

HODGKİN HASTALIĞINDA İZ ELEMENTLERLE HÜCRESEL İMMÜN CEVAP ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN (x)

ÖZET:

Bu çalışma, iz elementlerden öncelikle çinko ve daha sonra bakırın serum düzeylerinin Hodgkin'li hastalarda gösterdiği değişiklikler ile hücresel immünite-den sorumlu T lenfositlerinin sayısal durumu ve hücresel immün cevap arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla 20'si hasta ve 10'u sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 30 olgu üzerinde yapıldı. Hodgkin'li hastalarda serum çinko düzeyinin kontrollerden anlamlı derecede düşük ($p < 0.01$) serum bakır düzeyinin ise yüksek ($p < 0.01$) olduğu gözlemlendi. Hastaların total lenfosit sayısının kontrollere oranla düşük olduğu saptandı ($p < 0.01$). Deri testlerine alınan cevaplar hastalarda kontrollerle göre belirgin düşüklük gösterdi. Ayrıntılı analizde, serum çinko düzeyinin Hodgkin hastalığının bütün klinik evrelerinde (evre I, II, III, IV) ve histopatolojik subtiplerinde (LP, NS, MC, LD) düşük olduğu bulundu. Serum bakır düzeyi ise hastalığın I ve II'inci evrelerinde kontrollerden farklı değildi. Total lenfosit sayısı hastalığın III ve IV'üncü evreleri ile LP tipi dışındaki üç histopatolojik subtipinde anlamlı derecede düşüktü. Deri testlerine karşı anerjinin ise IV'üncü evredeki hastalar ve LD tipini taşıyan olgularda daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Ayrıca ağır lenfopenik Hodgkin'li hastalarda serum çinko düzeyleri total lenfosit sayısı ve deri testlerine karşı anerji arasında önemli bir ilişkinin olduğu belirlendi.

GİRİŞ:

Hodgkin hastalığı, hastalığın başlangıcından itibaren hücre selimmün cevapta gösterdiği bozukluklarla araştırmacıların özel ilgisini çekmiştir.

Hücresel immün cevaptan sorumlu olduğu bugün için kanıtlanmış olan timusa bağımlı küçük lenfositlerin, yani T lenfositlerinin total sayısı özellikle hastalığın ileri evrelerinde azalmaktadır (1-5).

T lenfositlerdeki sayısal azalmanın yanı sıra fonksiyonlarında da bozulma söz konusudur. İn vitro olarak T lenfositlerin fonksiyonlarını ölçmek için en çok fitohe-

maglutinin (PHA) mitojeni ile stimüle edilmiş kültürlerde ya morfolojik olarak blastik transformasyona uğrayan lenfosit oranı, ya da radyoaktif yöntemle DNA ve RNA sentez hızı ölçümü esas alınmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki, Hodgkin hastalığında morfolojik olarak blastik transformasyon gösteren lenfositler normalden düşüktür, ya da DNA ve RNA sentez hızı normale oranla azalmıştır (2,6,7 8-16).

Küçük lenfositlerin fonksiyonel olarak olgunlaşmasının timik hormonun kontrolünde olduğu bilinmektedir. Çalışmalar Hodgkin hastalığında normal düzeyde fakat inaktif bir timik hormon varlığına işaret etmektedir (17). Bu hastalıkta özellikle timusa bağımlı lenfositlerin sorumlu olduğu hücrel immun cevapta bir bozukluk vardır.

Son yıllarda araştırmacıların, immunité ile ilgili çalışmalarında iz (trace) elementler üzerine de ilgi ile eğildikleri dikkati çekmektedir. Özellikle çinko immunolojik araştırmalarda her geçen gün biraz daha önem kazanmaya başlamıştır. Çünkü çinko protein, DNA ve RNA sentezi ile yakından ilgilidir (18-19), McClain ve arkadaşları çinkodan fakir bir diyetle besledikleri hayvanlarda H³-timidin DNA'ya inkorporasyonunda bir bozukluk olduğunu bildirmiş, Lieberman ve arkadaşları ise tavşanların böbrek korteks hücre kültürlerinde, DNA yapımının yer aldığı ikinci fazda, çinkoya gereksinme olduğunu ileri sürmüşlerdir (20).

Hodgkin hastalığında bakır oldukça geniş bir şekilde incelenmiştir. Özellikle Hgrocic, Tessmer ve arkadaşlarının bu konuda çok önemli katkıları olmuştur (21-24). Bugün için Hodgkin hastalığının seyrinde serum bakır düzeyinin hastalığın aktivitesine paralel olarak yükseldiği, remisyon dönemlerinde normale döndüğü bilinmektedir (21-24-28).

Hodgkin hastalığında serum çinko düzeylerine ilişkin araştırmalar ise oldukça azdır (28-32). Mevcut olanlarında da çinkonun immun cevapla ilişkisi üzerinde yeterince durulmadığı dikkatten kaçmamaktadır.

Araştırma konusu olarak ele alınan Hodgkin hastalığında hücrel immun cevapta belirgin bir bozukluğun olduğu bilinmektedir (33-36). Bu nedenle Hodgkin'li hastalarda iz elementlerle hücrel immun cevap arasındaki ilişkilerin araştırılması bu çalışmanın temel amacı olmuştur.

GERÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran hastalardan, histopatolojik olarak Hodgkin hastalığı tanısı konmuş olan 20 olgu alındı. Sağlıklı 10 kişi de kontrol grubu olarak seçildi.

Olguların 13'ü erkek, 7'si kadın olup, en küçüğünün yaşı 19, en büyüğünün ise 63 idi. Kontrol grubunun 6'sı erkek, 4'ü kadın olup, en küçüğü 19, en büyüğü ise 49 yaşındaydı.

Olguların tümünden dikkatli bir anemnez alındı ve yine tümünde tam bir fizik muayene yapıldı. Histopatolojik subtiplendirmede Rye klasifikasyonu kullanıldı (37).

Çalışma kapsamına alınan 20 olgunun 6'sı çalışma sırasında kombine kemoterapi (MOPP, COPP) altında olup, 14'ü ise hiçbir tedavi görmüyordu.

Çalışmamızın esasını oluşturan;

I. Total lenfosit sayısı (TLS),

II. Serum çinko düzeyi,

III. Serum bakır düzeyi,

IV. Deri testleri

— Fitohemaglutinin (PHA)

— Streptokinaz-Streptodornaz (SKSD)

— Purifiye Protein Derivesi (PPD)'den ibaret olan incelemeler olguların tümünde dikkatle araştırıldı.

Tüm olguların lökosit sayımı yapıldı ve kan yayması alındı. Wright boyası ile boyanan kan yaymasında en az 500, genellikle 1000 hücre sayılarak bulunan lenfosit yüzdesi lökosit sayısına oranlandı ve mm^3 'deki total lenfosit sayısı (TLS) saptandı (4).

Serum çinko ve bakır düzeylerini saptamak için Norwalk (USA) firmasının Perkin-Elmer marka model-107 atomik absorpsiyon spektrofotometresi (A.A.S) kullanıldı, sonuçlar $\% \mu\text{g/ml}$ olarak belirlendi (38-39).

Deri testleri için;

— Fitohemaglutinin (PHA) (Difco)

— Streptokinaz - Streptodornaz (SKSD) (Varidase 125.000 IE Lederle)

— Purifiye Protein Derivesi (PPD) (Refik Saydam Ens. RT 23. Tw 80) antijenleri kullanıldı.

PHA ve SKSD deri testi sonuçları 48 saat, PPD deri testi ise 72 saat sonra, meydana gelen eritem ve endurasyon milimetre olarak ölçülüp değerlendirildi.

Bu değerlendirmede;

5 mm'den daha az endurasyon : —

5-10 mm'lik endurasyon : +

10-15 mm'lik endurasyon : ++

15 mm'den daha çok endurasyon : +++ olarak kabul edildi.

Çalışmamızda tablo düzenlemeleri istatistik yöntemlere uygun şekilde yatay ve dikey oranlar eşitliği kuralına bağlı kalınarak yapıldı (40).

BULGULAR

Çalışmamız 20'si Hodgkin hastalığı ve 10'u kontrol grubu olmak üzere toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır.

Hastaların 13'ü (% 65.0) erkek, 7'si (% 25.0) kadın olup, yaşları 19 ile 63 arasında değişmektedir ve yaş ortalaması 44'tür. Kontrol grubunun 6'sı (% 60.0) erkek, 4'ü (% 40.0) kadın olup, yaşları 19 ile 55 arasındadır ve bunların yaş ortalaması ise 34'dür.

Histopatolojik subtip'e göre analiz edildiğinde; 7 olgunun lenfosit predomans (LP), 5 olgunun nodüler skleroz (NS), 5 olgunun mikst sellüler (MC), 4 olgunun ise lenfosit depleksiyon (LD) tipinde olduğu görülmüştür.

Rye Klasifikasyonu esas alınarak yapılan klinik evrelelendirmede ise; 3 olgunun I'inci, 3 olgunun II'nci, 7 olgunun III'üncü ve 8 olgunun ise IV'üncü evrede olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın temel araştırma konuları olan total lenfosit sayısı (TLS), serum çinko ve bakır düzeyleri ile deri testleri sonuçları hastaların;

A. Klinik evrelerine,

B. Histopatolojik subtiplerine,

C. Tedavi altında olup olmamalarına göre kontrollerle karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapılmıştır.

İncelenen parametrelere ilişkin istatistiksel analiz sonuçları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

I- TOTAL LENFOSİT SAYISI

Hodgkin'li hastalarda total lenfosit sayısı ortalaması 1981.6, SD= $\pm$ 824.7; kontrol grubunun ise 31213.6, SD= $\pm$ 432.6 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun TLS'sı hastalarinkinden % 62.0 oranında daha yüksektir. Diğer bir deyimle Hodgkin'li hastaların TLS'sı kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşüktür. Uygulanan istatistiksel testte iki grubun TLS'sı arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($t= 5.37$ ve $P < 0.01$).

A. Klinik evre ile ilişkisi

I'inci evrede hastaların TLS ortalaması 3136.3, SD= $\pm$ 127.1; II'nci evrede 2798.0, SD= $\pm$ 497.8; III'üncü evrede 2093.6, SD= 534.2 ve IV'üncü evrede 1264.4, = $\pm$ 411.1 olarak bulunmuştur. Yani hastaların TLS'sı evreler ilerledikçe giderek azalma göstermiş, ancak bütün evrelerde kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulunmuştur. Bu durum tablo 1'de görülmektedir.

Tablo: 1- Klinik Evrelere Göre Olguların Total Lenfosit Sayıları Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama (X)	Standart Sapma (SD)
Hastalar	I. evre	3	3136.3	± 127.1
	II. evre	2	2798.0	± 397.8
	III. evre	7	2093.6	± 534.2
	IV. evre	8	1264.4	± 411.1
Kontrol Grubu		10	3213.6	± 432.6

Tablo 2'de de görüldüğü gibi, kontrol grubunun TLS'sı hastalarındaki ile karşılaştırıldığında I ve II'nci evrelerde önemli fark görülmemekte, III'ncü evreden itibaren istatistiksel anlamda farklılık ortaya çıkmaktadır. IV'üncü evrede ise bu fark daha da belirginleşmektedir.

Tablo: 2- Klinik Evrelere Göre Olguların Total Lenfosit Sayıları Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları

Kontrol Grubu	H A S T A L A R			
t = 0.50 P > 0.05 Fark yok	I. evre			
t = 1.1 P > 0.05 Fark yok	t = 0.82 P > 0.05 Fark yok	II. evre		
t = 4.6 P < 0.01 Fark var	t = 4.55 P < 0.01 Fark var	t = 1.74 P < 0.05 Fark var	III. evre	
t = 9.8 P < 0.01 Fark var	t = 11.4 P < 0.001 Fark var	t = 4.07 P < 0.01 Fark var	t = 3.4 P < 0.01 Fark var	IV. evre

Hastaların evreler arası TLS'sı karşılaştırıldığında, özellikle I'nci evre ile III ve IV'üncü evreler; II ve III'üncü evrelerle IV'üncü evredeki hastaların TLS'sı arasında istatistiksel anlamda fark bulunmuştur. Birbirlerine yakın evrelerdeki hastaların TLS'sı arasında anlamlı fark yoktur.

B. Histopatolojik subtip ile ilişkisi

LP grubunda TLS ortalaması 2768.6; SD±469.2 iken NS grubunda 1736.4, SD= ± 519.5; MC grubunda 1774.4, SD= ±705.1 ve LD grubunda ise 899.0, SD= ± 233.1 olarak saptanmıştır (Tablo3).

Tablo: 3- Histopatolojik Subtiplere Göre Olguların Total Lenfosit Sayıları Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	LP	7	2768.6	$\mp$ 479.2
	NS	5	1736.4	$\mp$ 519.4
	MC	5	1774.4	$\mp$ 735.1
	LD	3	899.0	$\mp$ 233.1
Kontrol Grubu		10	3213.6	$\mp$ 432.6

Görüldüğü gibi, hastaların TLS'sı LP subtipinden LD subtipine doğru giderek azalmaktadır. Kontrol grubunun TLS'sı sadece LP; subtipindeki hastaların TLS'sı ile fark göstermemiş ($t = 1.96$ ve $P > 0.05$), diğer subtiplerin TLS'ndan büyük ölçüde yüksek bulunmuştur. Uygulanan istatistiksel testlerde anlamlı fark saptanmıştır ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$).

Tablo 4'de de görüldüğü gibi, LP subtipindeki Hodgkin'li hastaların TLS'sı ile diğer subtiplerdeki hastaların TLS'sı arasında anlamlı fark görülmüştür ($t > 2.7$ ve $P < 0.05$).

NS ile MC subtiplerindeki hastaların TLS'sı arasında anlamlı fark yoktur ($t = 0.09$ ve $P > 0.50$). MC ile LD subtiplerindeki hastaların TLS'sı arasında yine anlamlı fark görülmüştür ($t = 2.55$ ve $P < 0.05$). Kısaca söylemek gerekirse; sadece NS ve MC subtiplerindeki hastaların TLS'sı arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Tablo: 4- Hastalığın Histopatolojik Subtiplerine Göre Olguların Total Lenfosit Sayıları Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları

Kontrol Grubu	H A S T A L A R			
$t = 1.96$	LP			
$P > 0.05$				
Fark yok				
$t = 5.48$	NS	$t = 3.5$		
$P < 0.01$		$P < 0.01$		
Fark var		Fark var		
$t = 6.19$	MC	$t = 2.7$	$t = 0.09$	
$P < 0.01$		$P < 0.05$	$P < 0.50$	
Fark var		Fark var	Fark var	
$t = 12.1$	LD	$t = 9.29$	$t = 3.1$	$t = 2.55$
$P < 0.01$		$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.05$
Fark var		Fark var	Fark yok	Fark var

C. Tedavi ile ilişkisi

Araştırmaya konu olan 20 Hodgkin'li hastanın tedavi görenlerinin TLS ortalaması 1076.2 SD= $\pm$ 357.1 ve tedavi görmeyenlerin TLS ortalaması ise 2196.4, SD= $\pm$ 811.2 olarak bulunmuştur. Tablo 5'de de görüldüğü gibi tedavi görmeyenlerin TL'sı tedavi görenlerden bir misli daha yüksektir. Nitekim uygulanan istatistiksel teste de tedavi gören ve görmeyenler arasında önemli fark saptanmıştır ($t= 4.29$ ve $P < 0.01$).

Tablo: 5- Tedaviye Göre Olguların Total Lenfosit Sayıları Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortaalma ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	Tedavi	6	1076.2	$\pm$ 357.1
	Görenler			
	Tedavi	14	2196.4	$\pm$ 811.2
	Görmeyenler			
Kontrol Grubu		10	3213.6	$\pm$ 432.6

Diğer yandan kontrol grubunun TLS'sı hem tedavi gören ve hem de tedavi görmeyen Hodgkin'li hastaların TLS'ndan önemli ölçüde yüksek bulunmuş, uygulanan istatistiksel testte de anlamlı fark saptanmıştır ($t > 3.97$ ve $P < 0.01$) Tablo 6).

Tablo: 6- Tedaviye Göre Olguların Total Lenfosit Sayıları Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları

Kontrol Grubu	H A S T A L A R
$t= 10.7$	
$P < 0.1$	Tedavi Görenler
Fark var	
$t= 3.97$	$t= 4.29$
$P < 0.01$	$P < 0.01$
Fark var	Tedavi Görmeyenler
	Fark var

II- SERUM ÇİNKO DÜZEYİ

Hastaların serum Zn düzeyi ortalaması % 66.1 μ g, SD= $\pm$ 13.5; kontrol grubunun ise % 115.0 μ g, SD= $\pm$ 7.4'dür. Hastaların serum Zn düzeyi kontrol grubundan % 26.0 oranında daha düşüktür. Uygulanan istatistiksel testte hastalarla kontrol grubunun serum Zn düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t= 7.8$ ve $P < 0.01$).

A. Klinik evre ile ilişkisi

Hastaların I'nci evredeki serum Zn düzeyi ortalaması % 102 µg, SD= ± 9.8 iken II'nci evrede % 100.5 µg, SD= ± 4.9; III'üncü evrede % 83.7 µg, SD= ± 13.0 ve IV'üncü evrede ise % 78.5 µg, SD= ± 8.9 olarak saptanmıştır. Yani serum Zn düzeyi I'nci evreye göre II'nci evrede % 1.5, III'üncü evrede % 17.9 ve IV'üncü evrede ise % 23.0 oranında daha düşük bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo: 7- Klinik Evrelere Göre Olguların Serum Çinko Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları.

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama (X)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	I. evre	3	102.0	± 9.8
	II. evre	2	100.3	± 4.9
	III. evre	7	83.7	± 13.0
	IV. evre	8	78.5	± 8.9
Kontrol Grubu		10	115.9	± 7.4

Diğer yandan tablo 8'de de görüldüğü gibi, kontrol grubu ile her evredeki Hodgkin'li hastaların serum Zn düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmıştır.

I'nci evredeki hastaların serum Zn düzeyleri ile II'nci evredeki hastaların serum Zn düzeyleri arasında önemli fark yoktur ($t < 2.0$ ve $P > 0.05$). Ancak I'nci evre ile II'üncü ve IV'üncü evredeki hastaların serum Zn düzeyleri arasında ise anlamlı fark vardır ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$).

Yine II'nci evre ile III'üncü ve IV'üncü evredeki hastaların serum Zn düzeyleri arasında da fark vardır. Ancak IV'üncü evredeki hastalarda III'üncü evredekilere göre serum Zn düzeyinde % 6.2 oranında bir azalma kaydedildiği halde, bu durum istatistiksel anlamda önem arzetmemektedir.

B. Histopatolojik subtip ile ilişkisi

LP grubundaki hastaların serum Zn düzeyi ortalaması % 96.1 µg, SD= ± 12.0; NS grubunda % 85.2 µg, SD= ± 10.3; MC grubunda % 83.6 µg, SD= ± 9.4 ve LD grubunda ise % 88.0 µg, SD= ± 7.0 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9'da da görüldüğü gibi, her subtipdeki hastaların serum Zn düzeyi kontrol grubundakilerden daha düşüktür. Nitekim kontrol grubunun serum Zn düzeyi ortalaması ile her subtipdeki Hodgkin'li hastaların serum Zn düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($t > 3.0$ ve $P < 0.05$). Bu farklılık LP subtipinden LD subtipine doğru gittikçe belirginleşmektedir.

Tablo: 8- Klinik Evrelere Göre Olguların Serum Çinko Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları.

Kontrol Grubu	H A S T A L A R			
t= 2.27 P< 0.05 Fark var	I. evre			
t= 3.68 P< 0.01 Fark var	t= 0.23 P> 0.05 Fark Yok	II. evre		
t+ 5.98 P< 0.01 Fark var	t= 2.44 P< 0.05 Fark var	t= 2.00 P< 0.04 Fark var	III. evre	
t= 9.54 P< 0.01 Fark var	t= 3.63 P< 0.01 Fark var	t= 4.70 P< 0.01 Fark var	t= 0.90 P> 0.05 Fark var	IV.evre

Tablo: 9- Histopatolojik Subtiplere Göre Olguların Serum Çinko Düzeyleri Ortamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	LP	7	96.1	$\mp$ 12.0
	NS	5	85.2	$\mp$ 10.3
	MC	5	83.6	$\mp$ 9.4
	LD	3	68.0	$\mp$ 7.0
Kontrol Grubu		10	115.9	$\mp$ 7.4

Diğer yandan hastaların serum Zn düzeyinin LP subtipinden LD subtipine doğru giderek azalmakta olduğu dikkati çekmektedir.

LP subtipindeki hastaların serum Zn düzeyinden NS subtipindekilerin serum Zn düzeyi % 11.3, MC subtipindekilerin % 13.0 ve LD subtipindekilerin ise % 29.2 oranında daha düşüktür. Uygulanan istatistiksel testte LP ile NS ve NS ile MC gibi birlerine yakın olan subtiplerdeki hastaların serum Zn düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış, diğer subtipler arasında ise anlamlı fark görülmüştür ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$, Tablo 10).

C. Tedavi ile ilişkisi

Tedavi gören 6 Hodgkin'li hastanın serum Zn düzeyi ortalaması % 74.2 μg , SD= $\mp$ 7.3 iken tedavi görmeyenlerin serum Zn ortalaması % 88.4 μg , SD= $\mp$ 14.2'dir. Yani tedavi görmeyenlerin serum Zn düzeyi tedavi görenlerinkinden % 16.0 oranında daha yüksektir. Tablo 11'de de görüldüğü gibi, kontrol grubunun serum Zn düzeyi tedavi girmeyen hastalarinkinden % 27.5, tedavi görenlerinkinden ise % 36.0 oranında daha yüksek bulunmuştur.

Tablo: 10- Histopatolojik Subtiplere Göre Olguların Serum Çinko Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları

Kontrol Grubu	H A S T A L A R			
t= 3.9				
P< 0.01	LP			
Fark var				
t= 6.7	t= 1.68			
P< 0.01	P> 0.05	NS		
Fark var	Fark yok			
t= 6.7	t= 2.02	t= 0.24		
P< 0.01	P< 0.05	P> 0.05	MC	
Fark var	Fark var	Fark yok		
t= 10.30	t= 4.60	t= 2.80	t= 2.69	
P< 0.001	P< 0.01	P< 0.05	P< 0.05	LD
Fark var	Fark var	Fark var	Fark var	

Tablo: 11- Tedaviye Göre Olguların Serum Çinko Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	Tedavi	6	74.2	± 7.1
	Görenler			
	Tedavi	14	88.4	± 14.2
	Görmeyenler			
Kontrol Grubu		10	115.9	± 7.4

Nitekim uygulanan istatistiksel testte kontrol grubunun serum Zn düzeyi ile tedavi gören ve görmeyen hastaların serum Zn düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark bulunmuştur ($t > 6.0$ ve $P < 0.01$, Tablo12).

Tablo: 12- Tedaviye Göre Olguların Serum Çinko Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları

Kontrol Grubu	H A S T A L A R	
t= 11.0		
P< 0.01	Tedavi Görenler	
Fark var		
t= 6.17	t= 1.90	Tedavi Görmeyenler
P< 0.01	P> 0.05	
Fark var	Fark yok	

Diğer yandan her ne kadar tedavi gören hastaların serum Zn düzeyleri tedavi görmeyenlerin serum Zn düzeylerinden belirli oranda daha düşük ise de, bu farklılık istatistiksel yönden anlam taşımamaktadır ($t= 1.90$ ve $P> 0,05$).

III- SERUM BAKIR DÜZEYİ

Hastaların serum Cu düzeyi ortalaması % 31.61 μg , $SD= \pm 64.4$; kontrol grubunun ise % 15.6 μg , $SD= \pm 14.5$ olarak bulunmuştur. Hastaların serum Cu düzeyi kontrol grubununkinden % 37.9 oranında daha yüksektir. Uygulanan istatistiksel testte Hodgkin'li hastalarla kontrol grubunun serum Cu düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($t= 5.3$ ve $P< 0.01$).

A. Klinik evre ile ilişkisi

Hastaların I'inci evrede serum Cu düzeyi % 164.0 μg , $SD= \pm 39.0$ iken II'inci evrede % 3.3'lük bir artışla % 218.0 μg , $SD= + 82.0$ olmuştur. Evrelerin ilerlemesine paralel olarak gittikçe artma gösteren serum Cu düzeyi ortalaması III'üncü evrede % 223.0 μg , $SD= \pm 42.1$ ve IV'üncü evrede ise % 229.1 μg , $SD= \pm 39.1$ olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo: 13- Klinik Evrelere Göre Olguların Serum Bakır Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	I. evre	3	164.0	± 39.0
	II. evre	2	218.0	± 82.0
	III. evre	7	223.0	± 42.1
	IV. evre	8	229.1	± 39.1
Kontrol Grubu		10	156.6	± 14.5

Tablo 14'de görüldüğü gibi, kontrol grubunun serum Cu düzeyi III ve IV'üncü evredeki hastaların serum Cu düzeyleri ile anlamlı fark göstermiştir ($t> 4.0$ ve $P< 0.01$). Kontrol grubunun serum Cu düzeyi ile I ve II'nci evredeki hastaların serum Cu düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($t< 2.0$ ve $P> 0.05$). Hastaların serum Cu düzeyleri evreler arası itibariyle karşılaştırıldığında; sadece I'inci ile III ve IV'üncü evrelerdeki hastaların serum Cu düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($t> 2.0$ ve $P< 0.05$).

B. Histopatolojik subtip ile ilişkisi

LD grubundaki hastaların serum Cu düzeyi ortalaması % 185.0 μg , $SD= \pm 51.4$; MS grubunda % 212.0 μg , $SD= \pm 10.3$; MC grubunda % 240.8 μg , $ST= \pm 41.7$ ve LD grubunda ise % 254.3 μg , $SD= \pm 52.7$ olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo: 14- Klinik Evrelere Göre Olguların Serum Bakır Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları.

Kontrol grubu	H A S T A L A R			
t= 0.32 P> 0.05 Fark yok	1. evre			
t= 1.05 P > 0.05 Fark yok	t= 3.87 P > 0.05 Fark yok	II. evre		
t= 4.0 P < 0.01 Fark var	t= 2.14 P< 0.05 Fark var	t= 0.09 P > 0.05 Fark yok	III. evre	
t= 4.97 P < 0.01 Fark var	t= 2.47 P < 0.05 Fark var	t= 0.19 P > 0.50 Fark yok	t= 0.29 P<0.50 Fark yok	IV.evre

Tablo: 15- Histopatolojik Subtiplere Göre Olguların Serum Bakır Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	LP	7	185.0	± 51.4
	NS	5	212.0	± 10.3
	MC	5	240.8	± 41.7
	LD	3	254.3	± 52.7
Kontrol Grubu		10	156.6	± 14.5

Görüldüğü gibi, hastaların serum Cu düzeyi kontrol grubunun serum Cu düzeyinden önemli ölçüde daha yüksektir. Nitekim uygulanan istatistiksel testte kontrol grubunun serum Cu düzeyi ortalaması ile her subtipteki Hodgkin'li hastaların serum Cu düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($t > 3.0$ ve $P < 0.05$).

Hastaların serum Cu düzeyleri LP subtipinden LD subtipine doğru giderek artmaktadır. Ancak sadece LP, Mc ve LD subtipindeki hastaların serum Cu düzeyleri arasında anlamlı fark vardır ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$, Tablo 16).

C. Tedavi ile ilişkisi

Tedavi gören 6 Hodgkin'li hastanın serum Cu düzeyi ortalaması % 215.7 μg , SD= ± 26.7; tedavi görmeyenlerinki ise % 202.4, μg , SD= ± 41.2 olarak bulunmuştur. Yani tedavi gören hastaların serum Cu düzeyi görmeyenlerinkinden % 7.0 oranında daha yüksektir (Tablo 17).

Tablo: 16- Histopatolojik Subtiplere Göre Olguların Serum Bakır Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları.

Kontrol Grubu	H A S T A L A R			
t= 2.03 P < 0.05 Fark var	LP			
t= 8.51 P < 0.01 Fark var	P > 0,05 Fark yok	NS		
t= 4.39 P < 0.01 Fark var	t= 2.07 P < 0.05 Fark var	t= 1.50 P > 0.05 Fark yok	MC	
t= 3.20 P < 0.01 Fark var	t= 2.68 P < 0.05 Fark var	t= 1.37 P > 0.05 Fark yok	t= 0.38 P > 0.05 Fark yok	LD

Tablo: 17- Tedaviye Göre Olguların Serum Bakır Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	Olgu Sayısı (n)	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma (SD)
HASTALAR	Tedavi Görenler	6	215.7	$\mp$ 26.7
	Tedavi Görmeyenler	14	202.4	$\mp$ 41.2
Kontrol Grubu		10	56.6	$\mp$ 14.5

Ancak uygulanan istatistiksel testte tedavi gören hastaların serum Cu düzeyi ile tedavi görmeyenlerin serum Cu düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark saptanamamıştır ($t= 0.86$ ve $P> 0.05$, Tablo 18).

Diğer yandan kontrol grubunun serum Cu düzeyi ile tedavi gören ve görmeyen Hodgkin'li hastaların serum Cu düzeyleri arasında itatistiksel yönden önemli fark olduğu dikkati çekmiştir ($t> 3.85$ ve $P< 0.01$).

Tablo: 18- Tedaviye Göre Olguların Serum Bakır Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Test Sonuçları

Kontrol Grubu	H A S T A L A R			
t= 5.0 P < 0.01 Fark var	Tedavi Görenler			
t= 3.85 P > 0.01 Fark var	t= 0.84 P > 0.05 Fark yok	Tedavi görmeyenler		

IV- DERİ TESTLERİ

Kontrol grubunu oluşturan 10 olgunun tümü her üç deri testinin (PHA, SKSD, PPD) üçüne de değişik derecelerde (+, ++, +++) pozitif cevap vermişlerdir. Anerjik olan hiçbir olguya rastlanmamıştır.

Hodgkin'li 20 olgunun 4'ünün (% 20.0) anerjik olduğu, 6'sının (% 30.0) bir deri testine, 7'sinin (% 35,0) iki deri testine, 3'ünün (% 15.0) ise üç deri testine pozitif cevap verdikleri gözlenmiştir (Tablo 19).

Deri testlerine pozitif cevap veren hastaların hiçbirinde pozitiflik derecesi (+)'den daha fazla olmadığı için deri testlerine değişik dercelerde cevap veren kontrol grubu olguları ile hastalar arasında pozitiflik derecesi farkı araştırılmamıştır.

Tablo: 19- Olguların Deri Testleri Toplu Sonuçları

Testlere Cevap verme derecesi	Hastalar	Kontrol Grubu			
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	
1 teste cevap verenler	6	30.0	—	—	
2 teste cevap verenler	7	25.0	—	—	
3 teste cevap verenler	3	15.0	10	100.0	
Hiçbir teste cevap vermeyenler	4	29.0	—	—	
TOPLAM	20	100.0	10	100.0	

Tablo 20'de görüldüğü gibi, hastaların TLS'sı ile serum Zn düzeyinin, deri testlerine pozitif cevabın alınmasıyla birlikte düşme gösterdiği; serum Cu düzeyinin ise tam tersine olarak arttığı gözlenmektedir. Yani deri testlerine hastaların verdikleri pozitif cevabın, üç deri testinden iki ve bir deri testine pozitif cevaba doğru gidildikçe, hastaların TLS'sı ile serum Zn düzeyinin de azalması ve serum Cu düzeyinin ise artması, deri testlerine verilen pozitif cevabın hastalığa bağımlı olarak azalmakta olduğunu göstermektedir. Özetlenirse; deri testlerine verilen pozitif cevap hastalığa bağımlı olarak azalmaktadır denilebilir.

Hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, kontrol grubunun TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri ile bir ve iki teste pozitif cevap veren hastaların TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmuştur ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$). Ancak kontrol grubunun TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri ile üç teste pozitif cevap veren hastaların TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

A. Klinik evre ile ilişkisi

I'inci evredeki 3 hastanın her üçü de üç deri testine pozitif cevap vermiştir. II'inci-evredeki 2 hastanın biri iki deri testine, diğeri ise üç deri testine pozitif cevap vermiştir. III'üncü evrede 7 hasta vardır. Bunlardan biri anerjiktir. 3 hasta bir

deri testine, 3 hasta ise iki deri testine pozitif cevap vermiştir. IV'üncü evrede ise 8 hasta vardır, bunlardan üçü anejiktir. 3 hastanın bir deri testine, 2 hastanın iki deri testine pozitif cevap verdiği gözlenmiştir. II, III ve IV'üncü evrelerde üç deri testine pozitif cevap veren hasta yoktur.

Tablo: 20- Deri Testlerine Positif Cevap Durumuna Göre Olguların TLS, Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	TLS		Zn		Cu	
	Sayısı	mm3		µg		% µg	
	Ort.	SD		Ort.	SD	Ort.	SD
HASTALAR	1 teste 6 cevap	1625.0	+ 448.6	79.5	± 9.2	226.0	± 15.0
	2 teste 6 cevap	2359.3	+ 477.9	91.7	± 5.5	216.5	± 63.1
	3 teste 3 cevap	3189.7	+ 35.6	106.3	± 3.21	175.3	± 24.8
Kontrol Grubu.	10	3213.6	+ 432.6	115.9	± 7.4	156.6	± 14.5

Diğer yandan hastaların evrelere göre dağılımında deri testlerine cevap durumlarının istatistiksel testlerle belirlenmesine çalışılmış ise de, IV'üncü evre dışında, hasta sayısının gruplara dağılımındaki eşitsizlik ve olgu sayısının azlığı nedeniyle, sadece IV'üncü evre dikkate alınarak istatistiksel test uygulanmıştır (Tablo 21).

Tablo: 21-IV. Evredeki Hastalarda Deri Testleri ile TLS İlişkisi Anejik olanlar

t= 2.01	
P < 0.05	1 teste cevap verenler
Fark var	
t= 4.46	t= 1.7
P < 0.01	P > 0.05
Fark var	Fark yok
	2 teste cevap vereler

Tablo 21'de görüldüğü gibi, anejik olan hastaların TLS'sı ile bir teste pozitif cevap veren hastaların TLS'sı arasında istatistiksel yönden anlamlı fark vardır (t= 2.01 ve P< 0.05). Anejik olan hastaların TLS'sı ile iki teste pozitif cevap veren hastaların TLS'sı arasında da yine anlamlı fark saptanmıştır. Bu farklılık bir teste pozitif cevap veren hastalarinkinden daha da belirgindir. Nitekim t= 4.46 ve P< 0.01 oluşu bu durumu doğrulamaktadır.

Bir teste pozitif cevap veren hastalarla iki teste pozitif cevap veren hastaların TLS'sı arasında ise istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur (t= 1.7 ve P> 0.04).

IV- DERİ TESTLERİ

Kontrol grubunu oluşturan 10 olgunun tümü her üç deri testinin (PHA, SKSD, PPD) üçüne de değişik derecelerde (+, ++, +++) pozitif cevap vermişlerdir. Anerjik olan hiçbir olguya rastlanmamıştır.

Hodgkin'li 20 olgunun 4'ünün (% 20.0) anerjik olduğu, 6'sının (% 30.0) bir deri testine, 7'sinin (% 35.0) iki deri testine, 3'ünün (% 15.0) ise üç deri testine pozitif cevap verdikleri gözlenmiştir (Tablo 19).

Deri testlerine pozitif cevap veren hastaların hiçbirinde pozitiflik derecesi (+)'den daha fazla olmadığı için deri testlerine değişik derecelerde cevap veren kontrol grubu olguları ile hastalar arasında pozitiflik derecesi farkı araştırılmamıştır.

Tablo: 19- Olguların Deri Testleri Toplu Sonuçları

Testlere Cevap verme derecesi	Hastalar		Kontrol Grubu	
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%
1 teste cevap verenler	6	30.0	—	—
2 teste cevap verenler	7	25.0	—	—
3 teste cevap verenler	3	15.0	10	100.0
Hiçbir teste cevap vermeyenler	4	29.0	—	—
TOPLAM	20	100.0	10	100.0

Tablo 20'de görüldüğü gibi, hastaların TLS'sı ile serum Zn düzeyinin, deri testlerine pozitif cevabın alınmasıyla birlikte düşme gösterdiği; serum Cu düzeyinin ise tam tersine olarak arttığı gözlenmektedir. Yani deri testlerine hastaların verdikleri pozitif cevabın, üç deri testinden iki ve bir deri testine pozitif cevaba doğru gidildikçe, hastaların TLS'sı ile serum Zn düzeyinin de azalması ve serum Cu düzeyinin ise artması, deri testlerine verilen pozitif cevabın hastalığa bağımlı olarak azalmakta olduğunu göstermektedir. Özetlenirse; deri testlerine verilen pozitif cevap hastalığa bağımlı olarak azalmaktadır denilebilir.

Hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, kontrol grubunun TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri ile bir ve iki teste pozitif cevap veren hastaların TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmuştur ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$). Ancak kontrol grubunun TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri ile üç teste pozitif cevap veren hastaların TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

A. Klinik evre ile ilişkisi

I'inci evredeki 3 hastanın her üçü de üç deri testine pozitif cevap vermiştir. II'inci-evredeki 2 hastanın biri iki deri testine, diğeri ise üç deri testine pozitif cevap vermiştir. III'üncü evrede 7 hasta vardır. Bunlardan biri anerjiktir. 3 hasta bir

deri testine, 3 hasta ise iki deri testine pozitif cevap vermiştir. IV'üncü evrede ise 8 hasta vardır, bunlardan üçü anerjiktir. 3 hastanın bir deri testine, 2 hastanın iki deri testine pozitif cevap verdiği gözlenmiştir. II, III ve IV'üncü evrelerde üç deri testine pozitif cevap veren hasta yoktur.

Tablo: 20- Deri Testlerine Positif Cevap Durumuna Göre Olguların TLS, Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Olgular	Testler	TLS		Zn		Cu	
	Sayısı	mm3		µg		% µg	
	Ort.	SD		Ort.	SD	Ort.	SD
HASTALAR	1 teste 6 cevap	1625.0	+ 448.6	79.5	± 9.2	226.0	± 15.0
	2 teste 6 cevap	2359.3	+ 477.9	91.7	± 5.5	216.5	± 63.1
	3 teste 3 cevap	3189.7	+ 35.6	106.3	± 3.21	175.3	± 24.8
Kontrol Grubu.	10	3213.6	+ 432.6	115.9	± 7.4	156.6	± 14.5

Diğer yandan hastaların evrelere göre dağılımında deri testlerine cevap durumlarının istatistiksel testlerle belirlenmesine çalışılmış ise de, IV'üncü evre dışında, hasta sayısının gruplara dağılımındaki eşitsizlik ve olgu sayısının azlığı nedeniyle, sadece IV'üncü evre dikkate alınarak istatistiksel test uygulanmıştır (Tablo 21).

Tablo: 21-IV. Evredeki Hastalarda Deri Testleri ile TLS İlişkisi Anerjik olanlar

t= 2.01	
P < 0.05	1 teste cevap verenler
Fark var	
t= 4.46	t= 1.7
P < 0.01	P > 0.05
Fark var	2 teste cevap vereler
	Fark yok

Tablo 21'de görüldüğü gibi, anerjik olan hastaların TLS'sı ile bir teste pozitif cevap veren hastaların TLS'sı arasında istatistiksel yönden anlamlı fark vardır (t= 2.01 ve P< 0.05). Anerjik olan hastaların TLS'sı ile iki teste pozitif cevap veren hastaların TLS'sı arasında da yine anlamlı fark saptanmıştır. Bu farklılık bir teste pozitif cevap veren hastalarinkinden daha da belirgindir. Nitekim t= 4.46 ve P< 0.01 oluşu bu durumu doğrulamaktadır.

Bir teste pozitif cevap veren hastalarla iki teste pozitif cevap veren hastaların TLS'sı arasında ise istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur (t= 1.7 ve P> 0.04).

Tablo 22'de anejrik olan hastalarla, deri testlerine pozitif cevap veren hastaların serum Zn düzeyleri arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Anejrik olan hastaların serum Zn düzeyi ile bir teste pozitif cevap veren hastaların serum Zn düzeyi arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($t= 1.0$ ve $P> 0.05$). Anejrik olan hastalarla iki teste pozitif cevap veren hastaların serum Zn düzeyleri arasında ise önemli fark bulunmuştur ($t= 2.13$ ve $P< 0.05$).

Diğer yandan bir teste pozitif cevap veren hastalarla, iki teste pozitif cevap veren hastaların serum Zn düzeyleri arasında yine fark yoktur ($t= 1.0$ ve $P> 0.05$).

Tablo: 22-IV. Evredeki Hastalarda Deri Testleri ile Serum Çinko Düzeyi İlişkisi

Anejrik olanlar		
$t= 1.0$		
$P > 0.05$	1 teste cevap verenler	
Fark yok		
$t= 2.13$	$t= 1.0$	
$P< 0.05$	$P > 0.05$	2 teste cevap verenler
Fark var	Fark yok	

Tablo 23'te de görüldüğü gibi, anejrik olan hastaların serum Cu düzeyi ile deri testlerine pozitif cevap veren hastaların serum Cu düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark olmadığı gibi, bir teste pozitif cevap veren hastalarla iki teste pozitif cevap verenlerin serum Cu düzeyleri arasında da yine önemli fark yoktur ($t> 1.0$ ve $P< 0.05$).

Tablo: 23-IV. Evredeki Hastalarda Deri Testleri ile Serum Bakır Düzeyi İlişkisi

Anejrik olanlar		
$t= 0.3$		
$P> 0.50$	1 teste cevap veremler	
Fark yok		
$t= 0.9$	$t= 0.77$	
$P> 0.50$	$P> 0.05$	2 teste cevap verenler
Fark yok	Fark yok	

B. Histopatolojik subtip ile ilişkisi

LP subtipi gösteren 7 hastanın tümü deri testlerine pozitif cevap vermiştir. Bunların TLS ortalaması 2768.6, $SD= \mp 479.3$; serum Zn düzeyi ortalaması

% 96.1 μg , SD= $\pm$ 12.0 ve serum Cu düzeyi ortalaması ise % 96.4 μg , SD= $\pm$ 51.4 olarak bulunmuştur. Bu grupta deri testlerine cevap vermeyen (anerjik) olgu bulunmadığından TLS, serum Zn ve Cu düzeyleri ile ilgili istatistiksel test yapılamamıştır.

NS subtipindeki 5 hastanın 4'ü deri testlerine pozitif cevap vermiştir. Bir olgu ise anerjiktir. Deri testlerine pozitif cevap veren olguların TLS ortalaması 1895.5, SD= $\pm$ 437.3; serum Zn düzeyi ortalaması % 86.8 μg , SD= $\pm$ 11.1 ve serum Cu düzeyi ortalaması ise % 96.0 μg , SD= $\pm$ 10.3 olarak saptanmıştır. Anerjik olan bir olgunun TLS'sı 1100, serum Zn düzeyi % 70.0 μg ve serum Cu düzeyi ise % 196.0 μg , dir. Ancak anerjik olgu sadece 1 tane olması nedeniyle istatistiksel test yapılamamıştır.

MC subtipindeki 5 hastanın TLS ortalaması 1774.4, SD= $\pm$ 705.1; serum Zn düzeyi ortalaması % 86.6 μg , SD= $\pm$ 9.4 ve serum Cu düzeyi ortalaması ise % 265.2 μg , SD= $\pm$ 36.6 olarak bulunmuştur.

LD subtipinde 3 hasta vardır ve bunların her üçü de anerjiktir. Deri testlerine cevap vermeyen bu olguların TLS ortalaması 899.0, SD= $\pm$ 233.1; serum Zn düzeyi ortalaması % 68.0 μg , SD= $\pm$ 7.0 ve serum Cu düzeyi ortalaması ise % 210.3 μg , SD = $\pm$ 26.7'dir. Yine deri testlerine pozitif cevap veren hasta olmadığından istatistiksel test yapılamamıştır.

C. Tedavi ile ilişkisi

20 Hodgkin'li hastanın 6'sına kemoterapi uygulanmış, bu 6 hastadan 3'ü deri testlerine pozitif cevap vermiş, 3'ü ise cevap vermemiştir. Deri testlerine pozitif cevap verenlerin TLS ortalaması 1381.3, SD= $\pm$ 146.3; anerjik olanların TLS ortalaması ise 771.0, SD= $\pm$ 122.2 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi, deri testlerine pozitif cevap veren olguların TLS ortalaması anerjik olanlarınkinden % 79.0 oranında daha yüksektir. Bu farklılık istatistiksel yönden de anlamlıdır ($t= 5.3$ ve $P < 0.01$).

Deri testlerine pozitif cevap veren olguların serum Zn düzeyi ortalaması % 68.3 μg , SD= $\pm$ 4.04; anerjik olanların serum düzeyi ortalaması ise % 70.0 μg , SD= $\pm$ 7.84'dür. Deri testlerine pozitif cevap veren olguların serum Zn düzeyi ortalaması anerjik olanlarınkinden % 12.0 oranında daha yüksektir. Ancak bu farklılık istatistiksel yönden önemli değildir ($t= 1.62$ ve $P > 0.05$).

Deri testlerine pozitif cevap veren olguların serum Cu düzeyi ortalaması % 224.3 μg , SD= $\pm$ 37.6; anerjik olanların serum Cu düzeyi ortalaması ise % 207.9 μg , SD= $\pm$ 21.1 olarak bulunmuştur. Her ne kadar tedavi gördüğü halde deri testlerine pozitif cevap veren olguların serum Cu düzeyi ortalaması anerjik olan olgulardan % 8.0 oranında daha yüksek ise de, bu farklılık istatistiksel yönden anlam ifade etmemektedir ($t= 0.76$ ve $P > 0.05$).

TARTIŞMA

Bulgular bölümünde görüldüğü gibi; serum çinko düzeyi ortalaması Hodgkin'li hastalarda $\% 86.1 \pm 13.5 \mu\text{g}$, kontrol grubunda ise $\% 115.9 \mu \pm 7.4 \mu\text{g}$ olarak saptanmıştır. Hastaların serum çinko düzeyi kontrol grubundan $\% 26.0$ oranında daha düşüktür. Uygulanan istatistiksel testte hastalarla kontrol grubunun serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t= 7.8$ ve $P < 0.01$).

Daha ayrıntılı analiz yapıldığında, hastaların serum çinko düzeyinin, Hodgkin hastalığının tüm klinik evrelerinde ve histopatolojik subtiplerinde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüklük gösterdiği dikkati çekmektedir (Tablo 8 ve 10). Yine tedavi gören ve görmeyen hastaların serum çinko düzeyleri ile kontrol grubunun serum çinko düzeyi arasında da anlamlı fark vardır ($t> 6.0$ ve $P < 0.01$, Tablo 12). Ayrıca birbirine yakın olan histopatolojik subtiplerdeki hastaların serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış olmakla birlikte, diğer subtiplerdeki hastaların serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t> 2.0$ ve $P < 0.05$, Tablo 10).

Diğer yandan kontrol grubunun serum çinko düzeyi ile tedavi gören ve görmeyen hastaların serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark görüldüğü halde, tedavi görenlerle görmeyenlerin serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($t= 1.90$ ve $P > 0.95$). Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında, Hodgkin hastalığında serum çinko düzeyinin doğrudan doğruya hastalığın kendi özellikleri nedeniyle düşme gösterdiği kanaatine varılabilir.

Literatür gözden geçirildiğinde, Hodgkin'li hastalarda serum çinko düzeylerine ilişkin araştırmaların oldukça sınırlı kaldığına tanık olunmaktadır. Auerbach'ın 1965 yılındaki 10 Hodgkin'li hastayı kapsayan çalışmasında serum çinko düzeyi $\% 85 \mu\text{g}$ olarak bulunmuştur. Yine 30 Hodgkin'li hastayı kapsayan bir diğer çalışmasında ise bulduğu değerlerin ortalamasını $\% 120 \mu\text{g}$ olarak bildirmektedir. Auerbach bu araştırmalarında bir biyokimyasal yöntem olan modifiye Zak yöntemin-den yararlanmış, ayrıca klinik evreler, histopatolojik subtipler ve tedaviye göre bir analiz yoluna da başvurmamıştır. Ayrıntılarına girilmemiş olmakla birlikte, Auerbach'ın çalışmalarında da serum çinko düzeyleri normallere göre düşük bulunmuştur. Bu durum Auerbach'ın bulguları ile bizim bulgularımızın uyumlu olduğunu göstermektedir (30).

Daha eskilere gidildiğinde, 1956 yılında Wolff, Hodgkin'li hastaların serum çinko düzeylerinin kontrollerinkinden daha düşük düzeyde olduğunu belirtmiş, 1957 yılında ise Koch tam tersine olarak daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmiştir (41-42). Ancak nisbeten eski sayılabilecek bu çalışmalarda bugün için çinko ölçümünde en duyarlı ve geçerli yöntem olarak kabul edilen atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılamamıştır. Araştırma sonuçları arasındaki bu çelişkide yöntem farklarının ve teknik olanakların büyük ölçüde etkili olduğu kuşkusuzdur.

1974 yılında Adamczyk ve arkadaşları 58 Hodgkin'li hastanın serum çinko ve bakır düzeylerini ölçmüşler; hastaların ortalama serum çinko düzeyi ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Nitekim hastalarda serum çinko düzeyini $\% 147.7 \mu\text{g}$, kontrollerde ise $\% 148.0 \mu\text{g}$ olarak saptamışlardır. Sadece hastalığın ileri evrelerinde çinko düzeyindeki düşme eğilimine dikkati çekmişlerdir (29). Araştırmacıların çinkoya ilişkin bu bulguları ile bizim saptadığımız bulgular farklılık göstermektedir. Söz konusu bu çalışmada serum çinko düzeyi ile lenfositlerin sayısal durumu ve hücrel immün cevap arasındaki ilişkilere de yer verilmemiştir. Oysaki bizim araştırmamızda önemle üzerinde durduğumuz konulardan biri de Hodgkin'li hastalarda serum çinko düzeyi ile total lenfosit sayısı ve hücrel immün cevap arasındaki ilişkilerin incelenmesidir.

Tablo 1 ve Tablo 7'de görüldüğü gibi, IV'üncü evredeki ağır lenfopeni gösteren (TLS ortalaması mm^3 'de 1246.4 ± 411.1) Hodgkin'li hastaların serum çinko düzeyi ortalaması $\% 78.5 \pm 8.9 \mu\text{g}$ olarak bulunmuştur. Diğer yandan tablo 20'de de görüldüğü gibi, hastaların serum çinko düzeyine paralel olarak TLS sayısında düşme ve deri testlerine hastaların verdikleri cevabın azalması birlikte girmektedir. Diğer bir deyimle total lenfosit sayısındaki artış, serum çinko düzeyi ve deri testlerine pozitif cevap arasındaki artışla birlikte olmaktadır.

Çinko ile lenfosit ilişkisi ancak son yıllara doğru araştırmacıların deneysel çalışmalarla eğilmeye başladıkları bir konudur. İlk kez 1968 yılında Dreosti ve arkadaşları çinkodan eksik bir diyetle besledikleri sıçanlarda lenfositlerdeki azalmaya dikkati çekmiştir (43). Aleksandrowics ve arkadaşları *invivo* olarak çinko eksikliğinin fare lenfositlerinde lizozomal asit fosfataz aktivitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (44).

Bizim incelediğimiz Hodgkin'li hastalarda serum çinko düzeyi, benzer sosyo-ekonomik koşullarda olan sağlıklı kontrollerden önemli derecede düşük bulunmuştur. Daha da önemli olarak serum çinko düzeyilerindeki bu azalma, Hodgkin hastalığının ne klinik ve ne de histopatolojik subtipleriyle bağımlıdır. Buna karşın ileride değinileceği gibi, serum bakır düzeyleri hastalığın I ve II'nci evresinde olan Hodgkin'li hastalarda kontrollerden önemli bir farklılık göstermemekte, fakat hastalık ilerledikçe bu farklılık belirginleşmektedir.

Bu durum dikkate alındığında, Hodgkin'li hastalarda serum çinko düzeyi ölçümü, serum bakırından daha önce değişikliğe uğrayan duyarlı bir biyolojik kriter olarak ortaya çıkmaktadır.

Diğer yandan araştırma sonuçlarına göre, serum çinko düzeyi Hodgkin hastalarında total lenfosit sayısı ve hastalığın başlangıcından itibaren bozulduğu bugün için kanıtlanmış olan hücrel immün cevap ile ilginç bir paralellik göstermektedir.

Hodgkin'li hastalarda incelediğimiz diğer bir iz element ise bakırdır. Bulgular bölümünde de belirtildiği gibi, Hodgkin'li hastalarda serum bakır düzeyi ortalaması

% 216.1 $\pm$ 46.4 μ g, kontrol grubunda ise % 156.6 $\pm$ 144.5 μ g olarak saptanmıştır. Hastaların serum bakır düzeyi kontrol grubununkinden % 37.9 oranında daha yüksektir. Uygulanan istatistiksel testte hastalarla kontrol grubunun serum bakır düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t= 5.3$ ve $P < 3.01$).

Daha ayrıntılı analiz yapıldığında, kontrol grubu ile I ve II'inci evredeki hastaların serum bakır düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark olmamasına karşın ($t < 2.0$ ve $P > 0.05$), III ve IV'üncü evredeki hastaların serum bakır düzeylerinin kontrol grubundan önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($t < 4.0$ ve $P < 0.01$). Ayrıca hastaların serum bakır düzeyleri evreler arası itibariyle karşılaştırıldığında, I'inci evre ile III ve IV'üncü evrelerdeki hastaların serum bakır düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$). Bu durum hastalığın evresi ile ya da gittikçe yaygınlaşmasıyla birlikte serum bakır düzeylerinin de gittikçe arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hitopatolojik subtipler gözönüne alındığında, hastaların serum bakır düzeyinin kontrol grubunun serum bakır düzeyinden önemli derecede yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Nitekim uygulanan istatistiksel testte kontrol grubunun serum bakır düzeyi ortalaması ile her subtipdeki Hodgkin'li hastaların serum bakır düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t > 3.0$ ve $P < 0.05$).

Yine LP subtipinden LD subtipine doğru gittikçe serum bakır düzeyleri artma göstermiş, istatistiksel olarak da kanıtlanan bu değişiklik, serum bakır düzeylerinin çinkodan farklı olarak histopatolojik subtiplerle değişiklik gösterdiğini ve prognoz açısından en kötü tipler olarak kabul edilen MC ve LD subtiplerinde en yüksek düzeylere çıktığını ortaya koymuştur.

Diğer yandan tedavi gören hastaların serum bakır düzeyi görmeyenlerinkinden % 7.0 oranında daha yüksek bulunmuş, ancak bu durum istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır ($t = 0.86$ ve $P > 0.05$).

Hodgkin hastalığında serum bakır düzeyleri 1960 yılından bu yana incelenmektedir. İlk kez Pagliardi ve Giangrandi, aktif fazda olan Hodgkin hastalarında serum bakır düzeylerindeki yüksekliğe dikkati çekmişler, 1964 yılında Jensen ve arkadaşları ise serum bakır düzeyi ile hastaların klinik durumu arasındaki ilgi üzerinde durmuşlardır (26,45). 1968 yılında Hrgovcic ve arkadaşları remisyon dönemlerinde serum bakır düzeylerinde düşme olduğunu göstermiş, hastaların izlenmesinde bu durumun bir yöntem olarak kullanılabileğini vurgulamışlardır (21).

Tessmer ve arkadaşları 37 Hodgkin'li hastada 669 serum bakır düzeyi ölçümünü kapsayan çalışmalarında, henüz tedavi uygulanmamış Hodgkin'li olgulardaki çok yüksek düzeye karşılık, klinik olarak düzelme gösteren hastalarda belirgin düşme olduğunu bildirmişlerdir (24). Yine aynı araştırmacılar bu ilişkinin IV'üncü evre ve sistemik semptomlu olgularda çok belirgin olmasına karşın, az sayıdaki LP subtipini taşıyan hastalarda böylesine açık olmadığını vurgulamışlardır. Oysaki bizim

çalışmamızda LP subtipi ile kontrol grubunun serum bakır düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

Adamczyk ve arkadaşları 1974 yılında 58 Hodgkin hastasında serum bakır düzeylerini ölçmüşler, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bakır düzeyi saptadıklarını (Hasta % 204.3 μ g, kontrol % 140.0 μ g), hastalığın sistemik şeklinde lokal formuna oranla bu düzeyin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (29).

1976 yılında Thorling ve arkadaşları Hodgkin olgularının retrospektif analizlerinde, serum bakır düzeyinin hastalığın aktif ve progressif seyir gösterdiği dönemlerde ve LD subtipinde en fazla yükseldiğini gözlemişlerdir (46).

Bu bulgular bizim çalışmamızdaki sonuçlara büyük uyum göstermektedir. Diğer yandan sistemik hastalığı olmayan I ve II'nci evrelerdeki Hodgkin'li hastalarda serum bakır düzeyi ortalamasının kontrol grubundan farklı olmadığına ilişkin bulgumuz da literatür bulgularına uygunluk göstermektedir.

Araştırmamızın ikinci ve önemli yanını ise total lenfosit sayısı ile hücrel immun cevap konularının araştırılması oluşturmaktadır.

Çalışmamızda Hodgkin'li hastaların total lenfosit sayısı (TLS) ortalaması mm³'de 1981.6 $\pm$ 824.7, kontrol grubunda ise 3213.6 $\pm$ 432.6 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun TLS'sı hastalarinkinden % 62.0 oranında daha yüksektir. Diğer bir deyimle Hodgkin hastalarının TLS'sı kontrol grubuna göre önemli derecede düşüktür. Uygulanan istatistiksel testte iki grubun TLS'sı arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($t = 5.37$ ve $P < 0.01$).

Daha ayrıntılı bir analiz yapıldığında, kontrol grubunun TLS'sı ile I ve II'nci evrelerdeki hastaların TLS'sı arasında önemli fark görülmemekte, III'üncü evreden itibaren istatistiksel anlamda farklılık ortaya çıkmaktadır. IV'üncü evrede bu farklılık en belirgin düzeye ulaşmaktadır.

Histopatolojik subtipler dikkate alındığında, LP subtipindeki hastaların TLS'sı ile kontrol grubunun TLS'sı arasında fark görülmemiş ($t = 1.96$ ve $P > 0.05$) diğer subtiplerdeki hastaların TLS'sı ile kontrol grubununki arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ($t > 2.0$ ve $P < 0.05$).

Tedavi gören Hodgkin'li hastaların TLS'sının gerek tedavi görmeyen hastaların ve gerekse kontrol grubunun TLS ortalamalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Ayrıca ağır lenfopenik olan hastaların deri testlerine karşı anerjik olduğu gözlenmiştir. Burada gözlenen diğer ilginç bir durum ise, bu olgularda serum çinko düzeyi de % 68.0 $\pm$ 7.0 μ g olarak, diğer hastalara göre en düşük düzeyde bulunmuştur.

Aisenberg 1965 yılındaki araştırmasında, ileri evredeki Hodgkin hastalığında total lenfosit sayısının düştüğüne, uygulanan tedavinin de total lenfosit sayısını etkilediğine dikkati çekmiştir (47).

Brown ve arkadaşlarının tedavi almamış 50 olguyu kapsayan çalışmalarında, periferik lenfosit sayısının mm³'de 580 ile 3000 arasında değiştiği, 19 olgunun (% 38.0) lenfosit sayılarının mm³'de 1500'ün altında olduğu bildirilmektedir (6). Ayrıca aynı çalışmada ileri evrelerdeki Hodgkin hastalarında lenfosit sayısı düşüklüğünün daha da belirginleştiği vurgulanmaktadır. Araştırmacılar deri testlerine cevap ile total lenfosit sayıları arasında pozitif bir korelasyon olduğuna dikkati çekmektedirler (6,27,32).

Young ve arkadaşları tedavi almamış 103 olguyu kapsayan çalışmalarında, periferik lenfosit sayılarını mm³'de 220-3100 olarak bulmuşlardır. İleri evredeki Hodgkin hastalığında ve LD tipinde lenfosit sayıları ortalamalarının daha düşük olduğunu, anerjik olgularda bu düşüklüğün belirginleştiğini göstermişlerdir (48).

Heier ve arkadaşlarının inceledikleri tedavi altında olmayan 78 Hodgkin'li hastanın periferik lenfosit sayıları, klinik evre ve hitopatolojik subtiplere göre analiz edilmiş, lenfositopeni gösteren 26 hastadan % 78.0'nin ileri evrelerde olduğu, LD tipindeki 7 hastadan 5'inin lenfositopenik bulunduğu saptanmıştır (4).

Müftüoğlu ve arkadaşları inceledikleri Hodgkin olgularında mutlak lenfosit sayısı 1500 ve altında olan, yani lenfopenik olguların oranının % 45.0 olduğunu, ayrıca 24 olgudan 15'inin IV/B evresinde bulunduğunu bildirmişlerdir (49).

Crowther ve arkadaşları da genel olarak Hodgkin'li hastaların total lenfosit sayılarında kontrollere oranla düşüklük olduğunu, tedavi görmüş olgularda ise bu düşüklüğün daha da belirginleştiğini bildirmişlerdir (2).

Konu, total lenfosit sayıları açısından ele alındığında, bugüne kadarki araştırmalarda müşterek bulgu, ileri evredeki ve LD tipini taşıyan Hodgkin'li olgularda anlamlı olmak üzere total lenfosit sayısının düştüğünün gösterilmesidir. Uygulanan tedavinin de bu düşmeye katkısı olduğu saptanmıştır (27,32). Bizim araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da böylece literatüre tam bir uygunluk göstermektedir.

Hodgkin'li hastalara uyguladığımız deri testlerine alınan cevaplar analiz edildiğinde, pozitif cevabın hastalığa bağımlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Tedavi gören ve görmeyen grupların her ikisinde de deri testleri ile total lenfosit sayıları arasında korelasyon olduğu görülmüştür. LD subtipini gösteren hastalar bireysel olarak incelendiğinde TLS'nin bu grupta en düşük bulunduğu ve bu olguların anerjik olduğu dikkati çekmektedir.

Brown ve arkadaşlarının çalışmasında hastalığın ileri evrelerinde ve LD subtipinde, deri testlerine alınan cevabın, bizim araştırmamızda olduğu gibi, belirgin olarak azaldığı bildirilmektedir. Ayrıca araştırmacılar daha önce de değinildiği gibi, deri testleriyle TLS arasındaki ilişkiye dikkati çekmişlerdir (6).

Young ve arkadaşları olgularına 6 deri testi uygulamışlar ve anerji oranını % 11.7 olarak saptamışlardır. Araştırmacılara göre uygulanan test sayısının çoğaltılması

anerjik olgu sayısını düşürmektedir. Anergjik hastalar genellikle ileri evrede ve sistemik bulguları olan olgulardır. Ayrıca bu çalışmada histopatolojik subtipler ile anerji arasında korelasyon olduğuna da dikkat çekilmiş ve TLS ile deri testleri arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (42).

Müftüoğlu ve arkadaşları ise deri testleri ile Hodgkin hastalığının klinik evreleri ve lenfosit blastik transformasyonu arasında ilişki bulamadıklarını bildirmektedirler (50).

Winkelstein ve arkadaşlarının araştırmalarında Hodgkin hastalarında deri testlerine pozitif cevabın kontrollerden daha düşük olduğu, ancak bu sonuca hastalığın klinik evresi ve histopatolojik subtipinin etkili olmadığı bulunmuştur (8).

Chang ve arkadaşları da Hodgkin hastalığının hücrel immun cevapta bozukluk ile karakterize olduğunu ve bozukluğun derecesinin hastalığın süresi, anatomik dağılımı ve daha da önemli olarak test yapıldığı zamandaki hastalığın aktivitesiyle ilişkili olduğunu bildirmektedirler (51).

Görülüyor ki, deri testlerine alınan cevabın oranı ve bunun Hodgkin hastalığının çeşitli özellikleriyle ilgisi arasında, yukarıda sözü edilen araştırmalarda heterojen sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Araştırmamızın en önemli özelliği, kanımızca, bugüne değin yalnız deneysel çalışmalarla incelenmiş olan çinko ve lenfosit ilişkisinin Hodgkin hastalığı olan erişkinlerde de gösterilmesidir. Hodgkin hastalığında yeterince araştırılmamış bir konu olan serum çinko düzeyleri ile hücrel immünite arasındaki bağlantı böylece ortaya konulmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak;

I- A. Serum çinko düzeyleri Hodgkin'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($t= 7.8$ ve $P< 0.01$).

- a) Serum çinkosu hastalığın bütün klinik evrelerinde düşüktü.
- b) Hastalığın her histopatolojik subtipinde de çinko anlamlı derecede azalmıştı.
- c) Tedavi gören ve görmeyen gruplar arasında serum çinko düzey açısından önemli fark yoktu.

B. Serum bakır düzeyleri Hodgkin'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($t= 5.3$ ve $P< 0.01$).

- a) Serum bakırı I ve II'nci evrelerde kontrollerden farklı değildi.
- b) Hastalığın her histopatolojik subtipinde serum bakır düzeyi önemli derecede yükselmışti.

c) Tedavi gören ve görmeyen gruplar arasında serum bakır düzeyi yönünden anlamlı fark yoktu.

II- A. Hodgkin'li hastalarda total lenfosit sayısı (TLS) ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu ($t= 5.37$ ve $P< 0.01$).

a) IV'üncü evredeki hastalarda bu düşüklük en fazla idi.

b) Histopatolojik subtiplerden LP'den LD'ye doğru gidildikçe total lenfosit sayılarındaki düşme daha da belirginleşiyordu.

c) Araştırma sırasında tedavi gören ve görmeyen grupların total lenfosit sayısı ortalamalarının birbirlerinden farklı olduğu görüldü.

B. Hodgkin'li olgulara uygulanan deri testlerine alınan cevapların hastalığa bağımlı olarak azaldığı saptandı.

a) Anergjik hasta oranının hastalığın IV'üncü evresinde daha yüksek olduğu belirlendi.

b) Histopatolojik subtiplerden LD tipini taşıyan 3 hasta vardı, bunların her üçü de anerjikti.

c) Tedavi gören grupta deri testlerine cevabın belirgin olarak düştüğü gözlemlendi.

S U M M A R Y

THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE TRACE ELEMENTS AND CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN HODGKIN'S DISEASE

This study has been conducted on 30 cases comprising an experimental group of 20 patients and a control group of 10 healthy individuals to determine the differences as appeared, among the trace elements, especially between the varying levels of zinc formerly and then copper in the patients with Hodgkin's disease, and to examine the relationships between the numerical-state of T lymphocytes responsible for the cellular immunity and the cellular-immune response. It has been observed that serum zinc level of patients with Hodgkin's disease is significantly ($p< 0.01$) and copper level is significantly higher ($p< 0.01$) than those of the control group's. The total lymphocyte-number is comparatively lower than those of the control group's; skin test responses of patients proved to be lower than those of the control group's in detailed analysis, serum zinc level has been found to be low in all stages (I, II, III, IV) and all histopathological subtypes (LP, NS, MC, LD) of Hodgkin's disease. As for the serum-copper level, it has shown no significant differences in the first and second stages of the disease. The total number of lymphocytes has been significantly lower in the third and fourth stages of the disease and in the three histopathologic subtypes apart from LP. On the other hand, anergy

in the skin tests has been higher in patients in the fourth stage of the disease and in the cases involving LP type. It has also been determined that there is a significant relationship among the serum zinc levels and the total number of lymphocytes and anergy in the skin tests of patients with severe lymphopenic Hodgkin's disease.

LİTERATÜR

1. Aisenberg, A.C.: Lymphocytopenia in Hodgkin's disease, *Blood*, 25: 1037, 1965.
2. Growther, D.: Some aspects of the immunology of Hodgkin's disease, *Tumori*, 59: 351, 1973.
3. Engeset, A., Fröland, S.S., Bremer, K., Host, H.: Blood lymphocytes in disease, *Scand. J. Haemat.*, 11: 195, 1973.
4. Heier, H.E., Normann, T.: Blood lymphocytes in Hodgkin's disease, *Scand. J. Haemat.*, 13: 199, 1974.
5. Matschett, K.N., Huang, A.T., Kremer, W.B.: Impaired lymphocyte transformation in Hodgkin's disease. Evidence for depletion of circulating J. *Clin. Invest.*, 52: 1908, 1973.
6. Brown, R.S., Haynes, H.A., Foley, H.T., Gorwin, H.A., Bernard, C.W., Garbone, P.P.: Hodgkin's disease: Immunologic, clinical and histologic features of 50 untreated patients, *Ann. Intern. Med.*, 55: 291, 1967.
7. Churchill, W.H., Rocklin, R.R., Moloney, W.C., David, J.R.: In vitro evidence of normal lymphocyte function in some patients with Hodgkin's disease and negative delayed cutaneous hypersensitivity. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 36: 99, 1973.
8. Berkel, A.İ.: İmmunolojide lenfositler ve blastik dönüşüm, *Hematoloji*, 14, 1973.
9. Blumberg, D.L., Blacwood, V.B., Suplee, W.C., Combs, G.F.: Effect of zinc deficiency in hens on hatchability and embryonic development, *proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 104: 217, 1960.
10. Han, T., Sokal, J. E.: Lymphocyte response to PHA in Hodgkin's disease, *Am. J. Med.*, 48: 72a, 1970.
11. Horsh, E.M., Oppenheim, J.J.: Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's disease, *N. Eng. J. Med.*, 273: 1006, 1975.
12. Holm, G., Melssetdt, H., Björkholm, M., Johansson, B., Killander, D., Sundblad, R., Söderberg, G.: Lymphocyte abnormalities in untreated patients with Hodgkin's disease, *Cancer*, 37: 751, 1976.

13. Jackson, S.M., Garret, J.V., Graig, A.W.: Lymphocyte transformation changes during the clinical course of Hodgkin's disease, *Cancer*, 25: 843, 1970.
14. Lawler, S.D., Pantreycross, C.R., Reaves, B.D.: Lymphocyte transformation and chromosome studies in Hodgkin's disease, *Brit. Med. Jour.*, 3: 704, 1967.
15. Thomas, J.M., Boldt, I., Horrocks, G., Low, B.: Lymphocyte transformation by phytohemagglutinin: I. Hodgkin's disease, *Canad. Med. Assoc. J.*, 97: 832, 1967.
16. Trubowitz, S., Masek, B., Del Rosario, A.: Lymphocyte response to phytohemagglutinin in Hodgkin's disease, leukemia and lymphosarcoma, *Cancer*, 19: 2019, 1966.
17. Astaldi, A., Astaldi, C.B.: Historical review on thymic hormones, *J. Clin. Hematol.*, 5: 135, 1975.
18. Burch, R.E., Ahn, H.K.J., Sullivan, J.F.: Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition, *Clin. Chem.*, 21: 501, 1975.
19. Pories, W. J., Strain, W.H., Hau, J.M., Woosley, R.L.: Clinical applications of zinc metabolism, Charles C Thomas Springfield Illinois U.S.A., 1974, PP: 5, 110.
20. Fernandez, F., Prasad, A.S., Oberleas, D.: Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen and noncollagenous protein of the connective tissue, *J. Lab. Clin. Med.*, 82: 951, 1973.
21. Hrgovic, M., Tessmer, C.F., Minckler, T.M., Mosier, B., Taylor, G.: Serum copper levels in lymphoma and leukemia: Special reference to Hodgkin's disease, *Cancer*, 31: 743, 1968.
22. Hrgovic, M., Tessmer, C.F., Forrest, B., Thomas, F.B., Fuller, L.M., Gamble, J.F., Schullenberger, C.C.: Significance of serum copper levels in adult patients with Hodgkin's disease, *Cancer*, 31: 1337, 1973.
23. Hrgovic, M., Tessmer, C.F., Thomas, F.B., Schullenberger, C.C.: Serum Cu observations in patients with malignant lymphoma, *Cancer*, 32: 1512, 1973.
24. Tessmer, C.F., Hrgovic, M., Wilbur, J.: Serum copper in Hodgkin's disease in children, *Cancer* 1: 303, 1973.
25. Tuncel Ş.: Erzurum ve çevresinde sağlam şahıslarda serum Mg, Fe, Zn ve Cu değerleri uzmanlık tezi, Erzurum, 1980.

26. Çavdar, A.O., Arcasoy, A., Gözdaşoğlu, S.: Hodgkin'ne trace mineralleri, Hematoloji IV, 319: 1973.
27. Babacan, E.: Çocukluk Hodgkin hastalığında serum çinko ve bakır düzeyleri ile total lenfosit sayısı ve fonksiyonlarının incelenmesi, Doçentlik tezi, Ankara, 1976.
28. Bahadır, Y.: Lenfomalı hastalarda klinik evre ve histopatolojik tanıya göre tedavi öncesi ve sonrası serum Cu, Zn, Mg düzeylerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Erzurum, 1981.
29. Adamczyk, B., Glinska, N., Kulpa, j., Pawlicki, M.: Zinc and copper blood levels in patients with Hodgkin's disease, Nowotwory, 24: 9, 1974.
30. Auerbach, S.: Zinc content of plasma, blood and erythrocytes in normal subject and in patients with Hodgkin's disease and various hematoogic disorders, j. Lab. Clin. Med., 65: 2628, 1965.
31. Rosner, F., Gorfien, P.C.: Erythrocyte and plasma zinc and magneusium levels in health and disease, j. Lab. Clin. Med., 72: 213, 1968.
32. Babacan, E., Çavdar, A.O., Arcasoy, A.: Serum zinc levels, lymphocyte counts and functions in pediatric Hodgkin's disease, Entratiodal "Bol. İst. Sieroer. Milanese" 56, 3, 1977.
33. Küçüksu, M.N.: Lenfoproliferatif Hastalıklar, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Ankara, 1982.
34. Albayrak, A.: Hematopoetik Sistemin Neoplastik Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi Yayınları, Erzurum, 1981.
35. Beeson, P.B., McDermott, W., Wyngaarden, j.B.: Cecil Text-book of Medicine, 15 th Ed., W.B., SaundeJs Company, Lordon, 1979, pp. 1829-1948.
36. Ultmann, j.E., Devita, V.T.: Harrison's principls of internal Medicine, 9 th Ed., McGraw-Hill Kogakuska, Ltd.w Tokyo, 1980. PP: 1635-1641.
37. Lukes, R.j., Graver, L.F., Hall, T.C., Napport, H., T.: Report of the nomenclature committee, Cancer Res., 26: 1311, 1966.
38. Perkin-Elmer: Clinical methods for atomic absorbtion spectroscopy, determination of copper in serum, AA, Cu-1, 1. Determination of zinc in serum, AA-Zn-1, 1. Perkin-Elmer, Norwalk, Conneoticut, 1971.
39. Sprague, S., Seavin, W.: Determinaton of iron, copper an zinc in blood by and atomic absorption method requiring only dilution, Atomic Absorption, Newsetter, 4: 228, 1965.
40. Türkbâl, A.: Bilimsel Araştırma Metodları ve Uygulamaları İstatistik, Atatürk Üniversitesi Yayınları, Erzurum, 1981.

41. Wolff, H.: Untersuchungen zur pathophysiologie des stickstoffwechsels, Klin. Wochenschr., 34: 409, 1956.
42. Kohn, H. J., Smith, E.R., McNeely, J.: Analysis of trace elements in human tissues II the lymphomatous diseases, Cancer, 10: 151, 1957.
43. Dreosti, I.E., Tao, S.H., Hurley, L.S.: Plasma zinc and leucocyte changes in weanling and pregnant rats during zinc deficiency, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 128: 169, 1948.
44. Aleksandrowicz, J., Astaldi, G., Botzon, A., Lisiewicz, J., Mysliwiec, D., Sasiadec, U., Strycharska, M., Czysewska, M.W.: Zinc deficiency and activity of lysosomal acid phosphatase in lymphocyte of mice, Pol. clin. Intern., 24: 1974.
45. Angklesio, E.: The treatment of Hodgkin's disease recent results in cancer research, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1969, p: 12.
46. Thorling, E.B., Thorling, K.: The clinical usefulness of serum copper determinations in Hodgkin's disease, Cancer, 38: 225, 1976.
47. Aisenberg, A.C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease, J. Clin. Invest., 41: 1964. 1962.
48. Young, R. C., Corder, M. P., Haynes, H.A., Devita, V.T.: Delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. A study of 103 untreated patients, Am. J. Med., 52: 63, 1972.
49. Müftüoğlu, A.Ü., Başar, I.: Maliylenfomaların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri (70 vak'ının incelenmesi). Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası, 37: 135, 1971.
50. Müftüoğlu, A.Ü., Akman, N., Yalçın, B.: Maliylenfoma ve lösemilerde lenfositlerle invitro çalışmalar, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, 1: 18, 1970.
51. Chang, T.C., Stutman, L., Sokal, J.E.: Correlation of delayed hypersensitivity responses with chemotherapeutic results in advanced Hodgkin's disease, Cancer, 36: 950, 1975.