

LENFOMALI HASTALARDA LÖKOSİT ALKALEN FOSFATAZ (LAP) DÜZEYLERİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN (x)

Dr. Mustafa ERKUL (xx)

Ö Z E T

Bu çalışma 25'i lenfomalı hasta ve 10'u kontrol grubu olmak üzere toplam 35 olgu üzerinde yapıldı. Olguların LAP aktiviteleri ölçülerek, bulunan değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. LAP aktivitesi ile lökosit sayısı ve granülosit yüzdesi arasındaki ilişkiler araştırıldı.

LAP aktivitesinin Hodgkin hastalığı ve histiyositik lenfomada kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, lenfositik lenfomada ise düşük olduğu saptandı.

Hodgkin hastalığında LAP aktivitesi ile lökosit sayısı ve granülosit yüzdesi arasında negatif bir ilişkinin olduğu belirlendi. Bu ilişki histiyositik ve lenfositik lenfomalarda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

LAP aktivitesi ölçümünün, Hodgkin hastalığı ve histiyositik lenfoma ile lenfositik lenfomalı hastaların ayırıcı tanısında yardımcı bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alkalen fosfataz, fosfat esterlerini parçalayan bir enzimdir ve insan serumunda, lökositlerde, eritrositlerde, spermada, beyinde ve daha birçok dokuda bulunmaktadır (1,2,3).

Lökositlerde bulunan alkalen fosfataz; lökosit alkalen fosfatazı (LAP) deyimi ile ifade edilmektedir ve bu enzimin lökositlerdeki görevi bugün için tam olarak anlaşılmış değildir (4,5,6,7,8). Ancak karbonhidrat metabolizması ve nükleik asit yapımı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (9,10).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doç. Dr.

(xx) İç Hastalıkları Uzmanı.

Miyelositer serinin gelişim süreci içinde, enzim ilk olarak miyelosit döneminde ortaya çıkar ve hücre olgunlaştıkça aktivasyonu artar (11). Bu nedenle yapılan birçok çalışmada, olgun parçalılarda enzim aktivasyonunun yüksek, gençlerde ise düşük olduğu saptanmıştır (11,12,13,14)).

LAP'ın bazı hastalıklarda yükseldiği, bazılarında ise düşük olduğu gösterilmiş ve LAP ölçümünün ayrıca tanıda yardımcı bir test olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (10,15,16).

Biz de bu düşünceden hareketle lenfomalarda LAP'ın durumunu gözden geçirmek istedik ve yaptığımız literatür taramalarında non-Hodgkin lenfomalarında LAP aktivitesinin az çalışıldığına tanık olduk. Bu nedenle lenfomalar ile LAP aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneldik. Bu amaçla kliniğimize başvuran 25 lenfomalı hastanın LAP ölçümünü biyokimyasal yöntemle inceleyerek, çeşitli lenfoma tipleri için ne durumda olduğunu araştırmaya çalıştık.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine başvuran ve histopatolojik olarak lenfoma tanısı konmuş olan 25 hasta ile 10 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmamıza alındı.

Hastaların tümünden dikkatli bir anamnez alındı ve yine tümünde tam bir fizik muayene yapıldı. Böylece hazırlanan hastalar Ann Arbor evrelendirme kriterlerine göre evrelendirildi. LAP düzeyini azaltan veya yükselten başka bir faktörün ya da hastalığın olup olmadığının araştırılmasına özen gösterildi.

Nonprotein nitrojen, açlık kan şekeri, bilirubin, serum alkalin fosfatazı, SGOT, SGPT, total protein ve serum albümin düzeyleri ile tam idrar analizi biyokimya laboratuvarında; hemoglobin miktarı, lökosit sayısı, periferik yayma hematoloji laboratuvarında; eritrosit sedimentasyon hızı kendi kliniğimizde; idrar, kan, boğaz ve balgam kültürleri ise mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

Tüm olguların kanları enjektör kullanılmadan, kuru iğne ile plastik tüplere alınıp, bekletilmeden Chatelet ve Cooper'ın modifiye biyokimyasal yöntemiyle LAP ölçümüne geçildi (17).

İşlemler sırasında, homojenizasyon dönemine kadar plastik tüp ve enjektörler, bundan sonra ise cam tüpler kullanıldı.

Çalışmamızda tablo düzenlemeleri istatistiksel yöntemlere uygun olarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların 21'i (% 84.0) erkek, 4'ü (% 16.0) kadın olup, erkeklerin yaşları 14 ile 60 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 43.3 idi. Kadınların yaşları 29 ile 40 arasında olup, yaş ortalaması 34 olarak bulundu.

Kontrol grubunun 6'sı (% 60.0) erkek, 4'ü (% 40.0) kadın olup, erkeklerin yaşları 26 ile 45 arasında olup, yaş ortalaması 35.7; kadınların yaşları 18-20 arasında olup, yaş ortalaması ise 19.1 idi.

Hastaların 9'u (% 36.0) Hodgkin lenfoması olup, bunların 3'ü (% 12.0) lenfositten zengin, 5'i (% 20.0) mist sellüler, 1'i (% 4.0) ise lenfositten yoksun subtipini oluştuyordu. Diğer 16 (% 64.0) hasta non-Hodgkin lenfoma (NHL) grubundaydı, bunların 5'i (% 20.0) histiyositik, 11'i (% 44.0) ise lenfositik tipi kapsıyordu. Lenfositik subtipini oluşturan 11 olgunun 9'u (% 36.0) iyi diferansiyel lenfositik, 2'si (% 8.0) ise az diferansiyel lenfositik lenfoma tipindeydi.

Tüm olguların lökosit sayıları tayin edilip, lökosit formülleri yapıldı.

Hodgkin lenfomalı olguların granülosit yüzde ortalaması 76.63 ± 2.4 ; NHL'lı olanların 45.43 ± 5.85 , bunlardan histiyositik tipte olanların 56.60 ± 2.2 , lenfositik tipte olanların 39.22 ± 8.46 ; kontrol grubunun ise 57 ± 3.16 olarak bulundu. Bu değerler karşılaştırıldığında;

1. Hodgkin lenfomalı olguların granülosit yüzde ortalaması gerek NHL'lı olgulardan ($t = 4.99$, $P < 0.01$) ve gerekse kontrol grubundan ($t = 5.109$, $P < 0.01$) anlamlı derecede yüksek bulundu.

2.NHL'lı olguların granülosit yüzde ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda fark bulunamadı ($t = 1.74$, $P > 0.05$).

3. Histiyositik tip NHL'lı olguların granülosit yüzde ortalaması ile lenfositik tip NHL'lı olanların granülosit yüzde ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu ($t = 1.98$, $P > 0.05$).

Olguların LAP aktiviteleri ölçülerek, hem 10^{10} lökosit (L) ve hem de 10^{10} polimorfonükleer (PMN) cinsinden ifade edildi. Hodgkin lenfomalı olgulara ait değerler Tablo 1, NHL'lı olgulara ait değerler Tablo 2 ve kontrol grubuna ait değerler ise Tablo 3'de sunulmuştur.

Hodgkin lenfoma'lı olguların ortalama LAP değeri 277 ± 45.88 $\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}/\text{L}$ ve 311.61 ± 53 $\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN olarak bulundu. Ayrıca Hodgkin hastalığının subgrubu olan mikst sellüler tipin ortalaması 266.28 ± 45.11 $\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L ve 287.93 ± 48.52 $\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN; lenfositten zengin tipin ortalaması 324.67 ± 112.67 $\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L ve 373.33 ± 133.89 $\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo : 1- Hodgkin Lenfomalı Hastaların LAP Değeri

HODGKİN LENFOMALI HASTALAR							
Dğerleri	Mikst Sellüler Tip (Olgu Sayısı: 5)		Lenfosit Zengin Tip (Olgu Sayısı: 3)		Lenfosit Yoksun Tip (Olgu Sayısı: 1)		
	1	2	3	4	5	1	
LAP	1	397	248	277	94	550	
	2	426	210	252	119	611	
Ortalama	1.	$\bar{X}=266.28 \pm 45.11$	$\mu\text{m PNP/h}10^{10}\text{L}$	$X=324$	67 ± 112.67	$\bar{X}=277. \pm 45.88$	$\mu\text{m PNP/h}10^{10}\text{L}$
	2.	$\bar{X}=287.93 \pm 48.52$	$\mu\text{m PNP/h}10^{10}\text{PMN}$	$X=373.33 \pm 133.89$	$\bar{X}=311.561 \pm 53.06$	$\mu\text{m PNP/h}10^{10}\text{PMN}$	

Tablo : 2- Non-Hodgkin Lenfomalı Hastların LAP Değerleri

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALAR																																					
LAP	Histiyoitik Tip					İyi Diferansiye Lenfositik Tip					Kötü Diflenfositik Tip																										
	(olgu Sayısı :5)					İyi Diferansiye Lenfositik Tip					(DOlgu Sayısı :2)																										
Değerleri	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2																					
	1	709	4	321	4	662	1	441	95	4	77	140	8	102	6	427	5	25	7	57	2	627	9	57	55	8	38	4	36								
LAP	2	815	396	871	565	119	2	175	187	3	119	3	534	3	40	8	60	1	872	76	9	73	5	59	50	7											
	Ortalama	1. $\bar{X} = 445.7 \pm 112.7 \mu\text{m}$												2. $\bar{X} = 553 \pm 738.3 \mu\text{m}$					1. $\bar{X} = 64.6 \pm 13.7 \mu\text{m}$					2. $\bar{X} = 108.2 \pm 20.4 \mu\text{m}$					1. $\bar{X} = 201 \pm 63.44 \mu\text{m}$					2. $\bar{X} = 257.18 \pm 75.9 \mu\text{m}$			

NHL'lı hastaların ortalama LAP değeri $201 \pm 63.44 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L ve $267.19 \pm 75.9 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN olup, histiyositik lenfomalı olguların ortalaması $445.7 \pm 112.7 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L ve $553 \pm 138 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN; lenfositik lenfomalı olguların ortalaması $65.6 \pm 13.7 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L ve $108.2 \pm 20.3 \mu\text{mol/h}/10^{10}$ PMN idi (Tablo 2).

Kontrol grubunun ortalama LAP değeri $114.5 \pm 13.8 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L ve $167.19 \pm 75.9 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 1 ve 2'de de görüldüğü gibi, Hodgkin lenfomalı olguların ortalama LAP aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu dikkati çekmiştir ($t = 3.38$, $P < 0.05$).

Hodgkin hastalığının subgrupları arasında da LAP aktivitesi bakımından karşılaştırma yapılmış, anlamlı bir fark saptanamamıştır ($t = 0.60$, $P > 0.05$).

NHL'lı olguların LAP aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında genelde bir fark görülememiş ($t = 0.33$, $P > 0.05$, Tablo 4); ancak lenfositik tip lenfomalı olguların LAP aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($t = 2.51$, $P < 0.05$), histiyositik lenfomalı olguların ise anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($t = 2.91$, $P < 0.05$).

Tablo : 3- Kontrol Grubunun LAP Değerleri

LAP Değerleri	KONTROL GRUBU (Olgu Sayısı : 10)											
1	136.9	166.6	57.08	135.4	80.3	63.5	121.1	116.5	81.3	188.1		
2	208	205.7	69	190.7	107.1	79.4	155	153	102.9	272.6		
Ortalama	$1 \bar{X} = 114.5 \pm 13.8 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L $2 \bar{X} = 148.6 \pm 21.1 \mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN											

Tablo : 4- Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalı Hasta Grupları ile Kontrol Grubunun Ortalama LAP Değerleri

LAP Değerleri	HASTALAR		Kontrol Grubu
	Hodgkin Hastalığı	Non-Hodgkin Lenfoma	
	Olgu Sayısı : 9	Olgu Sayısı : 16	Olgu Sayısı: 10
$\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ L	277 ± 45.88	201 ± 63.44	114 ± 13.84
$\mu\text{mol PNP/h}/10^{10}$ PMN	311.6153 ± 06	267.19 ± 75.9	148 ± 28.12

Histiyositik lenfoma grubu ile lenfositik lenfoma grubu olguların ortalama LAP aktiviteleri karşılaştırıldığında, birinciye ait LAP değerlerinin ikinciye göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($t = 3.347$, $P < 0.05$, Tablo 5).

Tablo ; 5- Lenfomalı Hastalarla Kontrol Grubunun Ortalama LAP Değerleri

LAP Değerleri	H A S T A L A R			Kontrol
	Hodgkin Hastalığı	Non-Hodgkin Lenfoma		Grubu
		Histiyoisitik	Lenfositik	
		Olgu Sayısı: 9	Olgu Sayısı: 5	Olgu Sayısı: 11
$\mu\text{m PNP/h}10^{10}\text{L}$		277 $\pm$ 45.88	445.71 $\pm$ 112	65.60 $\pm$ 13.75
$\mu\text{m PNP/h}/10^{10}\text{PMN}$		311.61 $\pm$ 53.06	553.24 $\pm$ 138.3	108.27 $\pm$ 20.49
				114 $\pm$ 13.84
				148.63 $\pm$ 21.12

Ayrıca granülosit yüzdesi ile LAP aktivitesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmış, bu ilişkinin kontrol grubunda pozitif ($r=0.3108$), hasta gruplarından Hodgkin lenfomasında anlamlı olarak negatif ($r= -0.7803$) olduğu görülmüş, buna karşın NHL'lı hasta grubunda ise anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptanmıştır ($r = 0.2555$).

TARTIŞMA

Bugüne dek birçok malıgn hastalıkta LAP aktivitesi ölçülmüş ve konu özellikle kronik granülositik lösemide (KGL) daha geniş bir biçimde araştırılmıştır (1,18,19,20,21). KGL'de LAP aktivitesindeki düşüklüğe ilk kez 1946 yılında Wachstein dikkati çekmiştir (18). Enzim aktivitesindeki bu düşüklük hücrelerin immatüritesine, granül yapısındaki noksanlıklara, enzim sentezindeki yeterliliklere, yani hücrelerin hasta oluşuna bağlanmak istemiştir (19,21).

Bizim çalışmamızda da lenfositik lenfomalı hastaların ortalama LAP değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur ($P < 0.05$, Tablo 5). Bilindiği gibi, lenfositik lenfomaların hücresel kaynağı B lenfositleridir ve bu hücrelerin hasta olması mümkündür. Yine B lenfositlerinin hasta olduğu diğer bir hastalık ise kronik lenfositik lösemi (KLL)'dir. Valentine ve arkadaşları (22) KLL'li hastalarda LAP aktivitesini düşük bulmuşlardır. Bu durum LAP aktivitesi ile B lenfositlerin hasta olduğu durumlar arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak LAP granülositlere ait bir enzimdir. B lenfositlerinin hasta olduğu durumlarda bu enzimin niçin düşük olduğu iyice bilinmemekle birlikte, bazı etkenlerin rolü olduğunu kabul etmek gerekir.

Hayhoe ve arkadaşları (23) 34 lenfomalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, NHL'lı hastaların büyük çoğunluğunda LAP aktivitesinin düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Lokich (6) malin hastalıklarda LAP aktivitesi düzeyini saptamaya çalışmış, hastaları arasındaki 17 lenfomalı olguda LAP aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğunu tesbit etmiştir.

Lacher ve arkadaşları (24) 65 lenfomalı hastada LAP aktivitesi ölçümü yaparak, bunun hastalık aktivasyonu ile ilişkisini araştırmışlar, NHL'larda hastalık aktivasyonuna bağımlı olmaksızın LAP aktivasyonunun normal sınırlar içinde kaldığını gözlenmişlerdir.

Buna göre, bizim çalışmamızda varılan sonuçlar Hayhoe ve arkadaşları ile Lokich'in sonuçlarına uyum göstermekte olup, Lacher ve arkadaşlarının sonuçlarıyla çelişkilidir.

Lenfositik lenfomalı hastaların LAP aktivitesi ile granülosit yüzdesi ve lökosit sayısı arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak araştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız Lacher ve arkadaşlarının çalışması ile de uyumludur.

Malin hastalıklardan multipl miyelomada LAP aktivitesi yüksek bulunmuştur. Brook ve arkadaşları (25) LAP yüksekliğinin hastalığın evresi ile bir ilişkisinin olmadığını, bugün için LAP yükselmesinin nedeninin bilinmediğini ileri sürmüşlerdir.

LAP aktivitesinin yüksek bulunduğu diğer bir malin hastalık hairy cell lösemidir (15,26). Bu hastalığın hücre kökeni tartışmalıdır ve T-lenfosit kökenli olduğunu ileri sürenler olmuştur (27).

Aiba ve arkadaşları (15) 23 olguluk bir hasta grubunun 17'sinde LAP aktivitesini anlamlı olarak yüksek, 6'sında ise normal düzeylerde bulmuş, bunu kemik iliği rezervinin bozulmasına ve daha az olgunlaşmış granülositlerin varlığına bağlamışlardır. Ayrıca aynı araştırmacılar bu testin, hairy cell lösemi (HCL)'yi kronik lenfositik lösemi (KLL) ve NHL'lardan ayırmada kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda NHL'lı 16 hastadan 5'i histiyositik lenfomalı olup, bunların biri dışında, hemen hepsinde çok yüksek LAP aktivitesi tesbit edilmiştir (Tablo 2). Ortalama değerler kontrol grubu ile karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P < 0.01$). Saptanan bu değerler Hodgkin lenfomalı hasta grubununkinden yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel bakımdan anlam ifade etmemiştir ($P > 0.05$). Histiyositik lenfoma grubu ile lenfositik lenfoma grubunun ortalama değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel bakımdan anlamlı fark olduğu görülmüştür ($P < 0.01$).

Lokich (6) 17 lenfomalı hastada ortalama LAP aktivitesini normalden düşük bulmuş, fakat tip ayırımına göre bir değerlendirme yapmamıştır.

Hayhoe ve arkadaşları (23) ise 34 lenfomalı hastayı kapsayan çalışmalarında NHL'larda LAP aktivitesini ya normal ya da normalden düşük bulmuşlardır.

Lacher ve arkadaşları (24) 65 lenfomalı hastayı kapsayan çalışmalarında retikülüm hücreli sarkomalarda LAP aktivitesinin normal sınırlar içinde kaldığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar Lokich'in sonuçları ile çelişkilidir. Eğer histiyositik lenfoma ile lenfositik lenfoma, NHL başlığı altında toplanır ve bu şekilde değerlendirilirse, NHL ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülür ki ($t = 1.741$, $p > 0.01$), bu da Hayhoe, Lacher ve arkadaşlarının sonuçları ile uygunluk gösterir. Ancak tek başına histiyositik lenfoma grubu dikkate alınarak değerlendirme yapıldığında, elde ettiğimiz sonuçlar hem Lokich ve hem de Hayhoe ve Lacher'in sonuçları ile çelişki oluşturmaktadır.

Nasılki multipl miyelomada LAP yüksekliğinin nedeni bugün için bilinmiyor ve çözüm bekliyorsa, histiyositik lenfomada da, bu enzimin hangi mekanizma ile yükseldiği bilinmemektedir. Histiyositlerin biyokimyasal ve biyoenzimatik faaliyetlerinin, bunların granülositlerle ilişkisinin iyi bir şekilde araştırılması belki konuya açıklık getirebilir.

Lenfomalarda tanı ve ayırıcı tanının histopatolojik temele dayandırılması gereği tartışılmaz. Ancak hem bizim bulgularımız dikkate alınarak ve hem de Aıba'nın HCL ile ilgili çalışmasından esinlenerek, LAP ölçümünün hiç olmazsa histiyositik lenfoma ile lenfositik lenfomanın ayırımında yardımcı bir laboratuvar yöntemi olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Hodgkin lenfomasında LAP aktivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir (15, 18,20,21,28,29). Ancak "niçin LAP aktivitesi yükselir?" sorusuna bugün için yeterli bir cevap bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızdaki Hodgkin lenfomalı hasta sayısı 9'dur, bunların biri dışında hemen hepsinde LAP aktivitesi kontrol grubuna göre yüksektir. LAP aktivitesi normal sınırlar içinde olan bir hasta ise tedavi altında olup, remisyon periodunda olduğu görülmüştür.

Hodgkin lenfomalı hasta grubunun ortalama LAP değerleri ile lenfositik lenfomalı hasta grubunkiler karşılaştırıldığında (Tablo 5), Hodgkin lenfomalılarda istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($t = 4.414$, $P < 0.01$).

Hodgkin lenfomalı hasta grubu ile NHL'lı hasta grubu karşılaştırıldığında (Tablo 4), aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Hayhoe ve arkadaşları (23) hastalığın aktif döneminde LAP aktivitesinin sabit olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Lacher ve arkadaşları (24) ise 41 Hodgkin lenfomalı hastanın 4'ünde defalarca yapılan LAP ölçümlerinin normal sınırlar içinde kaldığını ve bu nedenle Hayhoe ve arkadaşlarının düşüncelerini doğrulamadıklarını, aktif dönemdeki hastaların bazılarında LAP düzeyinin yükselmediğini belirtmişlerdir.

Jaffe ve arkadaşları (30) Hodgkin lenfomalı çocuklarda yaptıkları çalışmada hastalığın remisyon döneminde LAP'ı normal, aktif döneminde ise yükselmiş olarak bulmuşlardır.

Bizim sonuçlarımız bu haliyle sözü geçen çalışmalar ile uyum göstermiştir.

Çinko ve magnezyum alkalen fosfataz enziminin metal komponentini oluşturmaktadır (31, 32). Valentine ve arkadaşları (32) invitro olarak çinkonun, LAP aktivitesinin azalmasını önlediğini göstermişlerdir. Ayrıca LAP'ın çok düşük olduğu KGL'de, lökosit içi çinkonun da düşük olduğu tesbit edilmiş ve bu özellik düşük LAP ativitesinin nedeni olarak ileri sürülmüştür (20).

Özsoylu çinko eksikliği gösteren pica'lı çocuklarda yaptığı çalışmada, çinko eksikliği ile LAP aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Fakat Bahadır (33) Hodgkin ve NHL'lı hastalarda serum çinko değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur.

Bu nedenle Hodgkin lenfomalı hastalarda yüksek LAP aktivitesi ile yüksek serum çinko düzeylerinin bir arada bulunması, aralarında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Enfeksiyon ve enflamasyonun LAP aktivasyonunu yükselttiği birçoklarınca kabul edilmektedir (14,18,20,22,28,29,34,35). Hodgkin lenfomasının enfeksiyon kaynaklı olduğu isbat edilmemiş olmakla birlikte, histopatolojik olarak enflamatuar ve granüloamatöz bir özellik taşıdığı bilinmektedir. Böylece yüksek LAP aktivitesinin ve granülosit artışının nedeni olarak bu enflamatuar olayın gösterilebileceği düşünülebilir.

Hodgkin lenfomalı hasta grubunun granülosit yüzde ortalaması gerek kontrol ve gerekse diğer lenfoma grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p < 0.01$) ve LAP ile olan ilişkisi istatistiksel olarak araştırılmıştır. Bu ilişkinin, kontrol grubunda zayıf pozitif iken ($r = 0.3168$), Hodgkin lenfoması grubunda negatif olduğu görülmüştür ($r = -0.7803$). Aynı karşılaştırma lökosit sayısı ile LAP arasında da yapılmış, yine negatif sonuç elde edilmiştir.

Lacher ve arkadaşları (24) da aktif Hodgkin lenfomalı hastalarda normal veya düşük lökosit sayısına rağmen yüksek LAP aktivitesi olabileceğini belirtmişlerdir.

Aıba ve arkadaşları (15) hairy cell lösemili hastalarda LAP aktivitesi ile mutlak nötrofil sayısı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Bu haliyle bizim çalışmamız Aıba ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulunmuştur.

SONUÇ

Lenfoma'lı 25 hasta ile 10 kişilik kontrol grubunu kapsayan ve lenfomalar da lökosit alkalen fosfatazi (LAP) aktivitesini ölçmek üzere yapılan çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Hodgkin hastalığı ve histiyositik lenfomalı hasta grubunda LAP aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, lenfositik lenfomalı hasta grubunda ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

2. Hodgkin hastalığında LAP aktivitesi ile lökosit sayısı ve granülosit yüzdesi arasında negatif bir ilişki saptandığı halde, diğer lenfomalarda böyle bir ilişki bulunamamıştır.

3. Hodgkin hastalığı ile ilgili sonuçlarımız literatür bulgularıyla tam bir uyum göstermiş, non-Hodgkin lenfomalarla (NHL) ilgili sonuçlarımız ise kısmen uyumlu, kısmen çelişkili olarak bulunmuştur.

4. Lenfomalarda tanı ve ayırıcı tanının histopatolojik temele dayandırılmasının gereğine inanılmakla birlikte, LAP aktivitesi ölçümünün, Hodgkin hastalığı ile lenfositik lenfomalı ve yine histiyositik ile lenfositik lenfomalı hastaların ayırıcı tanısında yardımcı bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

LEUKOYTE ALKALINE PHOSPHATASE (LAP) LEVELS IN PATIENTS WITH LYMPHOMA.

LAP activity, levels were measured in 25 lymphomas and 10 controls, and the patients' values were compared with those of controls. The relationship between LAP activity and white blood cell count and the percentage of granulocytic cells was investigated.

It was found that LAP levels were high in Hodgkin's disease and histiocytic lymphomas, and low in lymphocytic lymphomas compared to control values.

In Hodgkin's disease, there was a negative correlation between LAP activities and white blood cell count and the percentage of glanulocytes. Such a correlation did not show a significant value in lyphocytic lymphomas.

It was concluded that the measurement of LAP activity levels might help in differentiating between lymphocytic lymphoma, Hodgkin's disease and histiocytic lymphoma.

KAYNAKLAR

1. Greenberger, J.S., Hassan, L.R., Karpas, A., France, D.S., Moloney, W.C.: Leukocyte alkañ phosphatase elevation in human acute leukemia derived cell lines cultured in diffusion chambers. Scand J. Haematol 19: 242-254, 1977.
2. Kaplan, M.M.: Alkaline phosphatase. The New England Journal of Medicine. 286:4, 1972.

3. Isselbacher, K.J., La Mont, J.T.: Diagnostic procedures in Liver disease. Harrison's principles of Internal Medicine, 9 th ed, Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo 1980, p: 1450-1451.
4. Rustin, G.J.S., Wilson, P.D., Peters, T.J.: Studies on the subcellular Localization of human neutrophil alkaline phosphatase. *J. Cell sci* 36: 401-412, 1979.
5. Celada, A., Herreros, V., Pugin, P., Rudolf, H.: Reduced Leukocyte alkaline phosphatase activity and decreased NBT reduction test in induced iron deficiency anaemia in rabbits. *British journal of Haematology*, 43: 457-463, 1979.
6. Lokich, J.J.: Leukocyte Alkaline phosphatase activity patients with malignant disease. *Cancer*, 40: 1202-1205, 1977.
7. Repine, J.E., Clawson, C.C., Brunning, R.D.: Primary Leucocyte alkaline phosphatase deficiency in an adult with repeated infections. *British journal of Haematologi*, 34: 87, 1976.
8. Maalem, H.E., Fletcher, J.: Defective neutrophil function in chronic granulocytic Leukamemia. *British journal of Haematology*, 34: 95, 1976.
9. Wiltshaw, E., Moloney, W.C. : Histochemical and Biochemical Studies on Leukocte alkaline phosphatase activity. *Blood*, 10:1120-1131, 1955.
10. Özsoylu, Ş.: Leukocyte alkaline phosphatase activity in rickets deu to vitamin-D, deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 280: (22) 1221-1223, 1969.
11. Steinberg, M.H.: Leukocyte alkaline phosphatase. *Annals of Internal Medicine*, 81: (2) 1974.
12. Trubowetz, S., Feldman, D., Benante, C., Hundt, V.M., : The alkaline phosphatase content of the human polymorphonuclear Leukocyte in blood and Marrow. *AM. J. Alin. Pathol* 31: 483-486, 1959.
13. Baggiolini, M., Hersh, J.G., De Duve, C.: Resolution of granules from rabbit heterophil Leukocytes into distinct populations by zonal sedimentation. *J. Cell Biol.* 40: 529-541, 1969.
14. Kaplow, L.S.: Changes in neutrophil alkaline phosphatase folliwing splenectomy. *J. Clin pathol* 29 (2): 172, 1976.
15. Aiba, M.M.D., Raffa, P.P., Kathyama, J.: Significance of Leukocyte alkaline phosphatase in hairy cell leukemia. *Am. J. Clin. Pathol*, 74: (3) 297-300, 1980.
16. Wentrobe, M.M.: Clinical Hematology. 7. th. ed Lea and Febiger, Philadelphia, 1974,P: 232-234, 260-261, 1279-1281.

17. Chetelet, L.R., Cooper, M.R.: Modified procedure for the determination of leukocyte alkaline phosphatase. *Biochemical Med.* 4: 61-68, 1970.
18. Spiers, A.S.D., Liew, A., Baikie, A.G.: Neutrophil alkaline phosphatase score in chronic granulocytic Leukemia effect of splenectomy and antileukemic drugs. *J. Clin. Pathol* 28: 517-523, 1975.
19. Rustin, G.J., Goldman, J.M., Mc Carthy, D., Peters, T.J.: An extrinsic factor controls neutrophil alkaline phosphatase synthesis in Chronic granulocytic leukemia. *British Journal of Haematology.* 45: 381-387, 1980.
20. Tanaka, K.R., Valentine, W.N., Predricks, R.E.: Diseases or Clinical conditions associate with low leukocyte alkaline phosphatase. *The New England journal of Medicine* 262: 912-918, 1960.
21. Rosenblum, D., Petzold, S.J.: Neutrophil alkaline phosphatase: Comparison of enzymes from normal subjects and patients with polycythemia vera and Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood* 45 (3): 335-343, 1975.
22. Valentine, W.N., Folette, J.H., Solomon, D.H., Reynolds, J.: The relationship of leukocyte alkaline phosphatase to stress to ACTH and to adrenal 17. OH-Corticosteroids. *J. Lab. Clin Med.* 49 (5): 723-737, 1957.
23. Hayhoe, F.G.J., Quaglino, D.: Cytochemical demonstration and measurement of leukocyte alkaline phosphatase activity in normal and pathological states by modified azo-dye Coupling technique. *Br. J. Haemat* 4: 375-389, 1958.
24. Lacher, M.J., Ley, A.R., Pukite, A.: The value of leukocyte alkaline phosphatase determinations in the malignant lymphomas. *Cancer* 17: 402-8 1964.
25. Brook, J., Dreisbach, F.B.: Leukocyte alkaline phosphatase levels in multiple myeloma. *The journal of laboratory and clinical Medicine.* 90: 114-117. 1977.
26. Golomb, H.M.: Neutrophilic leukocyte alkaline phosphatase score in hairy cell leukaemia: Cytochemical, functional, and clinical correlations. *British J. Haematol.* 43 (1): 155-57, 1979.
27. Küçüksu, M.N.: Lenfoproliferatif Hastalıklar, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları Ankara, 1982, S: 208-215.
28. Ülker, M.: Abortus tedavisinde Lökosit alkalen fosfataz (LAP) ın değeri. *A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası,* 26: (5) 1-13 Ankara- 1973.
29. Beisel, W.R., Benjamin, N., Austen, K.F.: Leukocyte alkaline phosphatase deficiency in hypophosphatasia. *Blood* 14: 975-7, 1959.

30. Jaffe, N., Paed, D., Bishop, V.M.M.: The serum Iron Level, hematocrit, sedimentation rate, and leukocyte alkaline phosphatase level pediatric patients with Hodgkins's disease. *Cancer* 26: 332-337, 1970.
31. Trubowitz, S., Moshides, E., Feldman, D.: Alkaline phosphatase activity of the polymorphonuclear leukocyte in rapidly induced leukopenia and leukocytosis. *J. Lab. Clin. Med.* 57 (5): 747-53, 1961.
32. Valentine, W.N., Tanaka, K.R., Fredricks, R.E.: Studies on leukocyte alkaline phosphatase: Role of Zinc and magnesium. *J. Lab. Clin. Med.* 55: 303-310, 1960.
33. Bahadır, Y.: Lenfomalı Hastalarda Klinik Evre ve Histopatolojik Tanıya Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Cu, Zn, Mg Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Erzurum 1981.
34. Sadovsky, E., Matz, D., Diamant, Y., Z., Polshuk, W.Z.: Leukocyte alkaline phosphatase during Labor. *Am. J. Obstet. Gynecol* 122(2): 261-265, 1975.
35. Rosenbloom, B.E., Odell, W.D., Tanaka, K.R.: Pituitary-adrenal axis function in sickle cell anemia and its relationship to leukocyte alkaline phosphatase. *American Journal of Hematology* 9: 373-379, 1980.