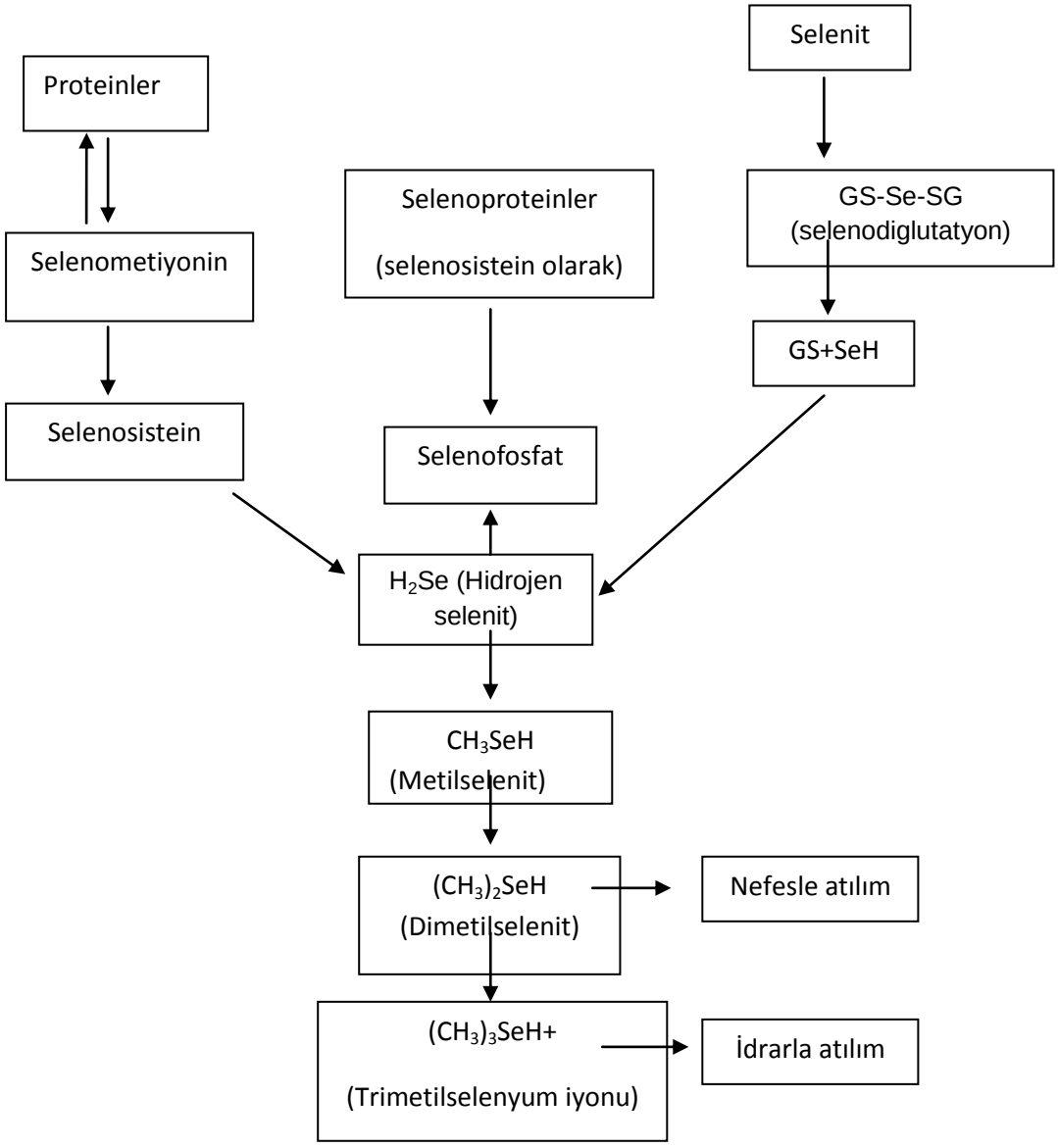
Diyetsel selenyum, potansiyel bir "hücresel redoks homeostazı regülatörü" olma özelliği ile insan biyolojisi için büyük öneme sahip bir esansiyel elementtir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) eliminasyonu ve redoksa duyarlı enzimlerin modülasyonu gibi fizyolojik olaylarda rol alır ve böylece lökotrien sentezi, enflamatuar olaylar, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi önemli olayları düzenleyen bir işlev görür. Selenyumun, glutatyon peroksidazın (GPx) yapısına katılması nedeniyle çok belirgin bir biyolojik rolü vardır. Bu enzim, hücre yapısındaki lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri oksidan hasara karşı koruması nedeniyle organizmanın antioksidan savunma sisteminin çok önemli bir bileşenidir (100-103). Diğer taraftan, tiroid hormonu T4'ün aktif hormon T3'e metabolik olarak dönüşümünü katalize eden iyodotironin deiyodinaz enziminin üç izoenziminin de selenoenzimler olduğunun belirlenmesi ile tiroid hormon sisteminin düzenlenmesinde, iyodun yanı sıra selenyumun da esansiyel bir rol üstlendiği anlaşılmıştır (104-107). Selenyumun ayrıca antiproliferatif, antienflamatuar ve immün sistem üzerinde etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

Selenyum, endüstride fotosellerde, cam, seramik, fotoğraf, kauçuk sanayi, çelik alaşımlama, selenyum rektifiyerleri, elektronik sanayi, lazer yazıcıları ve kopyalama makinelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Protein ve nükleik asitlerin yapı belirleme çalışmalarında, X-ışını kristallografisinde ve birçok kimya laboratuarında sentezlerde katalist olarak kullanılır.

2.3.1. Selenyumun Emilimi ve Atılımı

Selenyum bileşikleri insanlarda iyi emilir. Emilimin ana yeri duodenumdur. Selenyum, kanda hemen hemen tamamı plazma proteinlere ve lipoproteinlere bağlanır ve ve en önemli kısmı selenoprotein P (Sel P) ve GPx' lerde bulunur. SelP selenyum taşıyıcı protein olarak da

tanımlanmaktadır. SelP'nin tüm organizmanın selenyum homeostazında rolü olduğu, GPx'den daha iyi bir gösterge olduğu, plazma konsantrasyonlarının besinsel olarak selenyum alımına çok duyarlı olduğu bildirilmektedir. Normal fizyolojik koşullarda, böbrekler en önemli atılım yeridir ve selenyum homeostazını düzenler (108, 109). Ayrıca akciğer yoluyla da atılabilir (Şekil 2.2). Normal gereksinimi karşılayacak şekilde selenyum alındığında en yüksek konsantrasyonda karaciğer, böbrek, testisler ve tiroide toplanır. Vücuttaki selenyum havuzunun en önemli kısmını ise (%40- 50) iskelet kası oluşturur (110).



Şekil 2.2. Selenyum metabolizması

2.3.2. Selenyum İhtiyaç Düzeyleri

Selenyum alım düzeyleri büyük ölçüde coğrafi farklılık gösterir. Yeni Zelanda ve Finlandiya gibi ülkelerde günlük 30-50 µg selenyum alınırken, ABD ve Kanada'da bu düzey 100-250 µg/gün'dür. 50-200 µg/gün düzeyinde selenyum alımı yetişkinler için güvenli ve yeterli kabul edilmektedir. Selenyum için önerilen günlük alım düzeyleri adölesan ve yetişkin için 55 µg/gün'dür (111, 112). (Tablo 2.16)

Ülkemizde toprak ve bitkilerdeki selenyum içeriğine ilişkin veriler yoktur. Toplumun kan selenyum düzeylerine ve günlük selenyum alım düzeylerine ilişkin veriler de sınırlıdır. Bu konuyla ilgili ilk çalışmalar 1980'li yılların başlatılmıştır (113-115). Ankara çevresinde yaşayan 2-13 yaş arası 76 çocukla yapılan ilk çalışmada, ortalama serum selenyum düzeyi 88 ± 12 µg/L bulunmuştur (114). Ardından, Ankara ve çevresinde yaşayan, 2 ay-48 yaş aralığında 218 kişiden oluşan, sosyo-ekonomik olarak heterojen bir grupta yapılan çalışmada selenyum düzeyleri, kord kanında 45 µg/L; 2 ay-16 yaş grubunda 73.6 µg/L ve 18- 48 yaş grubunda 74.2 µg/L olarak belirlenmiştir (116). Ülkemizin 7 farklı bölgesini kapsayacak şekilde genişletilen çalışmada 19-61 yaş aralığındaki bireylerden oluşan 274 kişilik bir çalışma grubunda ortalama plazma selenyum düzeyleri 71 µg/L olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, toplumun genelinde yetersizlik sayılmayacak selenyum seviyesi olduğu söylenebilir. En düşük ortalama plazma selenyum değeri 66±17 µ/L ile Karadeniz Bölgesinde gözlenmiştir (117). Ülkemizde selenyumun günlük alım düzeylerine ilişkin bir çalışmada günlük selenyum alım düzeyleri, kırsal nüfusta 23 µg/gün, orta-üst sosyal nüfusta 52 µg/gün olarak hesaplanmıştır (118). Türk toplumunda tayin edilen kan selenyum düzeyleri üzerinden günlük selenyum alım düzeylerinin değerlendirmesinde, günlük selenyum alım düzeyleri ortalama 43 µg/gün olarak bulunmuştur (117). Bu sonuçlar ülkemizde günlük selenyum alım düzeylerinin 50-200 µg/gün olarak kabul edilen güvenli ve yeterli düzeylerin çok altında olduğunu, orta-üst sosyal sınıftan toplumda bile önerilen düzeylerin ancak alt sınırını yakalayabildiğini göstermektedir. Ülkemizden

yapılan bir başka çalışmada 0-14 yaş arası 61 sağlıklı çocuğun selenyum düzeylerine bakılmıştır. Tüm gruplarda yaşla birlikte selenyum düzeylerinin de arttığı görülmüştür. Kız çocukların selenyum düzeyleri, erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırayla 71±9 ng/ml ve 65±10 ng/ml). Literatürdeki diğer verilerle karşılaitırıldığında, Türk çocuklarının selenyum düzeyleri düşük bulunmuştur (119).

Tablo 2.16. Selenyum için RDA değerleri (Recommended Dietary Allowance)

Fizyolojik Durum	**Yaş (yıl)**	**RDA (μg/gün)**
Bebek	0-0.5	15
	0.5-1	20
Çocuk	1-3	20
	4-8	30
	9-13	40
Adölesan	14-18	55
Yetişkin	>19	55
Hamilelik dönemi		60
Laktasyon dönemi		70

2.3.3. Selenyum Eksikliği

Selenyum eksikliği genelde iyi beslenmeme ile ilişkilidir. Bunun dışında ciddi barsak fonksiyon bozuklukları, total parenteral nutrisyonla beslenme (TPN) ve ileri yaş selenyum eksikliğine neden olabilir. Ayrıca selenyum açısından fakir toprakta yetişen ürünlerle beslenenlerde de selenyum eksikliği görülür. Eksikliğe bağlı en belirgin semptomlar, kas ağrısı, kas zayıflığı, deri ve saçta pigment kaybı ve tırnak yataklarının beyazlaşmasıdır (120-123). Selenyum eksikliğinin insanlarda ölüme kadar varabilen geniş bir yelpazedeki bulgulara ve hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Keshan

hastalığı (KD) kalp genişlemesi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ile karakterizedir. Çin' de selenyum eksikliğinin görüldüğü bölgelerde ortaya çıkan endemik kardiyomiyopatidir. Kashin Beck hastalığı (osteoartropati) ile selenyum eksikliği arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (124-128). Etyolojide birçok faktör suçlanmıştır: 1) Virüsün neden olduğu miyokardit 2) Grup A Streptekokların neden olduğu hipersensitiviteye bağlı kardiyomiyopati, 3) tohumlar üzerindeki parazitik mantarların organik toksinleri veya toprak ve sudaki kokuşmuş organik maddeler (129). KD daha çok kadınlarda, çocuk doğurma yaşlarında ve çocuklarda sütten kesilme döneminde görülür. Salgınlar sırasında hastalarda enfeksiyonun olmaması bazı besin maddelerinin eksikliğinin KD' ye neden olabileceği fikrini doğurmuştur. KD endemik alanları, toprağın yoğun erozyona uğradığı ve bazı mineralleden fakir olduğu bölgelerdir. Hastalar, endemik olmayan bölgelere gittiklerinde, kalp kasında yeni hasar oluşmaz. Bu bulgular KD' nin birçok faktöre bağlı biyokimyasal bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (130). 1973 yılında yapılan bir çalışmada saç ve kan selenyum seviyeleri ile günlük selenyum alımı bildirildiğinde, KD' nin endemik olduğu bölgelerde yaşayanlarda düşük selenyum düzeyi saptanmıştır (131). Daha sonra, KD üzerinde selenyum desteğinin önleyici etkisi tanımlanmıştır. Kashin-Beck hastalığı, Çinde görülen endemik, kronik deformite oluşturabilen bir osteoartropatidir. Patolojik değişiklikler, diz, dirsek gibi büyük eklemlerin artiküler kıkırdağında görülür. Etyoloji ve patogenez halen tam olarak bilinmemektedir. Selenyum eksikliği, tohumların fungal kontaminasyonu, iyot eksikliği etyolojide suçlanmaktadır. Selenyum eksikliği "Balkan Nefropatisi" görülen coğrafik bölgelerde de gözlenmekle birlikte, bu kronik ve progresif böbrek hastalığının gelişimine katkısı konusunda kesin kanıtlar yoktur (132). Ayrıca tiroksini (T4) aktif hormon triiyodotironine (T3) dönüşümünü katalizleyen "iyodotironin deiodinaz"ların selenoenzimler olmaları nedeniyle, selenyum eksikliğinin, hipotirodizm, guatr, kretinizm ve bu hastalarda görülen düşükler ile ilişkisi vardır (133). İnsanlarda selenyumdan fakir diyetle beslenmek, oksidatif stresle bağlantılı durumlar, fertilite bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, azalmış immün fonksiyonlar ve artmış kanser

riski dahil birçok sağlık sorununa neden olabilmektedir (134). Selenyum eksikliğinde antioksidan savunma sistemi, redoks regülasyonu ve enerji yapımı bozulur ve bu durumun ana nedeni, eksiklik durumunda selenyum bağımlı enzimlerin bir ya da birkaçının suboptimal ekspresyonudur (135, 136). Selenyum eksikliğinin belirlenmesinde plazma selenyum ölçümleri veya GPx1aktivitesi ölçümleri kullanılır. Tedavi olarak hastalara 100 µg/gün sodyum selenit verilir (122). Selenoprotein P ise, son yıllarda selenyum eksikliğinin en iyi göstergesi olarak gösterilmektedir ve tam ekspresyonu için 66 µg/gün selenyum alınması gerektiği bildirilmektedir (137, 138).

2.3.4. Selenoproteinler

Selenyum, biyolojik işlevlerini düşük moleküllü selenyum bileşikleri ve selenyum içeren proteinler aracılığıyla gösterir. Selenyum içeren proteinler "selenoproteinler" olarak adlandırılırlar ve selenosistein bakiyeleri içerirler. (Tablo 2.17a, 2.17b, 2.17c, 2.17d). Selenyum, selenometiyonin şeklinde de bazı proteinlerin yapısında bulunur, ancak bu proteinler selenoprotein olarak adlandırılmamaktadır (139). İnsan selenoproteomunda 25'den fazla selenoprotein olduğu bilinmektedir. Bu proteinlerden çoğunun fizyolojik işlevleri karakterize edilmiş olmakla birlikte bazılarının biyokimyasal işlevleri henüz tam olarak aydınlatılmış değildir.

Tablo 2.17a. Selenoproteinler-Glutatyon Peroksidaz (GPx) grubu

SELENOPROTEİN	FONKSİYONU
Grup I (GPx Grubu)	Antioksidan enzimlerdir; hidrojen peroksit, lipid ve fosfolipid hidroperoksitleri uzaklaştırırlar. Böylece membran bütünlüğünü sağlarlar. Eikazonoid sentezini ve enflamasyonu modüle ederler. Lipidler, lipoproteinler ve DNA gibi biyomoleküllerde oksidatif hasarın daha da ilerlemesini önlerler.
GPx1 (sitozolik GPx)	Hücreleri hidrojen peroksitin oluşturacağı hasardan korur.
GPx2 (gastrointestinal GPx)	Gastrointestinal kanalı enflamasyona karşı korur.
GPx3 (plazma GPx'i)	Hücreleri hidrojen peroksitin (H2O2) oluşturacağı hasardan korur.
GPx4 (fosfolipid hidroperoksit GPx)	Gelişmekte olan sperm hücrelerini oksidatif hasara karşı korur ve daha sonra olgun spermin stabilitesi ve motilitesi için gerekli yapısal bir proteine polimerize olur. Ayrıca hücre membranlarını lipid peroksidasyona karşı korumaktadır.
GPx5 (epididimal androjen-ilişkili protein)	Epididimiste bulunan spermatozoayı lipid peroksidasyondan koruduğu ve/veya prematür akrozom reaksiyonlarını önlediği düşünülmektedir.
GPx6 (olfaktör GPx)	Sadece embriyoda ve erişkin koku hücrelerinin epitelinde yer almaktadır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.17b. Selenoproteinler-Tiyoredoksin Redüktaz (TrxR) grubu

Grup II (Tiyoredoksin Redüktaz Grubu; TrxR'lar)	DNA sentezinde nükleotidlerin redüksiyonunu, antioksidan sistemlerin rejenerasyonunu ve hücrenin yaşayabilirliği ve proliferasyonu için kritik olan hücre içi redoks durumunu sağlar. DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında redoks kontrolünü gerçekleştirerek, gen ekspresyonunu regüle eder.
TrxR1 (sitozolik tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H_2O_2'nin oluşturduğu hasardan organizmayı korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
TrxR2 (testis tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H_2O_2'nin oluşturduğu hasardan testis dokusunu korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
TrxR3 (mitokondriyel tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H_2O_2'nin oluşturduğu hasardan mitokondriyi korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
G-rich	Görevi tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.17c. Selenoproteinler- İyodotironin Deiyodinaz grubu

GrupIII (İyodotironin Deiyodinazlar)	T4'den aktif tiroid hormonu T3'ün oluşumunu ve regülasyonunu katalize ederler.
Deiyodinaz I	T4'den T3 ve rT3 oluşumunu katalizler. Karaciğer ve böbrekte bulunur.
Deiyodinaz II	T4'den T3 oluşumunu katalizler. Kalp, iskelet kası, SSS, yağ dokusu ve tiroidde bulunur.
Deiyodinaz III	T4'den rT3 oluşumunu katalizler. Fötüs ve plasentada bulunur.

Tablo 2.17d. Selenoproteinler-Diğerleri

Grup IV (Diğer Selenoproteinler)	
Selenoprotein P	Selenyum için bir transport proteinidir. Plazmada bulunur ve vasküler endotel hücreler ile ilişkilidir. Endotel hücrelerini peroksinitrit ile oluşan hasara karşı koruduğu gözlenmiştir.
Selenoprotein Pb	Gisin redüktaz kompleksinin bir parçasıdır.
Selenoprotein W	Ağırlıklı olarak iskelet kaslarında ve kalpte eksprese edilir ve oksidasyon-redüksiyon proseslerini gerçekleştirdiği ve kas fonksiyonu için gerekli olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein T	Nöropeptid hipofizer adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP) tarafından regüle edilen kalsiyum immobilizasyonunda ve nöroendokrin sekresyonda rolü olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein T2	Görevi tam olarak bilinmemektedir.
Selenoprotein R (SePX1)	Metiyonin sulfoksit redüktaz B ailesine aittir ve birçok fötal ve erişkin dokularında eksprese edilir.
Selenoprotein R (Metiyonin Rsulfoksit redüktaz; Selenoprotein X)	Tiyoredoksini redüktan olarak kullanan reaksiyonlarda okside metiyonin kalıntılarının stereospesifik redüksiyonun katalizlediği belirlenmiştir. Hayat siklusunun uzunluğuyla bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein N	Bu proteinin ryanodin reseptör kalsiyum salınım kanal aktivitesiyle ilişkili olarak ağırlıklı olarak insan embriyo kaslarında bulunmaktadır. Musküler distrofi hastalığıyla bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir.
18 kDa selenoprotein	Böbrek başta olmak üzere çok sayıda dokuda bulunan önemli bir selenoproteindir. Selenyum eksikliğinde böbrek selenyum düzeylerini korumakla görevlidir.
Prostat epitel selenoproteini (15 kDa)	Ventral prostatın epitel hücrelerinde bulunur. Glutatyon peroksidaza benzeyen redoks fonksiyonuna sahip olduğu ve sekretör hücreleri karsinomaya karşı koruduğu düşünülmektedir.
Selenoproteinfosfat sentetaz	Selenosisteinin prekürsörü olan selenofosfat sentezi için gereklidir.
Selenoprotein S	Yanlış katlanmış proteinlerin endoplazmik retikulumdan sitozole retrotranslokasyonunda görevlidir. Ayrıca enflamatuar ve immün cevapta da görevi olabileceği düşünülmektedir.

2.3.5. Selenyum ve Kanser

Selenyum ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmaların sonuçları, uzun yıllar karsinojenik bir madde olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Selenyumun kansere karşı koruyucu etkisi ise ilk olarak 1969'da rapor edilmiştir. 1975 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Kuruluşu (IARC), selenyum ile ilgili karsinojenite riskine ilişkin verileri değerlendirmiş ve mevcut verilerin selenyumun insanda karsinojenik olduğu görüşünü desteklemediği sonucuna varmıştır (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar ise selenyumun yüksek dozlarının kansere karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve epidemiyolojik çalışmalar selenyum düzeyleri ile kanser oluşma riski arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar arasında ilk sırayı prostat kanseriyle ilgili olarak yapılan çalışmalar almıştır. Prostat kanserinin selenyum desteğiyle önlenebildiğine ilişkin veriler son yıllarda en çok üzerinde durulan ve en yoğun prospektif çalışmaların yapıldığı bir alanı oluşturmaktadır (140). Diyet ile düşük düzeyde selenyum alımıyla mesane, beyin, özefagus, akciğer, baş-boyun, yumurtalık, pankreas, tiroid, mide, deri ve kolon kanserleri gibi birçok kanser türü arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (8-20). Erişkin agresif Hodgkin dışı lenfoma hastalarında düşük selenyum konsantrasyonunda ilk tedaviye yanıt %54 iken yüksek selenyum konsantrasyonu olan hastalarda %88 olarak bildirilmiştir (141). Bu etki selenyumun apoptoz indüksiyonu üzerindeki etkisi ile açıklanmaktadır. Selenyum düzeyi düşük hastaların kemoterapiye yanıtlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (141). Değişik kronik lenfoid malignitesi olan 59 hastada yapılan bir çalışmada (HL, HDL, Multipl myeloma-MM, Kronik lenfositik lösemi-KLL) serum selenyum düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (142). Yine HDL'li hastalarda evre ile selenyum düzeyleri arasında ters bir ilişkili bulunmuş ve ileri evre hastalıkta serum selenyum düzeyi belirgin düşük olduğu saptanmıştır (142). Aynı etki HL, MM ve KLL hastalarında da gösterilmiştir. Ayrıca HDL hastalarında hastalığın agresiflik derecesi arttıkça selenyum düzeylerinde düşüklük saptanmış ve istatiksel olarak anlamlı olduğu

gösterilmiştir (142). Fransa'da 13.017 kişi üzerinde yapılmış olan antioksidan, vitamin ve mineral suplemantasyonu çalışmasında (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants, SU.VI.MAX) çeşitli vitamin ve minerallerin suplementasyonuyla (6 mg β-karoten, 120 mg vitamin C, 90 mg vitamin E, 20 mg çinko) birlikte, günlük 100 µg selenyumun kanser ve kardiyovasküler hastalıklarla arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen ilk verilerde erkeklerde antioksidan suplemantasyonun kanser riskini %31 oranında azalttığı ve herhangi bir nedenle ölüm riskini %37 oranda azalttığı bildirilmiş; ancak kadınlarda benzer bir yarar elde edilemediği görülmüştür (143). Amerika Birleşik Devletleri' inde Selenyum ve vitamin E kanser önleme çalışması (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, SELECT) selenyum ve kanser arasındaki ilişkiyi uzun dönemli bir şekilde araştırmıştır. 200 µg/gün selenyum (L-selenometiyonin) ve 400 IU/gün Vitamin E (α-tokoferil asetat olarak) suplementasyonu ile prostat kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ancak çalışma sonucunda selenyum ve vitamin E suplemantasyonunun prostat kanser riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun nedeni çalışmada kullanılan selenyumun dozu, türü ve uygulama süresinin uygun olmaması olarak gösterilmektedir (144).

Kliniğimizden Çavdar ve arkadaşlarının bir çalışmasında 96 malign lenfomalı hastanın (81 HL ve 15 BL) çinko düzeyi ve ayrıca 21 hastanın selenyum düzeylerine bakılmıştır. Çinko ve selenyum düzeyleri, kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Plazma ve saç selenyum düzeyleri HL' de sırayla 42±7 ng/ml ve 290±37 ng/g, BL' de sırayla 36±4 ng/ml ve 233±13 ng/g, kontrol grubunda 50±5 ng/ml ve 338±18 ng/g bulunmuştur. Plazma ve saç çinko düzeyleri HL' de sırayla 75.7±5.5 µ/dl ve 114.5±34 µ/g, BL' de sırayla 70±8.8 µ/dl ve 93.7±23.2 µ/g, kontrol grubunda 109.8±12.3 µ/dl ve 184±19 µ/g bulunmuştur. Kronik çinko ve selenyum eksikliği, Türk çocuklarında malign lenfoma ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumun daha çok hasta çocukların ailelerin düşük sosyoekonomik düzeyine bağlı fakir 'nutrisyonel çevre'den kaynaklanabileceği düşünülmüştür (145).

Özgen ve ark. yaptığı bir çalışmada 30 lenfoid maligniteli çocuk (17 ALL, 9 HDL ve 4 HL) ve 25 sağlıklı çocukta saç selenyum düzeyleri çalışılmıştır (26). Hastalar ve kontrollerin malnutusyon durumuna bakılmış ve hastalarda %36 oranında malnutrisyon saptanmıştır. Hem ALL hem de lenfoma grubunda saç selenyum düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır.

Selenyumun kanser gelişimi üzerineki koruyucu etkisinin birden fazla mekanizmayla olabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir (152):

1. Apoptozun indüksiyonu

2. DNA onarım mekanizmalarını etkileyerek DNA onarımını sağlamak

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilimdalı ve Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Onkoloji bölümü tarafından 2008-2010 yılları arasında takip edilen 35 lenfomalı hasta (20 HDL ve 15 HL) dahil edilmiştir. Çocukların ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilmiş, 'bilgilendirmiş onam formu' ile ailelerin onayı alınmıştır. Araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma Türkiye Bilimler Akademisi tarafından desteklenmiştir. HL ya da HDL tanısı kesinleşen hastaların tedavi öncesi kan örnekleri alınmıştır. Bu hastaların tedavi öncesinde alınan kan örneklerinden serum selenyum düzeyi çalışılmıştır. Ancak HL'li 3 hasta ve HDL'li 1 hastanın serumları teknik nedenle çalışılamamıştır. Ayrıca tanı alan hastaların tanı anında malnutrisyon durumu, B semptomları, beyaz küre, hemoglobin, trombosit, sedimentasyon, LDH değerleri ile hastaların tanı anındaki hastalığın evresi ve histolojik alt tipi değerlendirmeye alınmıştır.

Kontrol grubu olarak 6-16 yaş arası 28 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubuna alınan çocuklar AÜTF Çocuk Genel Polikliniği'ne farklı nedenlerle başvuran sağlıklı çocuklar arasından rastgele seçilmiştir. Lenfoma piki 7-9 yaş arası olduğundan ve hastalarımızın yaş dağılımı 6-16 yaş arasında olduğundan, kontrol grubu da bu yaş grubundan oluşturulmuştur. Çocukların ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilmiş, 'bilgilendirmiş onam formu' ile ailelerin onayı alınmıştır. Kontrol grubu çocukların da serum selenyum düzeyine bakılmış ve malnutrisyon durumu değerlendirilmiştir.

3.2. YÖNTEM

3.2.1 Kan örneklerinin Toplanması ve Yöntem

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin kanları serum selenyum düzeyi çalışılması için Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji-İmmünoloji Bilim Dalı laboratuarında serumlarına ayrılmış ve saklanmıştır. Deiyonize tüplere alınan kan, santrifüje edilerek plazması ayrılmıştır. Polipropilen tüplere ayrılan plazmalar selenyum düzeylerinin saptanmasına kadar geçen süre içerisinde -20 ºC'de derin dondurucuda saklanmıştır. Saklanan serum örneklerinden selenyum düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Anabilim Dalı'nda atomik absorpsiyon yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

3.2.1.1. Atomik Absorbsiyon Yöntemi

Seyreltici olarak 6.15 mol/L HCl solüsyonu ve indirgeyici olarak 0.25 mol/L NaOH içinde hazırlanmış 0.80 mol/L $NaBH_4$ hazırlandı. Ön indirgenme, 5-6 mol/L HCl ile gerçekleştirildi. Kalibrasyon çözeltisi olarak; ara stok için %1.5 HCl ile hazırlanmış 1 ppm Se, standartlar olarak ta %1.5 HCl içinde hazırlanmış 1, 3 ve 5 ppb solüsyonları kullanıldı. Mikrodalga parçalama sistemi için numunelere nitrik asit eklenirken, köre sadece nitrik asit eklendi. Mikrodalgadan çıktıktan sonra standart ve numune hacimleri deiyonize su ile 5 ml'ye tamamlandı. Reaksiyon kabına koymadan önce de %50'lik HCl ile 10 ml'ye tamamlandı. Atomik absorbsiyon spektrofotometresi (şekil 3.1), HCl ile sıfırlandıktan sonra standart solüsyonlarla kalibre edilerek ölçüme hazırlandı ve 196 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Sulandırma katsayısı (SK:40) ile çarpılarak µ/L olarak sonuca ulaşıldı.



Şekil 3.1. Atomik absorpsiyon spektrofotometrisi

3.2.2. İstatistiksel Analiz

Bütün veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 11.5 programı kullanılarak analiz edildi. Dağılımın normal olmadığı uç değerler varlığında non-parametrik testler kullanıldı ve median olarak ifade edildi. 2 grup karşılaştırılırken Mann-whitney testi kullanıldı. Dağılımın normal olduğu durumlarda parametrik testler kullanıldı. 2 grup karşılaştırılırken T-test, 2'den fazla grup karşılaştırıldığında Annova testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubu değerlendirildiğinde 15'i kız (%53,6), 13'ü erkekti (%46,4). HDL grubunun 6'sı kız (%31,6), 13'ü erkekti (%68,4). HL grubunun 6'sı kız (%50), 6'sı erkekti (%50). HDL, HL ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (p>0,05). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. *Gruplar arası cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

GRUP	Kız (%)	Erkek (%)	Toplam (%)
Kontrol	15 (53,6)	13 (46,4)	28 (100)
HDL	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (100)
HL	6 (50)	6 (50)	12 (100)
Toplam	27 (45,8)	32 (54,2)	59 (100)

*p>0,05

Kontrol grubunun yaş ortalaması 9.15 ± 4.82 yıl, HDL grubunun yaş ortalaması 7.16 ± 3.55 yıl ve HL grubunun yaş ortalaması 12.25 ± 4.01 olarak bulundu. HDL ve HL grupları arasında yaş dağılımı açısından fark saptandı ($p<0.05$). HDL grubunun ortalama yaşı, HL grubuna göre anlamı düşük saptandı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Grupların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Grup	*Yaş Ortalaması (yıl)
Kontrol	9,15±4,82
****HDL**	7,16±3,55
****HL**	12,25±4,01

*Yaş ortalaması±standart sapma

**HDL grubu ile HL grubu arasındaki fark istatistiksel anlamlı (p<0,05)

Kontrol grubunun %100'ü Ankara'dan gelmekteydi. HDL grubunun %68,4'ü Ankara dışından, %31,6'sı Ankara'dan; HL grubunun %83,3'ü Ankara dışından, %16,7'si Ankara'dan gelmekteydi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastalarımızın yerleşim yerine göre dağılımı

Yerleşim yeri	Grup			
	Kontrol (%)	**HDL (%)**	**HL (%)**	**Toplam (%)**
Ankara	28 (100)	6 (31,6)	2 (16,7)	36 (61)
Ankara dışı	0 (0)	13 (68,4)	10 (83,3)	23 (39)
Toplam	28 (100)	19 (100)	12 (100)	59 (100)

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin malnutrisyon değerlendirmesi yapıldı (Dünya Sağlık Örgütü, boya göre ağırlık kriteri kullanıldı). Sadece HDL grubunda 3 ve 13 numaralı hastalar ile sağlıklı grubunda 21 numaralı olgu hafif malnütre bulundu. Bu vakaların selenyum değerleri sıra ile 116, 149 ve 138 μ/L saptandı. Diğer olgularda malnutrisyon olamadığı görüldü.

Kontrol grubunda kız vakalar (OSD 121,80±34,097 μ/L) ile erkek vakaların (OSD 120±46,456 μ/L) selenyum değeri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.4) Ancak kontrol grubunda 6 yaş ve altı vakalar (8 vaka, OSD 91,38±36,808 μ/L) ile 6 yaş üstü vakalar (20 vaka, OSD 134,21±35,080 μ/L) arasında selenyum düzeyi arasındaki fark anlamlı saptandı ($p<0,01$). (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Kontrol grubunda cinsiyet ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Kontrol Grubu	Sayı	*Se Değeri (μ/L)	Median	Minimum	Maksimum
Kız	15	121,80±34,097	121	72	178
Erkek	13	120±46,456	124	30	208

*Ortalama±standart sapma

Tablo 4.5. Kontrol grubunda yaş ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Yaş	Sayı	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
≤6 yaş	8	91,38±36,808	30	138	94,5	p<0,01
>6 yaş	20	134,21±35,080	77	208	129	p<0,01

*Ortalama±standart sapma

HDL hastalarında ortanca beyaz küre sayısı 9100/mm³ (4.400-15.100), ortanca hemoglobin 11,2 g/dl (7,1-13,7), ortanca trombosit 415.000/mm³ (100.000-734.000), ortanca sedimentasyon 35,5 mm/saat (7-115) ve ortanca LDH 643 U/L (184-2800) saptandı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. HDL grubunda beyaz küre, hemoglobin, trombosit, ESR ve LDH değerleri

Laboratuvar Bulguları	Minimum	Maksimum	Median
Beyaz Küre (/mm^3)	4.400	15.100	9.100
Hemoglobin (g/dl)	7,1	13,7	11,2
Trombosit(/mm^3)	100.000	734.000	415.000
ESR (mm/saat)	7	115	35,5
LDH (U/L)	184	2800	643

HL hastalarında ortanca beyaz küre sayısı 8450/mm³ (4.200-32.000), ortanca hemoglobin 11,4 g/dl (6,5-14,9), ortanca trombosit 366.000/mm³ (6.500-939.000), ortanca sedimentasyon 88 mm/saat (16-145) ve ortanca LDH 322 U/L (196-4181) saptandı. HL ve HDL grupları arasında beyaz küre, hemoglobin, trombosit ve LDH değerleri açısından fark saptanmadı. Ancak

sedimentasyon değeri açısından HL grubunda, HDL grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. HL grubunda beyaz küre, hemoglobin, trombosit, ESR ve LDH değerleri

Laboratuvar Bulguları	Minimum	Maksimum	Median
Beyaz Küre (/mm^3)	4.200	32.000	8.450
Hemoglobin (g/dl)	6,5	14,9	11,4
Trombosit(/mm^3)	6.500	939.000	366.000
ESR (mm/saat)	16	145	88
LDH (U/L)	196	4181	322

HL grubunun ortalama selenyum değeri (OSD) 123,42 ± 27,907 μ/L, HDL grubunun ortalama selenyum değeri 145,74 ± 43,372 μ/L ve kontrol grubunun ortalama selenyum değeri 120,96 ± 39,533 μ/L saptandı. HL, HDL ve kontrol grubunda ortalama seleyum değerleri açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.8) (Şekil 4.1)

Tablo 4.8. Sağlıklı çocukların, HDL ve HL gruplarının selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	N	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Kontrol	28	120,96±39,533	30	208	122,50	>0,05
HDL	19	145,74±43,372	76	245	147,00	>0,05

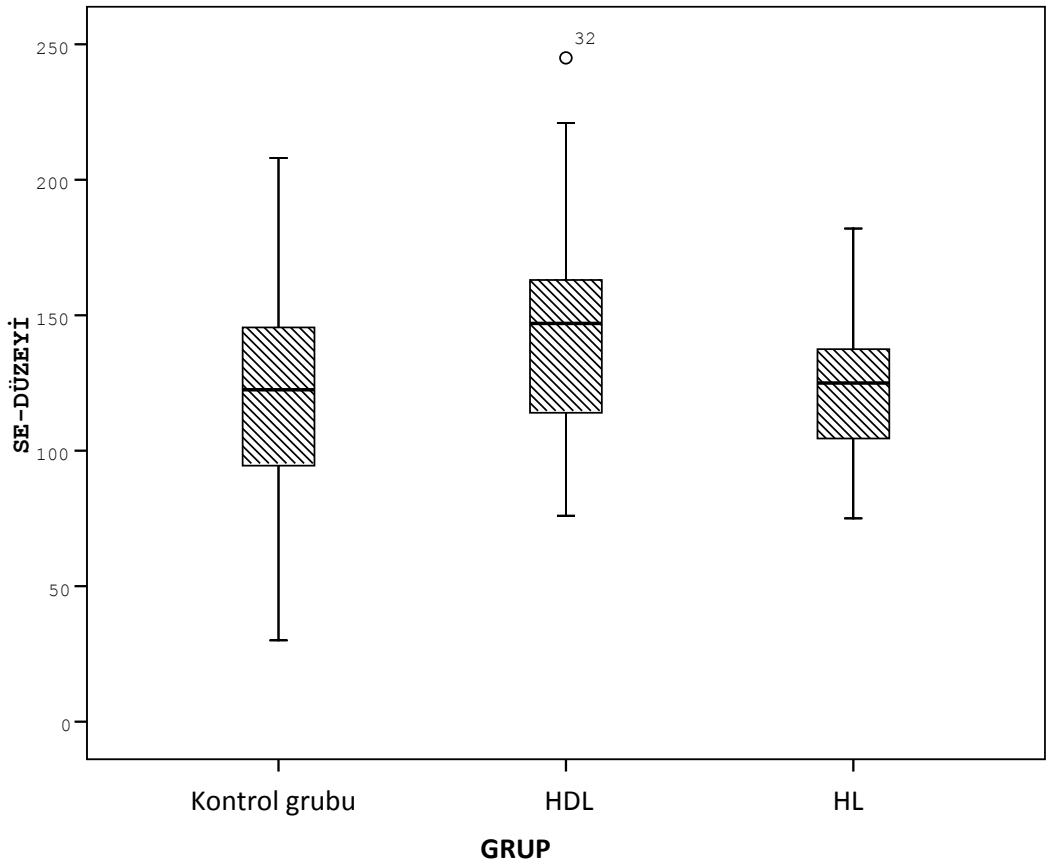
* Ortalama±standart sapma

Grup	N	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Kontrol	28	120,96±39,533	30	208	122,50	>0,05
HL	12	123,42±27,907	75	182	125,00	>0,05

* Ortalama±standart sapma

Grup	N	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Kontrol	28	120,96±39,533	30	208	122,50	>0,05
HDL	19	145,74±43,372	76	245	147,00	>0,05
HL	12	123,42±27,907	75	182	125,00	>0,05

* Ortalama±standart sapma



Şekil 4.1. HDL, HL ve kontrol grubunun selenyum düzeyleri

HDL grubunun özellikleri: HDL grubunun özellikleri Tablo 4.9' da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. HDL'li hastaların özellikleri ve selenyum düzeyleri

No	HASTA	CİNSİYET	TANI YAŞI (yıl)	MEMLEKETİ	HİSTOLOJİK ALT TİPİ	EVRE	MALNÜTRİSYON DURUMU	BEYAZ KÜRE (/mm^3)	Hb (g/dl)	TROMBOSİT (/mm^3)	ESR (mm/saat)	LDH (U/L)	SE-DÜZEYİ (µ/L)	TEDAVİYE YANIT
1	A.Ö.	K	11.5	Karaman	B-hücreli lenfoblastik lenfoma	4	Malnütrisyon yok	5.600	11.5	287.000	86	343	112	tedavi devam ediyor
2	M.Y.Ç.	E	10.5	Ankara	B-hücreli lenfoblastik lenfoma	3	Malnütrisyon yok	8.200	11.5	350.000		323	245	tedavi devam ediyor
3	S.K.	E	3.5	Batman	B hücreli lenfoblastik lenfoma	3	Hafif malnütre	6.800	10.2	415.000	15	660	116	tedavi devam ediyor
4	N.S.	K	3.5	Ankara	B-hücreli lenfoblastik lenfoma	3	Malnütrisyon yok	10.200	8.9	423.000	62	1989	96	tedavi devam ediyor
5	C.I.	E	7	Şanlıurfa	B hücreli lenfoblastik lenfoma	4	Malnütrisyon yok	11.300	12.6	642.000	7	371	109	Remisyonda
6	S.D.	K	13	Ankara	Yüksek gradeli B hücreli lenfoma	3	Malnütrisyon yok	5.700	10.4	100.000	83	703	172	Remisyonda
7	M.Ç.	E	12	Diyarbakır	Yüksek gradeli lenfoblastik lenfoma	2	Malnütrisyon yok	5.900	13.1	244.000	27	271	195	Remisyonda
8	İ.Ş.	K	7	Ankara	Yüksek gradeli B hücreli lenfoma	4	Malnütrisyon yok	11.300	12.7	277.000	58	232	221	Remisyonda
9	D.K.	E	4 yıl 4 ay	Diyarbakır	Yüksek gradeli B hücreli lenfoma	3	Malnütrisyon yok	10.700	10.6	299.000	20	629	126	Remisyonda
10	H.B.	E	4	Şanlıurfa	T hücreli lenfoblastik	4	Malnütrisyon yok	14.300	12.1	643.000	27	1441	152	Remisyonda
11	Ö.E.	K	7.5	Antalya	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	3	Malnütrisyon yok	4.400	11.3	253.000	30	643	101	tedavi devam ediyor
12	A.I.	E	9	Batman	Burkit lenfoma	3	Malnütrisyon yok	9.100	12.6	618.000	36	1201	127	eksitus
13	H.A.	E	5	Ankara	Burkit lenfoma	3	Hafif malnütre	8.700	9.5	425.000	35	419	149	tedavi devam ediyor
14	D.T.	E	3 yıl 3 ay	Mardin	Burkit lenfoma	3	Malnütrisyon yok	7.400	7.1	734.000	40	1121	147	Remisyonda
15	A.U.	E	3	Diyarbakır	Burkit lenfoma	3	Malnütrisyon yok	12.400	10.4	731.000	30	2800	150	Remisyonda
16	A.F.L.	E	7	Malatya	Burkit lenfoma	2	Malnütrisyon yok	5.450	11.2	318.000	42	184	76	tedavi devam ediyor
17	S.Ş.	E	14	Ankara	Burkit lenfoma	3	Malnütrisyon yok	10.400	13.7	262.000	35	205	136	tedavi devam ediyor
18	H.B.	K	6.5	Hakkari	Burkit lenfoma	3	Malnütrisyon yok	13.700	9.7	610.000	115	1666	154	Remisyonda
19	R.P	E	4.5	Mardin	Burkit lenfoma	3	Malnütrisyon yok	15100	9.3	509.000	37	1837	185	tedavi devam ediyor

E; erkek, K; kız

HDL grubunda okul öncesi hastalar (8 hasta, OSD 140,13±27,010 μ/L) ile okul sonrası hastalar (11 hasta, OSD 149,82±53,214 μ/L) karşılaştırıldığında selenyum düzeyi açısından fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.10) Aynı zamanda HDL grubunda tanı yaşı ve hasta selenyum düzeyi açısından ilişki saptanmadı (p>0,05). HDL grubunda kız hastalar (OSD 142,67±48,948 μ/L) ile erkek hastaların (OSD 147,15±42,620 μ/L) selenyum değeri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.11)

Tablo 4.10. HDL grubunda yaş ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Yaş	Sayı	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
≤6 yaş	8	140,13±27,010	96	185	148	p>0,05
>6 yaş	11	149,82±53,214	76	245	136	p>0,05

*Ortalama±standart sapma

Tablo 4.11. HDL grubunda cinsiyet ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Sayı	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	P
Kız	6	142,67±48,948	96	221	133	p>0,05
Erkek	13	147,15±42,620	76	245	147	p>0,05

*Ortalama±standart sapma

HDL'de hasta beyaz küresi, hemoglobin, trombosit, sedimentasyon, LDH ile hasta selenyum düzeyleri açısından ilişki saptanmadı (p>0,05).

HDL grubunda bulunan 9 B lenfoblastik lenfomalı hastanın OSD 154,67±54,945 μ/L, 8 Burkit lenfomalı hastanın OSD 140,5±31,007 μ/L, 1 düffüz B hücreli lenfomalı hastanın selenyum değeri 101 μ/L, 1 T lenfoblastik lenfomalı hastanın selenyum değeri 152 μ/L bulunmuştur. Kontrol grubu, B

lenfoblastik lenfoma ve Burkit lenfomalı hastaların selenyum değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. HDL grubunda histolojik alt tipler ile kontrol grubunun selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Sayı (%)	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	P
B lenfoblastik lenfoma	9 (47,4)	154,67±54,945	96	245	126	p>0,05
Burkit lenfoma	8 (42,1)	140,50±31,007	76	185	148	p>0,05
Diffuz B hucreli lenfoma	1 (5,3)	101,00	-	-	-	-
T lenfoblastik lenfoma	1 (5,3)	152,00	-	-	-	-
Kontrol	28	120,96±39,533	30	208	122,5	p>0,05

*Ortalama±standart sapma

HDL grubunda 2 hasta (%10,5) evre II (OSD 135,5±84,146 μ/L), 13 hasta (%68,4) evre III (OSD 148,08±40,408 μ/L), 4 hasta (%21,1) evre IV'teydi (OSD 148,5±52,157 μ/L). Evre II, III ve IV HDL hastaları arasında serum selenyum düzeyleri açısından ilişki saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.13) Evre II'de 2 hasta olduğu için erken evre ve ileri evre (evre III, IV) selenyum düzeyi arasındaki farka bakılmadı.

Tablo 4.13. HDL grubunda evre ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Evre	Sayı (%)	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	P
II	2 (10,5)	135,50±84,146	76	195	135,5	p>0,05
III	13 (68,4)	148,08±40,408	96	245	149	p>0,05
IV	4 (21,1)	148,50±52,157	109	221	132	p>0,05

*Ortalama±standart sapma

HDL grubunda 9 hastada (%47,4) remisyon sağlandı. OSD 158,44±33,901 μ/L bulundu. Dokuz hastanın (%47,4) ise tedavisi devam etmekteydi. OSD 135,11±52,255 μ/L bulundu. Bir hasta (%5,3) ise kaybedildi. Selenyum düzeyi ise 127 μ/L bulundu. Tedavisi devam eden hastalar ile remisyon sağlanan hastaların selenyum düzeyleri açısından fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. HDL grubunda tedavi ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Tedaviye yanıt	Sayı (%)	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	P
Remisyonda	9 (47,4)	158,44±33,901	109	221	152	p>0,05
Tedavi devam ediyor	9 (47,4)	135,11±52,255	76	245	116	p>0,05
Eksitus	1 (5,3)	127	-	-	-	-

*Ortalama±standart sapma

HL Grubunun Özellikleri: HL grubunun özellikleri Tablo 4.15' te özetlenmiştir.

Tablo 4.15. HL'li hastaların özellikleri ve selenyum düzeyleri

No	HASTA	CİNSİYET	TANI YAŞI (yıl)	MEMLEKETİ	HİSTOLOJİK ALT TİPİ	EVRE	MALNÜTRİSYON DURUMU	BEYAZ KÜRE (/mm^3)	Hb (g/dl)	TROMBOSİT (/mm^3)	ESR (mm/saat)	LDH (U/L)	SE-DÜZEYİ (µ/L)	TEDAVİYE YANIT
1	Y.P.	E	11.5	Sivas	Lenfositten zengin	2A	Malnütrisyon yok	6.500	12.4	499.000	45	796	112	Remisyonda
2	P.Ö.	K	13.5	Gaziantep	Karışık hücreli	3A	Malnütrisyon yok	8.100	12.2	355.000		404	149	Remisyonda
3	F.S.	K	4.5	Mersin	Karışık hücreli	3B	Malnütrisyon yok	8.300	10.4	346.000	56	282	75	tedavi devam ediyor
4	G.T	K	13	Ankara	Nodüler sklerozan	3A	Malnütrisyon yok	8.600	14.1	326.000	97	196	130	tedavi devam ediyor
5	S.B.	E	11	Mardin	Nodüler sklerozan	2B	Malnütrisyon yok	7.400	11.5	6.500	85	196	125	tedavi devam ediyor
6	Y.G.	E	8	Van	Nodüler sklerozan	2A	Malnütrisyon yok	6.200	11.8	332.000	36	236	95	tedavi devam ediyor
7	G.H.İ.	K	14.5	Urfa	Nodüler sklerozan	2B	Malnütrisyon yok	4.200	11.4	361.000	105	354	97	Remisyonda
8	B.Ç.	E	7	Rize	Nodüler sklerozan	4B	Malnütrisyon yok	8.700	6.5	939.000	145	4181	138	Remisyonda
9	N.T.	K	16	Arnavutluk	Nodüler sklerozan	3B	Malnütrisyon yok	9.400	9.9	536.000	120	291	182	eksitus
10	H.B.	K	14	Düzce	Nodüler sklerozan	3A	Malnütrisyon yok	12.200	10.6	401.000	88	210	137	tedavi devam ediyor
11	İ.E.C.	E	17	Karaman	Nodüler sklerozan	3B	Malnütrisyon yok	32.000	10.7	533.000	124	382	116	tedavi devam ediyor
12	A.H.	E	17	Ankara	Nodüler sklerozan	3A	Malnütrisyon yok	12.300	14.9	371.000	16	386	125	Remisyonda

E; erkek, K; kız

HL grubunda kız hastalar (OSD 128,33±37,977 μ/L) ile erkek hastaların (OSD 118,5±14,598 μ/L) selenyum değeri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.16) HL grubunda 6 yaş altında 1 hasta olduğu için 6 yaş altı ve üstü değerlendirilmesi yapılamadı. Ancak HL grubunda tanı yaşı ve hasta selenyum düzeyi açısından ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.16. HL grubunda cinsiyet ile Se düzeyinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Sayı	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Kız	6	128,33±37,977	75	182	133,5	p>0,05
Erkek	6	118,5±14,598	95	138	120,5	p>0,05

*Ortalama±standart sapma

HL' de hasta beyaz küresi, hemoglobin, trombosit, sedimentasyon, LDH ile hasta selenyum düzeyleri açısından ilişki saptanmadı (p>0,05).

HL grubunda bulunan 9 NS' li hastanın OSD 127,22±25,757 μ/L, 2 MC' li hastanın OSD 112±52,326 μ/L, 1 LR' li hastanın selenyum değeri 112 μ/L bulunmuştur. MC tipte 2 hasta ve LR tipte 1 hasta olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Kontrol grubu ile NS-HL'li hastaların selenyum değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. HL grubunda histolojik alt tipler ile kontrol grubu selenyum düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Sayı (%)	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Nodüler sklerozan	9 (75)	127,22±25,757	95	182	125	p>0,05
Karışık hücreli	2 (16,7)	112,00±52,326	-	-	-	p>0,05
Lenfositten zengin	1 (8,3)	112,00	-	-	-	.
Kontrol	28	120,96±39,533	30	208	122,5	p>0,05

*Ortalama±standart sapma

HL grubunda 4 hasta (%33,3) evre II (OSD 107,25±14,056 μ/L), 7 hasta (%58,3) evre III (OSD 122±25,581 μ/L), 1 hasta (%8,3) evre IV'teydi (selenyum değeri 138 μ/L). Evre II, III ve IV HL hastaları arasında serum selenyum düzeyleri açısından ilişki saptanmadı (p>0,05). HL grubunda erken evre hastaların selenyum değeri 107,25±14,056 μ/L bulundu. İleri evre hastaların selenyum değeri 131,5±30,251 μ/L bulundu. Her iki grup arasında selenyum değeri açısında fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.18) B semptomu olan 6 hasta (%50) (OSD 122,17±36,701 μ/L), B semptomu olmayan 6 hasta (%50) (OSD 124,67±19,044 μ/L) mevcuttu. B semptomu olan hastalar, B semptomu olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında serum selenyum düzeyleri açısından fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.19) (Şekil 4.2)

Tablo 4.18. HL grubunda evre ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

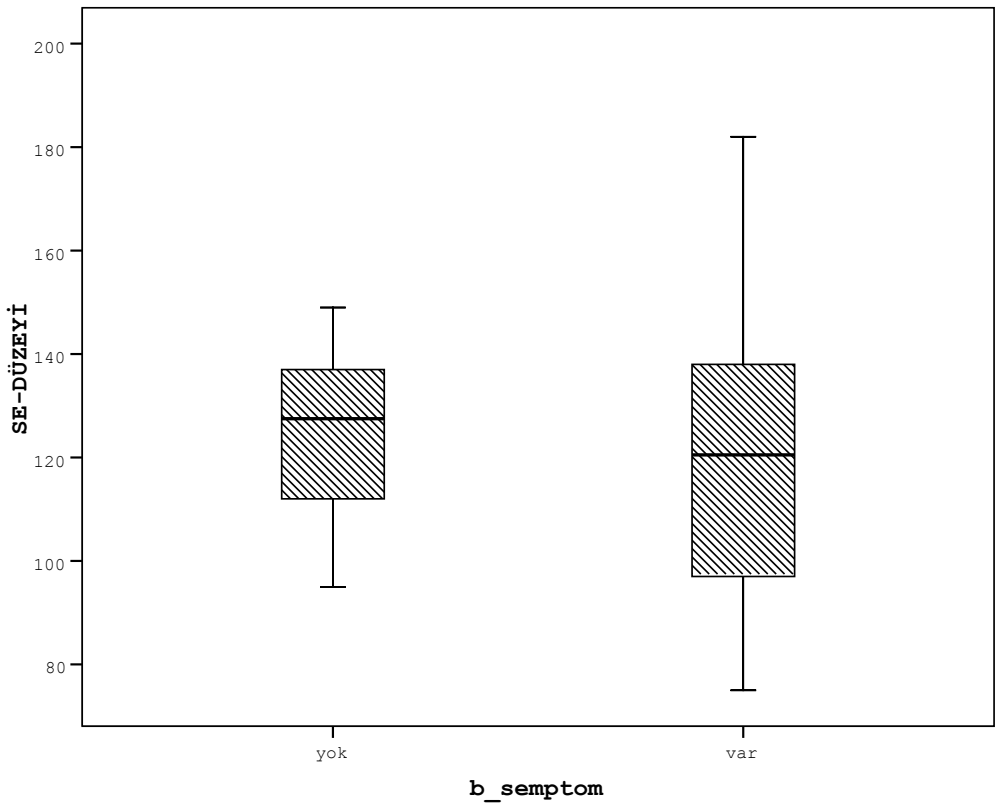
Evre	Sayı	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
II	4 (33,3)	107,25±14,056	95	125	104,5	p>0,05
III	7 (58,3)	122,00±25,581	75	182	130	p>0,05
IV	1 (8,3)	138,00	-	-	-	-

*Ortalama±standart sapma

Tablo 4.19. HL grubunda B semptomu ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

B semptomu	Sayı (%)	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Yok	6 (50)	124,67±19,044	95	149	127,5	p>0,05
Var	6 (50)	122,17±36,701	75	182	120,5	p>0,05
Kontrol	28	120,96±39,533	30	208	122,5	p>0,05

*Ortalama±standart sapma



Şekil 4.2. B Semptomlu hastalarda selenyum düzeyi

HL grubunda 5 hastada (%41,7) remisyon sağlandı. OSD 124,20±20,584 μ/L bulundu. 6 hastanın (%50) tedavisi devam etmekteydi. OSD 113±23,605 μ/L bulundu. 1 hasta ise kaybedildi. Selenyum düzeyi ise 182 μ/L bulundu. Tedavisi devam eden hastalar ile remisyon sağlanan hastaların selenyum düzeyleri açısından fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. HL grubunda tedavi ile selenyum düzeyinin karşılaştırılması

Tedaviye yanıt	Sayı (%)	*Selenyum Düzeyi (μ/L)	Minimum	Maksimum	Median	p
Remisyonda	5 (41,7)	124,20±20,584	97	149	125	p>0,05
Tedavi devam ediyor	6 (50)	113,00±23,605	75	137	120,5	p>0,05
Eksitus	1 (8,3)	182	-	-	-	-

*Ortalama±standart sapma

HL ve HDL grupları arasında remisyon sağlanan hastalar ve tedavisi devam eden hastalar açısından fark saptanmadı (p>0,05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Malign lenfomalar (Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma), çocukluk çağı maligniteleri arasında lösemi ve beyin tümörlerinden sonra 3. sırayı alır (1). Ülkemizde ise lenfomalar, lösemilerden sonra 2. sırada yer almaktadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu 2002 yılı ulusal çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre ülkemizde solid tümörler içinde %26.8 oranı ile lenfomalar ilk sırayı almaktadır. TPOG ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği 2005 yılı ulusal çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre de tüm tümör tipleri içerisinde %16.7 ile lösemilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

HL etyolojisinde enfeksiyöz, immün faktörler ve genetik yatkınlık yer almaktadır. HDL, HL tedavisinin bir komplikasyonu olarak, kalıtsal ya da kazanılmış immün yetmezlik, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom ve EBV ile ilişkili olabilir (2, 3, 4, 5).

Selenyum, doğada yaygın bulunan, insan ve hayvan organizması için esansiyel olan bir elementtir (6). Selenyum, selenosistein olarak vücudumuzda birçok metaloenzim yapısında bulunur (örneğin Glutatyon peroksidaz). Bu enzimler antioksidan olarak görev yaparlar. Böylece hücre zarı bütünlüğü korunur. DNA ve lipoprotein gibi, biyolojik açıdan önemli birçok yapı ve molekül oksidatif hasara karşı korunmuş olur (136, 146, 147). Selenyum ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmaların sonuçları, uzun yıllar karsinojenik bir madde olarak değerlendirilmesine yol açmış, kansere karşı koruyucu etkisi ise ilk olarak 1969'da rapor edilmiştir (148). 1975 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Kuruluşu (IARC), selenyum ile ilgili karsinojenite riskine ilişkin verileri değerlendirmiş ve mevcut verilerin selenyumun insanda karsinojenik olduğu görüşünü desteklemediği sonucuna varmıştır (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar ise selenyumun yüksek dozlarının kansere karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve epidemiyolojik çalışmalar selenyum düzeyleri ile kanser oluşma riski arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (149). Düşük düzeyde diyetsel selenyum

alımıyla başta prostat kanseri olmak üzere mesane, beyin, özefagus, akciğer, baş-boyun, yumurtalık, pankreas, tiroid, mide, deri ve kolon kanserleri gibi birçok kanser türü arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (8-20).

Selenyum ve çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar ise sınırlıdır (21-25). HL ve HDL'li hastaların başvuru sırasında serum selenyum düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında düşük olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilimdalı ve Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Onkoloji bölümü tarafından takip edilen 31 lenfomalı hasta (19 HDL ve 12 HL) ele alınmıştır. Böylece etyolojik ajan olarak selenyum eksikliğinin rol alıp almadığını değerlendirmek mümkün olacaktır. Ayrıca hastalığın prognostik kriterleri ile de selenyum düzeyi arasında olası bir ilişkiyi değerlendirmek üzere de yaş, cinsiyet, B semptomları, histopatolojik alt grup, evre, laktat dehidrogenaz (LDH) ile ilişkisi olup olmadığını ve beyaz küre, hemoglobin, trombosit, sedimentasyon ile de ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Hastalarımızın ve kontrol grubumuzun besinsel durumunu değerlendirmek amacıyla boya göre ağırlık kriterini kullanarak, malnutrisyon durumunu değerlendirdik. HDL grubunda 2 hasta ve kontrol grubunda 1 vaka hafif malnutre bulundu. Diğer olgularda ise malnutrisyon saptanmadı.

HDL, HL ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Özgen ve ark. 2002-2004 yılları arasında Samsun' da yaptığı bir çalışmada 30 lenfoid maligniteli çocuk (17 ALL, 9 HDL ve 4 HL) ve 25 sağlıklı çocukta saç selenyum düzeyleri çalışılmıştır. Bu çalışmada da gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmamıştır (26). Ancak bizim çalışmamızda HL grubunun ortlama yaşı, HDL grubuna göre yüksek saptanırken, Özgen ve ark. yaptığı çalışmada yaş dağılımı açısından fark saptanmamıştır (26). HL' li hastalarımızın yaş ortalaması, gelişmiş ülkelerinkine benzer şekilde 10 yaş üstünde bulunmuştur. Bu sonuç ülkemizdeki HL' li hastaların, yaş demografik özelliğine ait özelliğin zaman

içerisinde Batı ülkelerindeki hastaların yaş özelliklerine doğru değiştiğinin kanıtını oluşturmaktadır.

Ülkemizde kan selenyum düzeylerine ve günlük selenyum alım düzeylerine ilişkin verilere baktığımızda Hıncal ve arkadaşlarının 1987-1988 yılları arasında Ankara ilinde orta ve orta-üst gelirli ailelerde 2 ay-13 yaş arası yaptığı 76 çocuktan oluşan ilk çalışmada ortalama serum selenyum düzeyi 88±12 μ/L bulunmuştur (114). Çalışmaya alınan çocuklarda malnutrisyon saptanmamış, çocukların yeterli ve dengeli beslendiği öğrenilmiştir. Sağlıklı çocuklar 2 ay-6 ay, 7 ay-12 ay, 1-2 yaş, 3-6 yaş ve 7-13 yaş olmak üzere yaş gruplarına ayrılmıştır. 2 ay-6 ay grubundaki çocukların selenyum düzeyi, 78,5±8,1 μg/L ile diğer yaş gruplarından düşük bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Selenyum değeri yaşla birlikte artış eğilimi göstermiş, kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hıncal ve ark.' nın çalışmasında bulunan ortalama selenyum değeri Amerika Birleşik Devletleri'nden düşük olsa da Yeni Zelanda, Finlandiya' dan yüksek bulunmuştur. Ardından, farklı yaş aralığında 218 kişiden oluşan heterojen bir grupta selenyum düzeyleri, kord kanında 45 μg/L; 2 ay-16 yaş grubunda 73.6 μg/L ve 18- 48 yaş grubunda 74.2 μg/L olarak belirlenmiştir (116). Diğer çalışmaların sonuçları da benzer aralıkta çıkmıştır; Mengübaş ve arkadaşları kız çocuklarında selenyum düzeyini 75±9 ng/ml, erkeklerde ise 65±10 ng/ml bulunmuştur (119). Erdoğan ve arkadaşları 250 okul çocuğu çağında serum selenyum düzeyini 51-58 μ/L bulmuştur (150). Bütün bu bilgiler dikkate alındığında ve tahmini selenyum düzeyi 50-70 μ/L aralığında olduğunda, selenyum günlük alımı 30-40 μ/gün bulunmuştur ki bu düzey RDA'nın önerilerinin altındadır. Ancak bizim hastalarımızın ve sağlıklı kontrollerimizin serum selenyum düzeyleri, daha önceden bildirilen değerlerin üzerinde bulunmuştur. Her ne kadar daha önceki verilerde günlük selenyum alım düzeyi RDA'nın önerilerinin altında bulunsa da, muhtemelen selenyum alım düzeyi günümüzde artmış olabilir. Ayrıca hastalarımızda ve sağlıklı kontrollerimizde malnutriyon bulunmayışı da, alım düzeyinin arttığına dair bir veri olabilir. Çalışmamızda kontrol grubunda 6 yaş altındaki olguların

selenyum düzeyi, 6 yaş üstündekilere göre düşük bulunmuştur ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Altı yaş altındaki çocuklar malnutrisyon açısından değerlendirildiğinde malnutre olmadıkları görüldü. Bu çocuklarda her ne kadar malnutrisyon olmasa da, diyetleri muhtemelen yeterli selenyum içermemekteydi. Büyük çocuklar ise deniz ürünleri, et, tahıl, kuruyemiş gibi selenyumdan zengin yiyecekleri daha fazla tükettiklerinden, selenyum düzeyleri bu nedenle yükselmiş olabilir. Literatüre baktığımızda Wasowics ve ark. 1984 yılında Polonya' dan bildirdiği çalışmasında, selenyumun yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (151). Ülkemizden Hıncal ve arkadaşlarının 1987-1988 yıllar arasında yağtığı çalışmada da selenyum düzeyinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar, bizim çalışmamaızdaki 6 yaş altı vakaların düşük selenyum düzeylerini desteklemektedir.

Çalışmamızda HDL ve HL grubunda tanı yaşı ve hasta selenyum düzeyi açısından ilişki saptanmadı. Özgen ve ark. çalışmasında da sonuçlar benzer bulunmuştur (26). Pazirandeh ve ark.'nın İran' ın Tahran bölgesinden yaptığı ve 1999 yılında yayınladığı çalışmasında 30 sağlıklı, 20 AML ve 40 ALL'li hasta ele alınmıştır. Bu çalışmada da yaş ile serum selenyum arasında ilişki saptanmamıştır (23). Çalışmamızda HL, HDL'li hastalar ve kontrol grubunda kız ve erkekler arasında serum selenyum değerleri açısından fark saptamadık. Özgen ve ark.'nın saç selenyum düzeylerinin bakıldığı çalışmasında da cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır (26). Yine Pazirandeh ve ark.'nın çalışmasında cinsiyetler arasında selenyum düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (23).

HL ve HDL' li hastaların ilk başvurusunda ki ve kontrol grubu arasında OSD açısından fark görülmemiştir. Özgen ve ark. 2002-2004 yılları arasında Samsun' da yaptığı çalışmasında hem lösemi ve hem de lenfomalı hastaların saç selenyum düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır; lenfoma grubunun selenyum düzeyi, ALL grubuna göre düşük bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Ancak Özgen ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubunda 30 hastanın 11'inde (%36) malnutrisyon saptanmıştır. Kontrol grubunda ise malnutrisyon saptanmamıştır. Malnutre

hastaların selenyum düzeyi, malnutre olmayanlara göre anlamlı düşük saptanırken, malnutre olmayan hastaların selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır. Bizim hasta grubumuzda ise HDL grubunda 2 hasta ve kontrol grubumuzda 1 çocukta hafif derecede malnutrisyon saptandı, diğer olgularda ise malnutrisyon yoktu. Postovsky ve arkadaşlarının İsrail-Hayfa' da 2000-2001 yılları arasında yaptığı çalışmada yeni tanı alan 42 hasta ele alınmıştır (AML, ALL, HL, nazofarangeal karsinom, koroid pleksus karsinomu, eozinofilik karsinom, beynin rabdoid tümörü, nazofarengeal lenfoma) (21). Hastalar 2 grupta toplanmıştır: lokalize hastalık, solid lokalize tümör, yaygın hastalık ise hematolojik malignite ve metastatik solid tümörlerden oluşmaktaydı. Yaygın hastalığı olan grupta selenyum düzeyi lokalize hastalığı olan gruba göre düşük bulunmasına rağmen, hastalarda malnutrisyon saptanmamıştır. Hastalarda akut kilo kaybı ekarte edilemese de (hastaların başvuru sırasında vücut kitle indeksi fazla kilolu sınırında bulunmuştur), beslenme durumunun hasta grubunda, düşük selenyum düzeyini belirleyemeyeceği sonucuna varmışlardır. Pazirandeh ve ark.'nın İran' da yaptığı çalışmasında 30 sağlıklı çocuk, 20 AML ve 40 ALL hastası değerlendirilmiştir. ALL'li hastalar ile kontrol grubu arasında serum selenyum düzeyleri açısından fark saptanmazken, AML'li hastalarda (76.46±24.59 μ/L) kontrol grubuna (102.38±19.25 μ/L) göre anlamlı düşük saptanmıştır (23). Sonuç olarak Pazirandeh ve arkadaşları, bu eklikliğin hastalıktan sorumlu olup olmadığı ya da kanserin ikincil etkisi sonucu oluşup oluşmadığı sorusuna halen yanıt beklemektedir. Parizandeh ve ark. bu hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası selenyum düzeylerini tekrar değerlendirilmiştir. ALL' li hastaların serum selenyum düzeylerinde belirgin düşüş saptanmıştır. Bu durum da ALL ve AML tedavileri sırasında uygulanan ilaçların farklılığına bağlanmıştır. Mikac-Devic ve ark.'nın Yugoslavya' da 1990 yılındaki çalışmasında 1-16 yaş arası 79 sağlıklı çocuk ile 89 hastanın (78 ALL, 5 HL ve HDL, 6 diğer malign proliferatif hastalık) serum selenyum düzeyleri ölçülmüştür (22). Bu hasta grubunun serum selenyum düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Ancak HL ve HDL'li hastaların serum selenyum düzeyleri,

kontrol grubu ile benzer saptanmıştır. Wasowicz ve ark.'nın 1994 yılında polonya' dan yayınladıkları çalışmasında 6 ay-7 yaş arası 205 kanserli çocuklarla 128 sağlıklı çocuğun serum selenyum düzeylerine bakılmış ve kanserli grubun serum selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (25). Gromadzinska ve arkadaşlarının Polonya' da 1988 yılında yaptığı çalışmasında 6 ay-15 yaş arası 23 nöroblastom ve 32 nefroblastomlu hastanın tam kan ve plazma selenyum düzeylerine bakılmıştır (24). Sağlıklı çocuklar 0,5-1 yaş, 1-3 yaş, 3,5-6 yaş ve 8-15 yaş gruplarına ayrılmıştır. Daha önce kan selenyum düzeyinin yaşa bağlı olduğunu tanımlamış olduklarından dolayı, bu yaş grupları belirtilmiştir(151). Sağlıklı kontrollerde, kan selenyum düzeyi, yaşla artış göstermiştir. Hastalarda tüm yaş gruplarda tam kan ve plazma selenyum düzeyleri ve GPx aktivitesi, kontrol grubuna göre anlamlı düşük ve lipid perosidaz konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Lipit peroksitlerin seviyesinin yüksek bulunması, lipid peroksitlerin neoplastik dokularda artar hipotezini doğrulamaktaydı. Kandaki selenyum konsantrasyonu, diyete, dolayısıyla bölgenin tarım ürünlerine bağlıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda, Polonya' daki halkın serum selenyum konsantrasyonunun, Almanya, Belçika ve Franda ile benzer olduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda Polonya' lı çocukların Batı Almanya' daki çocuklara göre daha düşük selenyum düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Kandaki selenyum konsantrasyonu, aynı zamanda beslenme alışkanlığı ile ilişkili olup, Avrupa' da yaşayan halk, yağ, şeker ve hayvansal proteinden zengin ancak selenyumdan fakir beslenmektedir. Bu çalışmacıların yaptıkları yoruma göre kanserli hastalarda kandaki selenyumun düşük saptanması, bu elementin yetersiz alımı sonucu olabilir. Organizmadaki selenyum düşüklüğü diğer mikroelementlerin eksikliği ya da fazlalığı sonrasında da oluşmuş olabilir. İleri evre hastalıkta selenyum düşüklüğü aşırı zayıflık ya da ikincil gelişen malabzorpsiyon sonucu oluşabilir. Bu araştırmacı grubu, düşük selenyum düzeyinin beslenme yetersizliğine bağlı olabileceğini düşünmüştür. Bu sonuç, bizim çalışmamızın sonucunda hastalarımızda normal bulduğumuz selenyum

düzeyini hastaların malnutrisyon olmaması, yani alımın normal olmasına bağladığımız tartışma hipotezimizi desteklemektedir.

Çalışmamızda HL ve HDL grubunda hasta beyaz küresi ile hasta selenyum düzeyleri açısından ilişki saptanmadı. Pazirandeh ve ark.'nın çalışmasında da serum selenyum düzeyi ile beyaz küre arasında ilişki saptanmamıştır (23).

Çalışmamızda HL ve HDL gruplarında evre ile serum selenyum düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Benzer olarak Gromadzinska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da farklı evrelerdeki hastaların selenyum düzeyleri farklı saptanmamıştır (24). Ancak Wasowicz ve ark.'nın çalışmasında serum selenyum düzeyi evre I veya evre II ile evre III arasında, evre I ile evre IV veya V arasında sadece 3-7 yaş grubunda anlamlı düşük saptanmıştır (25). Bu sonuç, yine bu yaş grubunda alımın yetersiz olduğu sonucunu desteklemektedir. Postovsky ve arkadaşlarının 42 yeni tanı kanserli hastada yaptığı çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış; buna göre 20 hasta lokalize, 22 hasta yaygın hastalık grubunda yer almıştır (21). Yaygın hastalıklı olanlarda serum selenyum düzeyi lokalize hastalığı olanlara göre düşük saptanmıştır. Bu çocukların, genel durumunun kötü olması, bu nedenle iştahlarının azalıp, besin alımının azalması, düşük selenyum düzeyini açıklayabilir. Ancak hastalar, başvuru sırasında fazla kilolu sınırında bulunmuştur. Hastalarda akut kilo kaybı ekarte edilemese de, besinsel durumun hasta grubunda, düşük selenyum düzeyini belirleyemeyeceği sonucuna varmışlardır. Bizim hasta grubumuzda HL' li grupta erken evre ve ileri evre hastaların selenyum düzeyleri arasında fark saptamadık. Hastaların malnutrisyonlarının olmayışı, bu çocukların selenyumdan düşük içerikli beslenmiş olabilecekleri sonucunu desteklemektedir.

Çavdar ve arkadaşlarının 2002 yılıda yayınladıkları bir çalışmada 96 malign lenfomalı hastanın (81 HL ve 15 BL) çinko düzeyi ve ayrıca 21 hastanın selenyum düzeylerine bakılmıştır. Çinko ve selenyum düzeyleri, kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. (plazma ve

saç selenyum düzeyleri HL' de sırayla 42±7 ng/ml ve 290±37 ng/g, BL' de sırayla 36±4 ng/ml ve 233±13 ng/g, kontrol grubunda 50±5 ng/ml ve 338±18 ng/g). Bu çalışmada saç selenyum ve çinko düzeyi nin düşük bulunması, kronik eksikliği işaret ettiği şeklinde yorumlanmıştır. Türk çocuklarında malign lenfoma ve kronik çinko ve selenyum eksikliği arasında ilişkili bulunmuştur. Kronik eksikliği, düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerden gelen çocukların beslenmesinin selenyumdan fakir olmasına bağlamışlardır (145).

Sonuç olarak; çalışmamızda sağlıklı çocuklar, HL ve HDL arasında serum selenyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Serum selenyum düzeyi ile yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ve B semptomları, histopatolojik alt grup, evre, LDH gibi prognostik kriterler ile ilişkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki saptamadık. Beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ile ilişkili bulmadık. Daha önceki çalışmalarda hastalarda malnutrisyonun olması, bizim hastalarımızda malnutrisyonun olmaması bu sonucu doğurmuş olabilir. Ayrıca serum selenyum düzeyi, diyet, günlük değişim ve akut patolojilerden etkilenir. Ancak saç, oldukça stabildir ve geçmiş olayları yansıtır. Bu nedenle daha önceden yapılan, saç selenyum düzeyini gösteren değişik çalışmalarda, kronik eksiklik gösterilmiş olabilir. Bizim çalışmamızda hasta gruplarında malnutrisyonun olmaması, selenyum düzeyinin normal bulunması, selenyumun HDL ve HL gelişiminde rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak daha kesin sonuçlar için daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı çocuğun olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Çocukluk Çağı Lenfomalarında Serum Selenyum Düzeyinin Etyolojik Açıdan Önemi ve Prognoz Üzerinde Etkileri

Amaç: HL ve HDL'lı hastaların başvuru sırasında serum selenyum düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında düşük olup olmadığını araştırmak ve yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ile B semptomları, histopatolojik alt grup, evre, LDH gibi prognostik kriterler ile ilişkisine olup olmadığını ve beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak

Hastalar ve Metod: Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölümü ve Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi tarafından takip edilen 15 Hodgkin lenfoma ve 20 Hodgkin dışı lenfomalı hasta ile 28 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Ancak HL'li 3 hasta ve HDL'li 1 hastanın serumları teknik nedenle çalışılamamıştır. Serum örnekleri hastalardan tedavi öncesinde alınmıştır ve atomik abzorpsiyon yöntemiyle çalışılmıştır.

Bulgular: Ortalama selenyum değeri HL, HDL ve sağlıklı kontrol grubunda sırayla 123,42 ± 27,907 μ/L, 145,74 ± 43,372 μ/L ve 120,96 ± 39,533 μ/L bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar içinde malnutrisyona rastlanmamıştır. Serum selenyum düzeyi ile yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ile B semptomları, histopatolojik alt tip, evre ve LDH gibi prognostik faktörler ile ilişki bulunmamıştır. Ayrıca serum selenyum düzeyi ile beyez küre sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı arasında da ilişki saptanmamıştır. Sadece HL grubunda eritrosit sedimantasyon hızı, HDL grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. (Ortanca değer 88 mm/saat, dağılım 16-145 mm/h).

Sonuç: Bir çok erişkin kanserinde düşük selenyum düzeyi ile kanser insidansı arasında ilişki saptanmıştır. Ancak çocukluk çağı kanserleri ile selenyum arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır. Daha önce yapılan

çalışmalarda hastalarda malnutrisyon saptanmıştır. Bizim hastalarımızda malnutrisyona rastlamadık. Bu nedenle hastalarımızın selenyum düzeyini düşük bulmamış olabiliriz. Bizim çalışmamızda hasta gruplarında malnutrisyonun olmaması, selenyum düzeyinin normal bulunması, selenyumnun HDL ve HL gelişiminde rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak daha kesin sonuçlar için daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı çocuğun olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

The Importance of Serum Selenium Levels In Etiology of Newly Diagnosed Pediatric Lymphomas and Effect on Prognostic Factors

Objectives: The aim of this study is to evaluate the serum selenium concentrations in newly diagnosed pediatric Hodgkin' s Lymphoma (HL) and Non-Hodgkin lymphoma (NHL), to compare with healthy children and to evaluate the association of serum selenium level between demografic properties such as age, sex and prognostic factors B symptoms, hystopathology, stage, LDH status and also between white blood cell count, hemoglobin level, platelet count and erythrocyte sedimantation rate.

Patients and Method: Newly diagnosed 12 HL and 19 NHL patients, 28 healthy children were incorporated into this study. Serum specimens of patients were collected before treatment and they were studied with atomic absorbtion method.

Results: Mean selenium level of HL, NHL and healthy controls were found 123,42 ± 27,907 μ/L, 145,74 ± 43,372 μ/L and 120,96 ± 39,533 μ/L respectively. There was no statistically significant difference between groups ($p>0.05$). There was no malnourished child in all groups. Also there was no association between serum selenium and demografic properties such as age, sex and prognostic factors such as B symptoms, hystopathology, stage, LDH status and also there was no association between selenium and white blood cell count, hemoglobin level, platelet count and erythrocyte sedimantation rate. Only, the erythrocyte sedimantation rate was significantly higher in HL (median was 88 mm/h, range from 16-145 mm/h).

Conclusion: Low selenium levels have been found in association with high incidences of various types of adult cancers. Much less is known about this issue among pediatric cancers. Malnutrition of patients were determined in previously studies. Our patients were not malnutrated. For this reason

selenium levels of our patients were not low. We suggest that selenyum has no role in the devolopment of HL and NHL because there was no malnutrition in our patients and they had normal level of serum selenium. But we need futher studies including more patients and healthy controls to demonstrate the association between selenium and lymphoma.

8. KAYNAKLAR

1. Linet MS, Ries LA, Smith MA, et al. Cancer surveillance series: recent trends in childhoodcancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1051-1058.
2. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease*. J Clin Oncol*. 1986;4:830-837.
3. Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17:477-484.
4. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet.* 1982;2:631-633.
5. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med.* 1988;108:744-753.
6. Zeng H, Combs GF Jr. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2008;19:1-7.
7. Underwood EJ. Selenium. EJ. Underwood (Ed.). *Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Fourth Edition*. (pp303-345). New York: Academic Press.
8. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP, Morris JS, Hoffman SC, Comstock GW. *Journal of National Cancer Institute*. 1996;88:32-37.
9. Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Research*. 1989;49:6144-6148.
10. Philipov P, Tzatchev K. Selenium concentrations in serum of patients with cerebral and extracerebral tumors. *Zentralblatt für Neurochirurgie*. 1988;49:344-7.

11. Jaskiewicz K, Marasas WF, Rossouw JE, Van Niekerk FE, Heine Tech EW. Selenium and other mineral elements in populations at risk for esophageal cancer. *Cancer*. 1988;62:2635-2639.
12. Gerhardsson L, Brune D, Nordberg IG, Wester PO. Protective effect of selenium on lung cancer in smelter workers. *British Journal of İndustrial Medicine*. 1985;42:617-626.
13. Miyamoto H, Araya Y, Ito M, Isobe H, Dosaka H, Shimizu T, Kishi F, Yamamoto I, Honma H, Kawakami Y. Serum selenium and vitamin E concentrations in families of lung cancer patients. *Cancer.* 1987;6:1159-1162.
14. Westin T, Ahlbom E, Johansson E, Sandström B, Karlberg I, Edström S. Circulating levels of selenium and zinc in relation to nutritional status in patients with head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery.* 1898;115:1079-1082.
15. Glattre E, Thomassen Y, Thoresen SO, Haldorsen T, Lund-Larsen PG, Theodorsen L, Aaseth J. Prediagnostic serum selenium in a casecontrol study of thyroid cancer. *International Journal of Epidemiology*. 1989;18:45-49.
16. Caygill CP, Lavery K, Judd PA, Hill MJ, Diplock AT. Serum selenium and gastric cancer in two regions of Norfolk*. Food Additives and Contaminants.*1989; 6:359-363.
17. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Alfthan G, Aaran RK, Teppo L, Hakama M. Serum vitamin E, serum selenium and the risk of gastrointestinal cancer. *International Journal of Cancer.* 1988;42:846-850.
18. Reinhold U, Biltz H, Bayer W, Schmidt KH. Serum selenium levels in patients with malignant melanoma. *Acta Dermato-Venereologica*. 1989;69:132-136.
19. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *Journal of National Cancer Institute.* 1988;90:1219-1224.

20. Combs GF Jr, Clark LC, Turnbull BW. Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 1997;92:42-45.
21. Postovsky S, Arush MW, Diamond E, et al. The prevalence of low selenium levels in newly diagnosed pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:273–280.
22. Mikac-Devic M, Ferenec D, Tiefenbach A. Serum selenium levels in untreated children with acute lymphoblastic leukemia I. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1990;4:7–10.
23. Pazirandeh A, Assadi Nejad M, Vossogh P. Determination of selenium in blood serum of children with acute leukemia and effects of chemotherapy on serum selenium level. *J Trace Elements Med Biol*. 1999;13:242–246.
24. Gromadzinska J, Wasowicz W, Sklodowska M, et al. Glutathione peroxidase activity, selenium and lipid peroxides levels in blood of cancer children. *Ann Clin Res*. 1988;20:177–183.
25. Wasowicz W, Gromadzinska J, Sklodowska M, et al. Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of children with cancer. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8:53–57.
26. Ozgen IT, Dagdemir A, Elli M, Saraymen R, Pinarli FG, Fisgin T, Albayrak D, Acar s. Hair selenium status in children with leukemia and lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:519-522.
27. Kay NE, Ackerman SK, Douglas SD. Anatomy of the immune system. *Semin Hematol.* 1979; 16:252-282.
28. Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:251-262.
29. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1832;17:68.
30. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (Hodgkin's disease) with remarks. *Guy's Hosp Rep.* 1865;11:56.

31. Sternberg C. Über eine eigenartige, unter dem bilde der pseudo-leukaemie verlaufende tuberkulose des lymphatischen apparates. *Z Heilk.* 1989;19:21-90
32. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin disease with special reference to its relation to tuberculosis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1902;10:133-196.
33. Seif GS, Spriggs AI. Chromosome changes in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1967;39:557-570.
34. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells piced from histological sections showclonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:10962-10966.
35. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001.
36. Lukes RJ, Butler JJ. The patjology and nomenclature of Hodgkin disease. *Cancer Res.* 1966;26:1063-1083.
37. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-1392.
38. Seitz V, Hummel M, Marafioti T, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood.* 2000;95:3020-3024.
39. Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood.* 2001;97:496-501.
40. Foss HD, Reusch R, Demel G, et al. Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classic

Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. *Blood.* 1999;94::3108-3113.

41. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease-associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985;66:848-858.
42. Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007, CİLT 20, Sayı:2.
43. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte-predominant Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 2000;96:1889-1899.
44. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol.* 2004;22:11-26.
45. International Agency for Research on Cancer. Cancer Insidence in Five Continents, vol VII (Publication No. 143). Lyon, France, IARC, 1997.
46. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, Grufferman S. International patterns in the ocurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer.* 1995;61:165-169.
47. Lanzkowsky,P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, 4 th ed. 2005, pp 453-490.
48. Spitz MR, Sider JG, Johnson CC, et al. Ethnic patterns of Hodgkin disease insidence among childern and adolescents in the United States, 1973-82. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:235-239.
49. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In Reis LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 (NIH

Publication No. 99-4649). Bethesda, Md, National Cancer Institute, SEER Program, 1999, pp 35-49.

50. Dörffel W, Schellong G. Morbus Hodgkin. In Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (eds). Paediatrische Haematologie und Onkologie. Heidelberg, Germany, Springer, 2006, pp 770-776.
51. Cavdar AO, Tacoy A, Babacan E, Gozdasoglu S, Arcasoy A, Topuz U, Cin S, Erten J. Hodgkin's disease in Turkish children: a clinical and histopathologic analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1977 Mar;58(3):479-81.
52. Cavdar AO, Pamir A, Gozdasoglu S, Babacan E, Yavuz G, Unal E, Uluoglu O, Tacyildiz N, İkiciogullari A. Hodgkin disease in Children: Clinicoepidemiologic and Viral (Epstein-Barr Virus) Analysis. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:18-24.
53. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966;26:1189-1201.
54. Rosdahl N, Larsen SO, Clemmesen J. Hodgkin's disease in patients with previous infectious mononucleosis: 30 years' experience. *BMJ.* 1974;2:253-256.
55. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1987;129:86-91.
56. Weiss LM, Moıvahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cellsvof Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1989;320:502-506.
57. Gulley ML, Eagen PA, Quintanilla-Martinez L, et al. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood.* 1994;83:1595-1602.
58. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1324-1332.
59. Khan G, Coates PJ. The role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin´s disease. *J Pathol.* 1994;174:141-149.

60. Andriko JA, Aguilera NS, Nandedkar MA, Abbondanzo SL. Childhood Hodgkin´s disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein-Barr virus. *Mod Pathol*. 1997;10:336-371.
61. Khalidi HS, Lones MA, Zhou Y, et al. Detection of Epstein-Barr virus in the L&H cells of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: Report of a case documented by immunohistochemical, in situ hybridization, and polymerase chain reaction methods. *Am J Clin Pathol.* 1997;on:366-371.
62. Razis DV, Diamond HD, Craver LF. Familial Hodgkin's disease: its significance and implications. *Ann Intern Med.* 1959;51:933-971.
63. Robertson SI, Lowman IT, Grufferman S, et al. Familial Hodgkin's disease. A clinical and laboratory investigation. *Cancer.* 1987;59:1314-1319.
64. Cavdar AO, Babacan E, Gozdasoglu S, Erten J, Cin S, Arcasoy A, Ertem U. Zinc and Anergy in Pediatric Hodgkin's Disease in Turkey. *Cancer.* 1987;59:305-309.
65. Martin D. Abeloff, James O. Armitage, Allen S. Lichter, John E. Niederhuber, Clinical Oncology, second edition, 2000, pp 2620-2657.
66. Yahalom J, Straus D. Hodgkin´s lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. Cancer management: a multidisciplinary approach. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media; 2005. p 675.
67. Babacan E, Cavdar AO, Arcasoy A. Serum zinc levels, lymphocyte counts and functions in pediatric Hodgkin's disease. *Boll Ist Sieroter Milan.* 1977 Jul 31;56(3):228-34.
68. Cavdar AO, Babacan E, Ertem U, Gozdasoglu S, Arcasoy A. Zinc status and cellular immunity in pediatric Hodgkin's disease. *Prog Clin Biol Res.* 1983;129:207-20.
69. Kostakoglu L, Lepnard JP, Kuji I, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer.* 2002;94:879-888.

70. Wirth A, Seymoyr JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy and conventional staging for Hodgkin´s disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002;112:262-268.
71. Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2004;34:190-198.
72. Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-AustrianPediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:3736-3744.
73. Pizzo Philip A, Poplack David G. Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition. 2006. Pp 722-747.
74. Rappaport H. Tumors of the hematopoetic system. In Atlas of Tumor Pathology, Section 3, Fascicles 8. Washington, DC, Armed Forces Institude of Pathology, 1966, pp 97-161.
75. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer.* 1974;34(Suppl):503.
76. Gerard-Marchant R, Hamlin I, lennert K, et al. Classification of non-Hodgkin lymphomas (letter to the editor). Lancet. 1974;ii:406-408
77. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet. 1988;1:292-293.
78. National Cancer İnstitute sponsored study of classification on non-Hodgkin lymphomas: summary and description of a working formulation forclinical usage. The Non-Hodgkin LymphomaPathology Classification Project. *Cancer.* 1982;49:2112-2135.
79. Orkin SH, Fisher DH, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Oncology of Infancy and Childhood. 2009. Pp 417-505.
80. Epstein MA, Achong BG, BArr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;15:702-703.
81. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review*. Cancer.* 1971;28:89-98.

82. Kersey JH, Spector BD, Good RA. Cancer in children with primary immunodeficiency diseases. *J Pediatr.* 1974;84:263-264.
83. Frizzera G, Rosai J, Dehner LP, et al. Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: new findings based on an up-to-date histologic classification of 35 cases*. Cancer.* 1980;46:692-699.
84. Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. *Br Med J.* 1962;5311:1019-1023.
85. Wright DH. The epidemiology of Burkitt's tumor. *Cancer Res.* 1967;27:2424-2438.
86. Joncas JH, Russo P, Brochu P, et al. Epstein-Barr virus polymorphic B-cell lymphoma associated with leukemia and with congenital immunodeficiencies (see comments). *J Clin Oncol.* 1990;8:378-384.
87. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-492.
88. Cavdar AO, Gozdasoglu S, Yavuz G, Babacan E, Unal E, Uluoglu O, Yucesan S, Magrath IT, Akar N. Burkitt's lymphoma between African and American types in Turkish children: clinical, viral (EBV), and molecular studies. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(1):36-42.
89. Cavdar AO, Yavuz G, Babacan E, Gozdasoglu S, Unal E, Ertem U, Pamir A, Yucesan S, Gokcora H, Uluoglu O. Burkitt's lymphoma in Turkish children: clinical, viral [EBV] and molecular studies. *Leuk Lymphoma.* 1994 Jul;14(3-4):323-30.
90. Ertem U, Duru F, Pamir A, Tacyildiz N, Dagdemir A, Akcayoz A, Uluoglu O, Tezip T. Burkitt's Lymphoma in 63 Turkish Children Diagnosed Over a 10 Year Period. *Pediatr Heamatol Oncol.* 1996 Mar-Apr;13(2):123-34.
91. Gozdasoglu S, Cavdar AO, Arcasoy A, Akar N. Serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol.* 1982;67(1):67-70.
92. Motchnik PA, Tappel AL. Multiple selenocysteine content of selenoprotein P in rats. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 1990;40:265-269.

93. Lyons GH, Genc Y, Stangoulis JC, Palmer LT, Graham RD. Selenium distribution in wheat grain, and the effect of postharvest processing on wheat selenium content. *Biological Trace Element Research*. 2005;103:155-168.
94. Riberio RC, Kushner PJ, Baxter JD. The nuclear hormone receptor gene superfamily. *Annual Review of Medicine.* 1995;46:443-453.
95. Wisniak J. Jöns Jacob Berzelius A Guide to the Perplexed Chemist. *The Chemical Educator*. 2005;1:343–350.
96. WHO Environmental Health Criteria 58. A Report of the International Programme on Chemical Safety. 1987. World Health Organization, Genova.
97. Combs GF. Selenium in foods. *Advances in Food Research*. 1988;32:85-113.
98. Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium. *European Journal of Clinical Nutrition.* 1997;51:20-23.
99. Lauchli A. Selenium in plants: Uptake, functions, and environmental toxicity. *Botanica Acta*. 1993;106:455-468.
100. Larsen PR. The Thyroid. J.B. Wyngaarden, L.H. Smith, C. Bennett. (Ed.), Cecil Textbook of Medicine. 19th Edition. (s.1248-1271). Philadelphia:W.B. Saunders Press.
101. Barceloux DG. Selenium. *Clinical Toxicology.* 1999;37:145-172.
102. Fischer A, Pallauf J, Gohil K, Weber SU, Packer L, Rimbach G. Effect of selenium and vitamin E deficiency on differential gene expression in rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;285:470-475.
103. Wilber CG. Toxicology of Selenium: A Review. *Clinical Toxicology*. 1980;17:171-230.
104. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Kohrle J. Identification of Type I Iodothyronine 5'-deiodinase as a Selenoenzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1990;173:1143-1149.
105. Berry MJ, BanuL, Larsen PR. Type I Iodothyronine Deiodinase is a Selenocysteine- Containing Enzyme. *Nature*. 1991;49:438-440.

106. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Hepatic Iodothyronine 5'-deiodinase. The role of Selenium. *Biochemistry Journa.* 1990;272:537-540.
107. Croteau W, Whittemore SI, Schneider MJ, St. Germain DL. Cloning and Expresion of a cDNA for a Mammalian Type III Iodothyronine Deiodinase. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270:16569-16575.
108. Itoh M, Suzuki KT. Effects of dose on the metylation of selenium to monomethylselenol and trimermethylselenonium ion in rats. *Archives of Toxicology*. 1997;71:461-466.
109. Hasegawa T, Mihara M, Nakamuro K, Sayato Y. Mechanisms of selenium methylation and toxicity in mice treated with selenocystine. *Archives of Toxicology*. 1996;71:31-38.
110. Combs GF, Jr Combs SB. The nutritional biochemistry of selenium. *Annual Review of Nutrution.* 1984;4:257-280.
111. Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJ. The antioxidants—vitamin C,vitamin E, selenium, and carotenoids. *Journal of Agromedicine.* 2003;9:65-82.
112. Subcommittee of Tenth Edition of RDAs, Food and Nutritional Board, National Research Council. *Recommended Dietary Allowances. 10th Edition.1989. pp* 284. National Academy Press: Washington.
113. Ataçeri N. Lösemili Çocuklarda Serum Selenyum Düzeyleri. Farmasötik Toksikoloji Bilim Uzmanlığı Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal), Ankara 1988.
114. Hıncal F, Yetgin S, Ataçeri N. Selenium Status in Turkey. I. Serum Selenium levels in Infants and Children in Ankara. *Biological Trace Element Research.* 1989;20:161-167.
115. Başaran N, Hıncal F, Yetgin S. Selenium Status in Adults in Ankara. FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi. 1990;15:183-194.
116. Hıncal F, Başaran N, Yetgin S, Gökmen O. Selenium Status inTurkey. II. Serum Selenium Concentration in Healthy Residents of Different Ages in Ankara. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*. 1994;8:9-12.

117. Giray B, Hıncal F.Selenium Status In Turkey: Possible Link Between Status of Selenium, Iodine, Antioxidant Enzymes And Oxidative DNA Damage. *Journal of Radioanalalytical and Nuclear Chemistry.* 2004;259:199-206
118. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Selenium. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington D.C.:National Academy Press; 2000:284-324.
119. Mengubas K, Diab NA, Gokmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium Status of Healthy Turkish Children. *Biol Trace Elem Res*. 1996 Aug;54(2):163-72.
120. Von Stockhausen HB. Selenium in total parenteral nutrition. *Biological Trace Element Researh*. 1988;15:147-155.
121. Prendiville JS, Manfredi LN. Skin signs of nutritional disorders. *Seminars on Dermatology*. 1992;11:88-97.
122. Chariot P, Bignani O. Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans. *Muscle Nerve*. 2003;27:662-668.
123. Keshan Disease Research Group of The Chinese Academy of Medical Sciences. Epidemiologic Studies of the Etiologic Relationship of selenium and Keshan Disease. *Clinical Medicine Journal*. 1979;92:477-482.
124. Keshan Disease Research Group of The Chinese Academy of Medical Sciences. Observations of Effects of Sodium Selenite in Prevention of Keshan Disease. *Clinical Medicine Journal*.1979;92:471-472.
125. Schrauzer GN. Selenium. J. Neve. (Ed.) *Selenium in Medicine and Biology*. pp34-46. Berlin: Walter de Gruyter and Co.
126. Yang G, Chen J, Chen W. Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement in humans. *World Review of Nutrition and Dietetics,*1988;55:98-105.
127. Lians S. The prophylacitic and curic effect of selenium in combatting of Kashin-Beck Disease. G.F. Combs (Ed.). *Proceeding of 3rd International Symposium on Selenium Biology and Medicine*. 1986. pp87-94. Westport:Avi Publ.Co

128. Barceloux DG. Selenium. *Clinical Toxicology.*1999;37:145-172.
129. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr Suppl.* 1993;57:259S-63S.
130. Department of Keshan Disease Research, Jilin Medical University. The primary report on the water/soil etiology of Keshan disease. In: Collected works of the National Symposium on the Etiology of Keshan Disease in 1973. 1974:27-33 (in Chinese).
131. Department of Keshan Disease Research, Jilin Medical University. The primary report on the water/soil etiology of Keshan disease. In: Collected works of the National Symposium on the Etiology of Keshan Disease in 1973. 1974:27-33 (in Chinese).
132. Maksimović ZJ. Selenium deficiency and Balkan endemic nephropathy. *Kidney International*. 1991;34:12-14.
133. Dumont JE, Corvilain B, Contempre B. The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 1994;100:163-166.
134. Combs GF Jr. Impact of selenium and cancer-prevention findings on the nutrition-health paradigm. *Nutrution and Cancer*. 2001;40:6-11.
135. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;15:233-244.
136. Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23:152-160
137. Wang XL. Assessment of biomarker selection in selenium-deficiency disease. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2006;83:389.
138. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annual Review of Nutrition*. 2005;25:215-235.
139. Alexander J. Selenium. *Novartis Foundation Symposium*. 2007;282:143-149.

140. Klein EA, Lippman SM, Thompson IM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, Coltman C. The selenium and vitamin E cancer prevention trial. *World Journal of Urology*. 2003;21:21-7.
141. Last K, Maharaj L, Perry J, Strauss S, Fitzgibbon J, Lister T. A & Joel S. The activity of methylated and non-methylated selenium species in lymphoma cell lines and primary tumors. *Annals of Oncology*. 2006;17:773-779.
142. Avanzini P, Vinceti M, Ilariucci F, Masini L, D'Inca M, Vivoli G. Serum selenium concentrations in patients with newly diagnosed lymphoid malignancies. *Haematologica*. 1995;80:505-511.
143. Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, Favier A. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study--design, methods, and participant characteristics. SUpplementation en VItamines et Minéraux AntioXydants. *Controlled Clinical Trials*. 1998;19:336-351.
144. Hatfield DL, Gladyshev VN. The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) reveals the need for better understanding of selenium biology. *Molecular Intervations*. 2009;9:18-21.
145. Cavdar AO, Gozdasoglu S, Babacan E, Mengubas K, Unal E, Yavuz G, Tacyildiz N. Zinc and selenium status in pediatric malignant lymphomas. *Nutr Cancer.* 2009 Nov;61(6):888-90.
146. Burk RF. Recent developments in trace element metabolism anda function: newer roles of selenium in nutrition. *J Nutr*. 1989;119:1051-1054.
147. Sunde RA. Molecular biology of selenoproteins. *Annu Rev Nutr*. 1990;10:451-474.
148. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J.* 1969;100:682.

149. Combs G.F.Jr, Lü J. Chapter 17. Selenium as a chemopreventive agent. Hatfield. D. (Ed.). *Selenium: Its molecular biology and role in human health.* (s. 205-218). Massachusetts:Kluwer Academic Publishers 2003.
150. Erdogan MF, Erdogan G, Sav H, Gullu S, KAmel N. Endemic goiter, thiocyanate overload, and selenium status in scholl-age children. Biol Trace Elem Res. 2001;79:121-30.
151. Wasowicz W, Sklodowska M, Gromadzinska J, Zachara B, Kawiorski J. Selenium and lipid peroxides concentrations and glutathione peroxidase activity in blood of healthy children. Moscow:16th FEBS Meeting 1984:220.
152. Gromadzinska J, Reszka E, Bruzelius K, Wasowicz W, Akesson B. Selenium and cancer: biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements. Eur J Nutr. 2008;47:29-50.

9. EKLER

Ek 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Veli,

Lenfomalar, çocukluk çağı kanserleri arasında Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde 3. sırayı alırken Türkiye' de ve gelişmekte olan ülkelerde 2. sırayı alır. Klinik bulguları ve tedavi yöntemleriyle birbirinden farklı olan Hodgkin Hastalığı (HH) ve Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Selenyum, insanlar için gerekli bir elementtir. Bilinen en iyi görevi vücutta oksijenin ortaya çıkardığı zararlı etkileri ortadan kaldırmaktır. Selenyum eksikliği tek başına hastalığa neden olmaz. Diğer besinler, biyokimyasal ve enfeksiyon streslerle birlikte vücudu daha duyarlı hale getirir. . İnsan fizyolojisinde önemli bir rolü olan selenyumun eksikliğinde depresyondan, damar tıkanıklığı ve kansere kadar bir çok hastalık oluşur. Selenyumun kansere karşı koruyucu etkisi ilk kez 1969 yılında ABD' de selenyum alımı fazla olan kişilerde kanserin daha az görülmesiyle ortaya atılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, öncelikle çocukluk çağı lenfomalarında serum selenyum düzeyinin düşük olup olmadığını göstermektir. Düşük ise selenyum düzeyinin hastalığın ortaya çıkışında olası rolünü gündeme getirmek, hastalığın evresi üzerinde, tedaviye yanıtında ve tedavi sonrası hastalık tekrar sıklığında rolü olup olmadığının araştırılmasıdır. Aynı coğrafi bölgede yaşayan ve yaklaşık olarak aynı yaş gruplarında ve sosyo-ekonomik düzeyde bulunan, kliniğimize başvuran lenfomalı hastaların serum selenyum düzeyleri ile sağlıklı çocukların serum selenyum düzeyleri ile karşılaştırmaktır. Değerlendirme sırasında hastaların yaşı, gelişimi, cinsiyeti, geldiği coğrafi bölge göz önünde bulundurulacaktır.

Çalışmaya 30 lenfomalı hasta ve 20 sağlıklı çocuk dahil edilecektir ve siz ebeveynlerin onayı alınacaktır. Çalışmada çocuklardan 1 tatlı kaşığı kan örneği alınacaktır. Sizin velisi olduğunuz çocuğunuz çalışmaya lenfoma grubu içerisinde gönüllü olarak katılmaktadır. Çalışmaya katılmamanız durumunda çocuğunuzun tedavisine titizlikle devam edilecektir.

Rutin kan alımı sırasında:

1. Kan verme işlemi dışında başka bir işlem ve risk söz konusu değildir.
2. Çalışmanın sonucunda elde edilecek veriler çocukluk çağı lenfomalarında serum selenyum düzeyinin etyolojik açıdan önemi ve prognoz üzerine etkileri hakkında bilgi sağlayacaktır.
3. Araştırmaya başlandıktan sonra devam etmek istemediğiniz takdirde çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz.
4. Araştırmacılar sizin onayınız olmadan sizi çalışma dışında bırakma hakkına sahiptir.
5. Uygulanacak testlerle ilgili siz veya sosyal güvencenizi sağlayan kurum herhangi bir yük altına girmeyecektir.

İstenen inceleme:

Serumda Selenyum düzeyinin saptanması

ONAM FORMU

"ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARINDA SERUM SELENYUM DÜZEYİNİN ETYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMİ VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKLERİ" adlı çalışma bana doktor……..tarafından sözlü olarak da anlatıldı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Elde edilecek bireysel örnekten başka incelemelerde de araştırma amaçlı olarak yararlanılmasını

Uygun buluyorum ☐ Uygun bulmuyorum ☐

Hastanın Adı Soyadı Tarih
İmza

Veli Adı Soyadı Tarih
İmza

Doktor Adı Soyadı Tarih
İmza

Çalışma Prof. Dr. Nurdan Taçyıldız tarafından yürütülmektedir. (Tlf: 0 542 235 34 24)

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Veli,

Lenfomalar, çocukluk çağı kanserleri arasında Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde 3. sırayı alırken Türkiye' de ve gelişmekte olan ülkelerde 2. sırayı alır. Klinik bulguları ve tedavi yöntemleriyle birbirinden farklı olan Hodgkin Hastalığı (HH) ve Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Selenyum, insanlar için gerekli bir elementtir. Bilinen en iyi görevi vücutta oksijenin ortaya çıkardığı zararlı etkileri ortadan kaldırmaktır. Selenyum eksikliği tek başına hastalığa neden olmaz. Diğer besinler, biyokimyasal ve enfeksiyon streslerle birlikte vücudu daha duyarlı hale getirir. . İnsan fizyolojisinde önemli bir rolü olan selenyumun eksikliğinde depresyondan, damar tıkanıklığı ve kansere kadar bir çok hastalık oluşur. Selenyumun kansere karşı koruyucu etkisi ilk kez 1969 yılında ABD' de selenyum alımı fazla olan kişilerde kanserin daha az görülmesiyle ortaya atılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, öncelikle çocukluk çağı lenfomalarında serum selenyum düzeyinin düşük olup olmadığını göstermektir. Düşük ise selenyum düzeyinin hastalığın ortaya çıkışında olası rolünü gündeme getirmek, hastalığın evresi üzerinde, tedaviye yanıtında ve tedavi sonrası hastalık tekrar sıklığında rolü olup olmadığının araştırılmasıdır. Aynı coğrafi bölgede yaşayan ve yaklaşık olarak aynı yaş gruplarında ve sosyo-ekonomik düzeyde bulunan, kliniğimize başvuran lenfomalı hastaların serum selenyum düzeyleri ile sağlıklı çocukların serum selenyum düzeyleri ile karşılaştırmaktır. Değerlendirme sırasında hastaların yaşı, gelişimi, cinsiyeti, geldiği coğrafi bölge göz önünde bulundurulacaktır.

Çalışmaya 30 lenfomalı hasta ve 20 sağlıklı çocuk dahil edilecektir ve siz ebeveynlerin onayı alınacaktır. Çalışmada çocuklardan 1 tatlı kaşığı kan örneği alınacaktır. Sizin velisi olduğunuz çocuğunuz lenfoma değildir, çalışmaya sağlıklı grup içerisinde gönüllü olarak katılmaktadır.

Rutin kan alımı sırasında:

3. Kan verme işlemi dışında başka bir işlem ve risk söz konusu değildir.
4. Çalışmanın sonucunda elde edilecek veriler çocukluk çağı lenfomalarında serum selenyum düzeyinin etyolojik açıdan önemi ve prognoz üzerine etkileri hakkında bilgi sağlayacaktır.
3. Araştırmaya başlandıktan sonra devam etmek istemediğiniz takdirde çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz.
4. Araştırmacılar sizin onayınız olmadan sizi çalışma dışında bırakma hakkına sahiptir.
5. Uygulanacak testlerle ilgili siz veya sosyal güvencenizi sağlayan kurum herhangi bir yük altına girmeyecektir.

İstenen inceleme:

Serumda Selenyum düzeyinin saptanması

ONAM FORMU

"ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARINDA SERUM SELENYUM DÜZEYİNİN ETYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMİ VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKLERİ" adlı çalışma bana doktor……..tarafından sözlü olarak da anlatıldı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Elde edilecek bireysel örnekten başka incelemelerde de araştırma amaçlı olarak yararlanılmasını

Uygun buluyorum ☐ Uygun bulmuyorum ☐

Hastanın Adı Soyadı Tarih
İmza

Veli Adı Soyadı Tarih
İmza

Doktor Adı Soyadı Tarih
İmza

Çalışma Prof. Dr. Nurdan Taçyıldız tarafından yürütülmektedir. (Tlf: 0 542 235 34 24)