

282 HODGKİN HASTALIĞI OLGUSUNUN BAŞLANGIÇTAKİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serdar Şahinoğlu¹, Doç. Dr. Mustafa N. Yenerel², Dr. Serkan Güvenç¹,
Doç. Dr. Reyhan Diz Küçükaya², Prof. Dr. Meliha Nalçacı²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

• **Amaç:** Bu çalışmanın amacı Hodgkin Hastalığının başlangıç klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesidir.

• **Materyal ve Metod:** Ocak 1981-Temmuz 2001 tarihleri arasında Hematoloji Bilim dalımızda takip edilmiş olan 282 Hodgkin Hastalığı olgusu geriye dönük olarak incelendi ve bulgular literatürle karşılaştırıldı.

• **Bulgular:** Olguların başvuru sırasındaki evreleri ve histolojik tipleri ile klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde gözlemlenen bulguların büyük ölçüde literatürle uyumlu olduğu görüldü. Literatürden farklı olarak bizim olgularımızda B semp-

tomlarının görülme sıklığı iki kat daha yüksekti. Yine lenfositten fakir alt grubun da bizim serimizde, gelişmiş ülkelerdekine kıyasla daha yüksek oranlarda olduğu saptandı. Laboratuvar bulguları arasında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), trombositopeni ve hipotalbümineminin özellikle ileri evre hastalık ile ilişkili olduğu görüldü.

• **Sonuç:** Özellikle ESH'nin nonspesifik bir değerlendirme testi olmasına rağmen, kolay ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle özellikle başlangıçta yüksek saptanan olguların takibinde yararlı olacağı düşünüldü.

• **Anahtar Kelimeler:** Hodgkin Hastalığı, klinik, laboratuvar özellikleri. Nobel Med 2009; 5(2): 18-23

ABSTRACT

PRESENTING CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF 282 PATIENTS WITH HODGKIN'S DISEASE

• **Objective:** The aim of this study is to evaluate demographic, clinical and laboratory findings of the patients with Hodgkin's disease.

• **Material and Method:** 282 patients with Hodgkin's disease admitted to our clinic between years 1981 to 2001 were evaluated retrospectively according to their demographic, clinical and laboratory findings.

• **Results:** Presenting disease stages, histopathological

subtypes and clinical and laboratory findings were found to be parallel with literature. The incidence of the B symptoms during diagnosis was two times more in our patients and the lymphocyte depleted subtype of the disease is more frequent than other series published in the literature.

We observed that thrombocytopenia, hypoalbuminemia and high erythrocyte sedimentation rate were associated with advanced disease stage.

• **Conclusion:** Although ESR is a nonspecific test, we think that it can be a useful parameter for the follow-up period especially in patients with high ESR initially.

• **Key Words:** Hodgkin's disease, clinical features, laboratory findings. Nobel Med 2009; 5(2): 18-23

GİRİŞ

Hodgkin hastalığı (HH) lenfoid sistemin habis hastalıklarından biridir. Histopatolojik olarak en önemli özelliği Reed-Stenberg hücreleri olarak adlandırılan çok çekirdekli dev hücrelerin varlığıdır. Kombine kemoterapilerle kür sağlanabilen ilk habis hastalık olması nedeniyle çok önemlidir. Gerek klinik özellikleri, gerekse tedavilerindeki farklılıklar nedeniyle diğer habis lenfomalardan ayrı tutulmaktadır. Bu çalışmada Ocak 1981-Temmuz 2001 tarihleri arasında Hematoloji bilim dalımızda takip edilmiş olan 282 HH olgusu başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları açısından incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Ocak 1981- Eylül 2001 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen 282 HH olgusu çalışmaya dahil edildi. Tanılar histopatolojik olarak lenf ganglionu ve/veya kemik iliği incelemesiyle konuldu. Vakaların büyük çoğunluğunda büyümüş bir yüzeysel lenf gangliyonu cerrahi girişimle bütün olarak çıkartılırken yüzeysel lenfadenomegali saptanamayan bazı vakalarda mediastinal veya batın içi yerleşik lenf gangliyonlarından biyopsi yapıldı. Sonuçlar İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Histopatolojik tipler Rye sınıflamasına göre belirlendi. Radyolojik inceleme olarak tüm hastalara akciğer PA grafisi çekilirken son yıllarda başvuran olguların tamamına toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) de çekildi. Batın içi lenfadenomegali çoğu vakada batın BT, bazılarında ultrasonografi, nadiren de lenfanjiografi ile değerlendirildi. Nadir vakada tanı amaçlı evreleme laparotomisi yapıldı. Hastalar Ann Arbor evreleme sistemine göre değerlendirildi.^{1, 2} Hastalara rutin olarak bakılan hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ölçümleri ile lökosit ve trombosit sayımları venöz kandan otomatik kan sayımı cihazları kullanılarak yapıldı.

Hemoglobin değerlerinin erkeklerde <13 g/dl, kadınlarda <11 g/dl olduğu olgular anemi olarak kabul edilirken, sırasıyla <10 g/dl ve <8 g/dl değerleri de derin anemi olarak değerlendirildi. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonları May Grunwald-Giemsa boyası ile değerlendirildi. Kemik iliği biyopsisi krista iliaka posterior superiorından Ulm iğnesi ile yapıldı. Biyopsi örnekleri Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Nadir olguda tanı amaçlı karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı.

Biyokimya incelemelerinde glukoz, BUN, kreatinin, kalsiyum, LDH, alkali fosfataz transaminazlar ve protein elektroforezi tetkikleri rutin olarak yapıldı. ESH Westergren metoduyla ölçüldü ve 30 mm/saat değerinin altı normal olarak kabul edildi.

Hesaplamalar bilgisayar ortamında SPSS istatistik programı ile yapıldı. Sürvi hesaplamaları Kaplan-Meier metodu ile, sürvi karşılaştırmaları Log Rank metodu ile yapıldı.

BULGULAR

Hastalarımızın 173'ü erkek, 109'u kadın idi. Yaşları 16 ile 78 arasında değişmekteydi (ortalama 36±14).

Olguların histopatolojik alt tipleri incelendiğinde %52'sinin mikst sellüler (MS) tip, %19,9'unun nodüler sklerozan tip (NS), %17,1'inin lenfositten fakir (LF) tip ve %11'inin de lenfositten zengin (LZ) tip olduğu görüldü (Tablo 1). Histolojik tiplere göre yaş dağılımı incelendiğinde, NS tip olguların özellikle yaş ortalaması en düşük olan HH gurubunda görüldüğü saptandı.

Başvuru sırasında olguların %12,4'ü evre I, %39'u evre II, %29,8'i evre III ve %18,8'i de evre IV idi (Tablo 2). Klinik olarak B semptomu ile başvuran olgular incelendiğinde ateş şikayetinin olguların ancak %39,7'sinde, gece terlemesinin %48,9'unda, kilo kaybının ise %49,3'ünde olduğu görüldü. Olguların %12,7'sinde ise (36 olgu) her üç belirti birlikte idi (Tablo 3). B semptomu olarak kabul edilmese de sıklıkla sorgulanan kaşıntı şikayetinin ancak olguların %14,5'inde oluştuğunu gördük. Evre IV olgularının %84,9'u, evre I olguların ise %28,6'sı B semptomları ile başvurmuştu.

Lenfadenopati (LAP) muayenesinde tanı sırasında olguların %95,4'ünde yüzeysel LAP olduğu görüldü. Olguların %42,9'unda mediastinal tutulum da mevcuttu. Dört olguda ise mediasten tutulumu hastalığın başlangıç bölgesi idi. Mediastinal tutulum NS tipte en sık (%58,9), LZ tipte ise en az (%16,1) saptandı. MS tip ve LF tipte benzer oranlar vardı. Evre I'de anlamlı olarak çok seyrek görülürken evre IV'de en sık görülmekteydi. Olguların %46,5'inde batın içinde tutulum saptandı. Bu olguların çok büyük bir kısmı evre III ve IV olarak tespit edildi. LZ tip batın içinde tutulumu en az olan HH alt grubuydu. Olguların %5,3'ünde sadece abdominal lenf gangliyonu tutulumu vardı (primer diyafragma altı tutulum) ve bu olgular MS tipi Hodgkin hastalarıydı (Tablo 4).

Ekstra nodal tutulum olguların %18,4'ünde (52 olgu) saptandı ve bunların hepsi evre IV olgularıydı. Yine bu olguların 19'unda yalnız kemik iliği (%46,4), 10'unda yalnız karaciğer (%24,4), 9'unda yalnız akciğer (%22,0), 1'inde (%2,4) tiroid bezi, 1'inde (%2,4) psoas kası ve birinde de (%2,4) kemik dokusu tutulumu tespit edildi. Olguların 10'unda iki farklı ektranodal tutulum yeri mevcuttu. Bunların da dördünde kemik iliği ve akciğer, ikisinde kemik iliği ve karaciğer, ikisinde karaciğer ve akciğer, birinde kemik iliği ve kemik →

Tablo 1: Histopatolojik alttipler	
Mikst sellüler (MS) tip	%52,0
Nodüler sklerozan tip (NS)	%19,9
Lenfositten fakir (LF) tip	%17,1
Lenfositten zengin (LZ) tip	%11

Tablo 2: Evre tipleri	
I	%12,4
II	%39
III	%29,8
IV	%18,8

Tablo 3: B semptomları	
Ateş	%39,7
Kilokaybı	%49,3
Gece terlemesi	%48,9
Üç şikayet birlikte	%12,7

Tablo 4: Lenfadenopati	
Yüzeyel	%95,4
Mediasten tutulumu	%42,9
Batin içi tutulum	%46,5

Tablo 5: Ekstranodal tutulum	
Kemik iliği	%46,4
Karaciğer	%24,4
Akciğer	%22
Tiroid	%2,4
Psoas	%2,4
Kemik	%2,4

Tablo 6: Diğer klinik özellikler	
Hepatomegali	%25,2
Splenomegali	%20,2

Tablo 7: Olguların laboratuvar özellikleri	
Yüksek sedimantasyon hızı	%74,2
Anemi	%52,8
Lenfopeni (<600)	%22,7
Trombositoz	%14,9
Lökositoz (>15000)	%32,9
Hipoalbuminemi (<4g/dl)	%78,7
Hipergamaglobülinemi	%18,8
Yüksek serum LDH düzeyi	%15

dokusu, birinde ise kemik iliği ve kas dokusu tutulumu mevcuttu (Tablo 5).

Olgularımızın %20,2'sinde splenomegali (SMG), %25,2'sinde hepatomegali (HMG) saptandı. Bu olguların 10'unda karaciğer biyopsisiyle HH tutulumu olduğu kesinleştirilmişti (Tablo 6).

Olguların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde %74,2'sinde eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) yüksek olduğu görüldü. LZ tip HH grubunda ise olguların yaklaşık %50'sinde başvuru sırasında ESH değerlerinin normal olduğu görüldü. Evre I'deki vakaların yarıdan fazlasının normal ESH değerleri ile başvurduğu görülürken, ileri derecede ESH yüksekliği (>80 mm/saat), sıklıkla evre III ve IV hastalık ile ilişkili idi. Vakalarımızın genel olarak %52,8'inde anemi mevcuttu. Bu oran kadınlar için %42,2, erkekler için ise %61,1 olarak

saptandı. Anemik olguların %30,8'i derin anemi şeklindeydi. LZ tipte, vakaların yaklaşık %25'inde anemi varken, LF tipte vakaların yaklaşık yarısında anemi vardı. Evre I'de anemi oranı %20,2 iken, evre IV'de ise %59,4 olarak saptandı. Anemik hastaların kemik iliği biyopsisi yapılmış olanlarının 24'ünde (24/75) kemik iliği tutulumu saptandı. Ancak diğer olgularda anemi nedeni olarak demir, folik asit ve B12 vitamin eksikliği de dışlanarak kronik hastalık anemisi düşünüldü. Olguların yaklaşık 1/3'ü lökositoz ile başvururken %7,1'inde lökopeni, %22,7'sinde ise lenfopeni saptandı. Vakalarımızın %10,8'inde trombositopeni, %14,9'unda ise trombositoz saptandı. Trombositoz en sık NS tipte ve ilerlemiş hastalık durumlarında mevcuttu (Tablo 7).

Başvuruda 148 olguya (%52,5) kemik iliği biyopsisi yapıldı. Bunların 26'sında (%17,6) (tüm hastaların %9,2'si) kemik iliği infiltrasyonu saptandı. Bunların 17'si MS (%65,4), 5'i NS (%19,2), 4'ü (%15,4) LF tip idi. Olguların 6'sında tanı kemik iliği biyopsisiyle konulabilmişti.

Laboratuvar incelemelerinden glukoz, BUN, kreatinin ve kalsiyum değerlerinin, histolojik tipler arasında ve evreler arasında anlamlı fark göstermediği, böylece prognostik değerleri olmadığı görüldü. Bizim hasta grubumuzda LZ tipten, MS, NS ve LF tipe doğru gittikçe serum albumin düzeyi ortalamaları anlamlı olarak düşmektedir. Yine Evre I'de serum albümin düzeyi, normale en yakınken, hastalık evresi arttıkça hipoalbuminemi sıklığının da arttığı görüldü. Vakalarımızın %18,8'inde hipergamaglobulinemi saptandı (Tablo 7). Bu durumun herhangi bir histolojik tip ve evre ile anlamlı ilişkisi bulunmadı.

Serum ALP düzeyleri %22,9 vakada yüksek olarak saptandı. İleri evre hastalıkla ilişkili bulunan bu bulgunun histolojik alt gruplarla ilişkisi gösterilemedi. Benzer olarak serum LDH düzeylerinin yüksekliği de ileri evre hastalıkta daha sık olarak saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürle uyumlu bir şekilde hastalığın erkeklerde (Klinik bilgilerdeki gibi) daha sık olduğu görüldü (E/K=1,58).¹⁻⁸ Vakaların yaşa göre dağılımı incelendiğinde en yüksek oranın 20-29 yaş grubunda olduğu görüldü. Bunu sıklık olarak 40-49 yaş grubu ile 30-39 yaş grubu takip ediyordu. Olguların tümü dikkate alındığında yaş dağılımı tek zirveli idi. Kliniğimizde daha önce yapılan başka bir çalışmada da dağılımın tek zirveli olduğu saptanmıştı.⁹ Gelişmiş ülkelerde bu eğri, ilki 20'li yaşlarda, ikincisi 50 yaş sonrasında olmak üzere iki zirvelidir. Bizim hasta grubumuzdaki tek zirveli eğri daha öncede tanımlandığı gibi sosyoekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerin hastalık sıklık eğrilerine →

uyumaktaydı.^{1, 3, 6-11} Bu durumun tek istisnası olarak Japonya gösterilmektedir. Onlarda da yaş dağılımı eğrisi bizim çalışmamızda olduğu gibi tek zirvelidir ve bunun sebebi anlaşılabilir. MS tipin en sık olarak görülmesi, ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi.^{5, 9} Gelişmekte olan ülkelerde genel olarak MS tip daha fazla bildirilirken NS tip'e daha seyrek rastlanılmaktadır.^{1, 3, 6-8, 11} Bu bilgiler bizim vakalarımızın dağılımı için de geçerliydi. LF tip HH daha çok gelişmemiş ülkelerde görülmekte ve daha çok ilerlemiş evre hastalıkla uyumluluk göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde LF tip HH'nin çok seyrek olduğu bildirilmektedir. Fakat bu durumda daha önceden LF tip olarak sınıflanan vakaların bazılarının günümüzde NHL olarak sınıflanmasının da katkısı olabilir.^{8, 12} Hastalığın tanısı gecikip, evre ilerledikçe histolojik tipler arasında değişim olabileceği de bilinmektedir.^{8, 13} Bu durum hastalardan periyodik olarak alınan biyopsilerde lenfosit sayısının giderek azaldığı gösterilerek ispatlanmıştır.¹³ Bu bilgiler ışığında, ülkemizde hastaların hekime geç başvurmaları ve sosyoekonomik sorunlar da göz önüne alındığında LF tip'in LZ tip'e göre daha sık görülmesi şaşırtıcı olmayacaktır.

Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada MS tipi LZ tip takip ederken, bizim çalışmamızda ikinci sırada NS tip gelmekte, LZ tip ise en az görülmekteydi. Hematopatologlar bu durumu daha önceleri LZ tip olarak adlandırılan bazı olguların immunositokimyasal yöntemlerin daha da yaygınlaşmasıyla birlikte artık NS tip ve daha nadir olarak MS ve bazen de NHL alt grupları şeklinde adlandırılmalarıyla açıklamaktaydılar.

Yaş dağılımının histopatolojik alt gruplarla ilişkisine bakıldığında en genç hasta grubunun NS tip Hodgkin hastaları olduğu dikkati çekti. Bu durum klasik kitaplardaki NS tipin genç erişkinlerde daha sık görüldüğüne dair bilgilerle de uyumlu idi.^{1, 6-8, 10, 11} Yine klasik kitaplarda NS tipin, kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^{1, 3, 7, 8, 11} İstatistiksel açıdan anlamlı görünmese de bizim olgularımızda da NS tip olguları kadınlarda daha sıktı.

Olguların tanı sırasındaki klinik evrelere bakıldığında yaklaşık olarak yarısının erken evrede (evre I-II) yarısının ise geç evrede (evre III-IV) olduğu görülür. Bu dağılım klasik kitaplarda ve literatürle uyumluydu.^{1, 8, 10} Kliniğimizde 1987'de yapılmış olan bir araştırmada evre IV hastalık oranı %43,6 olarak bulunmuş ve bu durum, hastaların semptomlar başladıktan çok daha sonra hekime başvurmalarına bağlanmıştır.⁹ Aradan geçen zaman içinde hastaların hekime daha erken başvurup tanıların daha erken konulduğu ve böylece daha erken evrelerde tespit edilebildiğini düşündürdü.

B semptomlarının sıklığı incelendiğinde hastalığın evresiyle doğru orantılı olarak arttığı görüldü. Örneğin

evre IV olgularının %84,9'unda B semptomları eşlik ederken, evre I olgularda bu oran sadece %28,6 idi. Literatürle de uyumlu olan bu fark istatistiksel olarak da ileri derecede anlamlıydı.^{1, 8, 10, 11} Yine B semptomlarının varlığı histolojik tiplerle karşılaştırıldığında bu semptomların en sık LF tipte ve daha sonra NS tipte görüldüğü en az sıklıkta da LZ tipte saptandığı tespit edildi. LZ tip'in erken evre hastalık ile uyumlu olması ve B semptomlarının da bu olgularda daha az görülmesi klasik kitaplar ve literatürle de uyumluydu.^{1, 8, 10, 11}

Genel olarak başvuruda vakaların %61'inde B semptomları görülmekteydi ve bu oran klasik kitaplarda belirtilenden (%30-40) daha fazlaydı.^{1, 7, 8, 10} Bu durumun ülkemizde MS tip ve LF tip oranlarının yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği ve yine ülkemizde ilerlemiş hastalığa daha sık rastlanmasının da bu oranı artırabileceği düşünüldü. Ancak önceki çalışmada bu oranın %76,4 gibi daha da yüksek tespit edilmiş olması günümüzde hastalığa daha erken tanı konulduğunun bir göstergesi olabilir.⁹

Klasik tıp kitaplarında olguların yaklaşık %80'inde tanı sırasında yüzeysel LAP olduğu bildirilmektedir. Biz ise olgu serimizde bu oranı %95,4 olarak saptadık. Bu durum, ülkemizde lenfadenopatisi olmayan hastalarda HH tanısının akla gelmediği ve bazı olgularda bu nedenle tanının geciktiği endişesini doğurdu. Bu nedenle özellikle, sadece B semptomları ile başvuran hastalarda, HH'nin daima ayırıcı tanı içinde düşünülmesi gerektiği hatırlatıldı. Mediastinal tutulum olgularımızın %42,9'unda mevcuttu. Klasik kitaplarda bu oran %50-60 olarak bildirilmektedir.^{1, 7, 8, 10} Yine literatürle uyumlu olarak NS tipte en sık, LZ tipte ise en az olduğu görüldü ve bu değerler istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0,001$). MS tip ve LF tipte benzer oranlar vardı. Mediastinal tutulum sadece dört olguda hastalığın başlangıç bölgesiydi (evre II). Bu sıklık da klasik kitaplarda uyumluydu.^{1, 8, 10} Mediastinal tutulumun klasik olarak kadınlarda daha sık olduğu bildirilse de ancak bizim serimizde bu durum istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır ($p=0,234$).^{1, 8, 10, 11, 14, 15}

Olguların %46,5'inde batın içinde tutulum mevcuttu. Batın içi tutulumla başvuran olguların büyük çoğunluğu zaten ileri evre olgulardı. Batın içi tutulumu en az olan histopatolojik alt grup ise lenfositten zengin tip olgulardı ki bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Diğer alt gruplar arasında abdominal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalığın sadece batın içi LAP ile başlaması nadir bir durumdur ve klasik kitaplarda ve literatürde yaklaşık %3 olarak bildirilmektedir.^{5, 8, 16} Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak %5,3 oranında primer subdiyafragmatik tutulum saptanmıştır. Bu oran bu tip olguların çoğunlukla MS tip olması ve ülkemizde de MS tip HH'nin daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir. →

Ekstranodal tutulum gösteren vakaların hepsi evre IV olgulardan oluşurken lenfositten zengin tipte en az (%6,2) ekstranodüler tutulum olması dikkat çekiciydi.

Olgularımız arasında genel olarak HMG, LF tipte daha sık, LZ tipte ise en az oranda görüldü. İki bulgu da istatistiksel olarak anlamlı idi. MS ve NS tipler arasında anlamlı fark yoktu. HMG'si olan olguların B semptomları ile ilişkisi de istatistiksel olarak dikkat çekici bulundu ($p<0,001$). Bu bulgular ileri evre hastalarda HMG'nin sık olduğunu göstermektedir. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmadaki oranlarla karşılaştırıldığında (%48,5) tanı sırasında HMG sıklığının azaldığı söylenebilir.^{5,9}

Splenomegalinin HH infiltrasyonu ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Klasik kitaplarda da belirtildiği üzere SMG olan olguların %50'sinde laparotomi ile tutulum gösterilememekte, ayrıca SMG olmayan vakaların %25'inde de dalak tutulumu olabilmektedir.^{8, 11, 17} Olgularımız arasında LZ tipte SMG daha az görülse de, histolojik alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Ancak HMG de olduğu gibi bu olgularda da B semptomu varlığı oldukça dikkat çekiciydi ($p<0,001$). Daha önce kliniğimizde yapılan çalışmaya (%38,1) göre tanı sırasında SMG sıklığında da azalma tespit edildi.^{5,9}

Olguların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde %74,2'sinde ESH'nin yüksek olduğu görüldü. LZ tip HH grubunda ise olguların yaklaşık %50'sinde başvuru sırasında ESH değerlerinin normal olduğu görüldü. Evre I'deki vakaların yarısından fazlasının normal ESH değerleri ile başvurduğu görülürken, ileri derecede ESH yüksekliği (>80 mm/saat), sıklıkla evre III ve IV hastalık ile ilişkili idi. Yine ESH, B semptomu olan olgularda histolojik tip ve hastalık evresinden bağımsız olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Bu bulgular da klasik kitaplardaki, ESH'nin konstitüsyonal semptomlarla ilişkili olduğu ve ileri evre hastalıkta daha yüksek olabileceğini gösteren bilgilerle uyumluydu.^{8, 11} Ancak, bu kaynaklarda %50 oranında yüksek ESH değerleri bildirilirken bizim olgularımızın %75'inde yüksek saptandı.⁷ Bu durum, vakalarımızın hekime geç başvurusu, büyük çoğunluğunun MS tip HH olup, ileri evre olgu sıklığımızın yüksek olması ile ilgili bulundu. ESH nonspesifik bir değerlendirme testi olmasına rağmen, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Literatürde, tedavi sonrası açıklanamayan ESH yüksekliğinin her zaman olmasa da nüks göstergesi olabileceği de ifade edildiği için klinik takipte yararlı bir laboratuvar bulgusu olduğu düşünüldü.^{3, 4, 6}

Vakalarımızın genel olarak %52,8'inde anemi mevcuttu. Bu oran kadınlar için %42,2, erkekler için ise %61,1 olarak saptandı. Anemik olguların %30,8'i derin anemi şeklindeydi. LZ tipte, vakaların yaklaşık %25'inde anemi

varken, LF tipte vakaların yaklaşık yarısında anemi vardı. Evre I'de anemi oranı %20,2 iken, evre IV'de ise %59,4 olarak saptandı. Klasik kitaplarda da başvuru sırasında vakaların yaklaşık %40'ında anemi olduğu, ileri evrelerde oranın giderek arttığını belirtilmektedir.^{1, 6-8, 11}

Vakalarımızın %7,1'inde lökopeni saptandı. Klasik kitaplarda %5 olduğu dikkate alınırsa, bizim sonuçlarımızın da benzer olduğu anlaşıldı.^{7, 8} Lenfopeninin hastalığın histolojik alt grubu ile ilgisi saptanmasa da ileri evre hastalıkla (evre III ve IV) ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,005$ ve $p<0,001$). Hastaların %80'den fazlasında lökopeniye anemi ve trombositopeni de eşlik ediyordu. Bu durumun hipersplenizm ve kemik iliği tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Olguların yaklaşık 1/3'ü lökositoz ile başvurmuştu. Bu durum NS ve LF tiplerle evre IV hastalıkta anlamlı idi. Benzer olarak lökositozlu olgularda B semptomları da anlamlı olarak daha sık bulundu ($p=0,002$). Klasik kitaplarda da vakaların yaklaşık %30'unda, özellikle hastalığın aktif olduğu dönemlerde, semptomatik hastalıkta ve ilerlemiş evrelerde orta derecede lökositoz olabileceği belirtilmektedir.^{3, 6-8, 11, 15}

Vakalarımızın %22,7'sinde lenfopeni saptandı Bu sıklık literatürle de uyumluydu.⁷ Klasik kitaplarda kötü prognostik faktör olarak belirtilen bu bulgu en az LZ tipte, en çok da LF tipte görüldü.^{3, 6, 8, 11, 15}

Yine olgularımızın %10,8'inde trombositopeni, %14,9'unda ise trombositoz saptandı. Trombositoz en sık NS tipte ve ilerlemiş hastalık durumlarında mevcuttu. Trombositopeni de aynı şekilde ilerlemiş evre hastalıkta daha sık saptandı ve genellikle anemi ve lökopeni ile birlikteydi. Bu durumun kemik iliği tutulumu ve/veya hipersplenizm ile ilişkili olabileceği düşünüldü.^{3, 15} Anemi, lökopeni ve lenfopeni sıklığının eski çalışmalara göre azaldığı ancak trombositopeni sıklığının değişmediği dikkati çekti. İleri evre hastalıkla ilişkisi nedeniyle trombositopeninin, olguların vakit geçirmeden daha uygun merkezlere sevkini sağlayabilecek bir kriter olabileceği düşünüldü.

Başvuru sırasında ancak olguların yarısında kemik iliği biyopsisi yapılmıştı ve bunların da %17,6'sında (tüm hastaların %9,2'si) kemik iliği infiltrasyonu saptandı. Kemik iliği tutulumu sıklığının eskiye göre (%31) azalmış görünmesinin en önemli nedeninin, günümüzde daha geniş bir hasta popülasyonuna rutin olarak kemik iliği biyopsisi yapılması olduğu düşünüldü.^{5, 9} Eski serilerde ise daha çok ileri evredeki vakalara kemik iliği biyopsisi yapılmaktaydı. Bu arada günümüzde hastalığa daha erken tanı konulması da vakalarımızdaki kemik iliği tutulumu oranının düşük olmasını açıklayabilir.

Glukoz, BUN, kreatinin ve kalsiyum gibi rutin serum →

biyokimyasal incelemelerinde prognostik önemi olan bir değişken saptanmadı. Ancak çalışmamızda serum albümin düzeyleri incelendiğinde LZ tipten, MS, NS ve LF tipe doğru gittikçe azaldığı tespit edildi. Yine evre I'de serum albümin düzeyi, normale en yakinken, hastalık evresi arttıkça hipoalbuminemi sıklığının da arttığı görüldü. Bu durum da literatürle uyumluydu.^{7, 18} Serum ALP düzeyleri %22,9 vakada yüksek olarak saptandı. İleri evre hastalıkla ilişkili bulunan bu bulgunun histolojik alt gruplarla ilişkisi gösterilemedi. Benzer olarak serum LDH düzeylerinin yüksekliği de ileri evre hastalıkta daha sık olarak saptandı. Bu enzim değerlerindeki artışlar organ tutulumları, özellikle de karaciğer, kemik iliği ve kemik tutulumları ile ilişkili olabilse de akut faz reaktanı olarak da artabilecekleri unutulmamalıdır.^{3, 6, 8}

Sonuç olarak olguların başvuru sırasındaki evreleri ve histolojik tipleri ile klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde gözlemlenen bulguların büyük ölçüde literatürle uyumlu olduğu görüldü. Literatürden farklı olarak bizim olgularımızda B semptomlarının görülme sıklığı iki kat daha yüksekti. Yine gelişmiş ülkelerde LF histolojik tipe son derece az rastlanırken bizim olgularımızın %17,1'i bu şekildeydi. Laboratuvar bulgularından ESH'nin nonspesifik bir değerlendirme testi olmasına rağmen, kolay ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle özellikle başlangıçta yüksek saptanan olguların takibinde yararlı olacağı düşünüldü. Son olarak, trombositopeni ve/veya hipoalbumineminin de ileri evre hastalık ile ilişkili olduğunun hatırlanması ve böyle olguların vakit geçirmeden uygun merkezlere sevk önerilir.



İLETTİM İÇİN: Doç. Dr. Mustafa N. YENEREL, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul mnyenerel@istanbul.edu.tr



GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 14 / 06 / 2008 • **KABUL TARİHİ:** 28 / 11 / 2008

KAYNAKLAR

- 1 Aisenberg AC. Hodgkin's Disease. In: Handin RI, Stossel TP, Lux SE (Eds). Blood: Principles and Practise of Hematology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, 1995; 813-850.
- 2 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31: 1860-1861.
- 3 Freedman AS, Nadler LM. Malignancies of Lymphoid Cells. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine.. McGraw-Hill Book Company, New York, USA, 14th ed, 1998; 707-712.
- 4 Friedman S, Henry-Amar M, Cosset J-M, et al. Evolution of erythrocyte sedimentation rate as predictor of early relapse in posttherapy early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1998; 6: 596-602.
- 5 Pekçelen Y, Nalçacı M, Güler K ve ark. 488 Hodgkin hastalığı vakasının değerlendirilmesi, histopatoloji, klinik ve laboratuvar bulguları. 12.Hematoloji Ulusal Kongresi Özet Kitabı. 21-25 Ekim 1991. İstanbul.
- 6 Portlock CS, Yahalom J. Hodgkin's Disease. In: Goldman L, Bennett JC (Eds): Cecil Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, USA, 21th Edition 2000; 969-976.
- 7 Sarna GP. Clinical aspects of adult Hodgkin's disease. In: Bick RL, Bennett JM, Brynes RK, Cline MJ, Kass L, Murano G, Shohet BS, Ward PCJ (Eds): Hematology: Clinical and Laboratory Practice. Mosby, 1993; 931-953.
- 8 Stein SS. Hodgkin Disease. In: Wintrobe MM, Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds), Clinical Hematology, Mass Publishing Co. 10th ed, 1999; 2538-2571.
- 9 Güler K. 412 Hodgkin Hastalığı Vakasında Klinik, Laboratuvar, Tedavi ve Prognoz: Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, 1987.
- 10 Hellman S, Jaffe ES, DeVita VT. Hodgkin's Disease. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles and Practise of Oncology, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, 3rd ed,1989; 1696-1710.
- 11 Horning SJ. Hodgkin Lymphoma. In: Williams NJ, Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U (Eds). Hematology. 6th ed, 2001; 1215-1235.
- 12 Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, et al. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986; 4: 284-294.
- 13 Strum SB, Rappaport H. Consistency of histologic subtypes in Hodgkin's disease in simultaneous and sequential biopsy specimens. Natl Cancer Inst Monograph 1973; 36: 253-260.
- 14 Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: A review. J Clin Oncol 1986; 4: 1551-1562.
- 15 Tangün Y. Hemopoetik Sistem Semptomları. Semptomdan Teşhise. Abaoğlu C, Aleksanyan V (Eds). Filiz Kitabevi, İstanbul, 10.Baskı 2000; 1575-1581.
- 16 Liebenhaut MH, Hoppe R, Varghese A, Rosenberg SA. Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: Laparotomy and treatment results in 49 patients. J Clin Oncol 1987; 5: 1050-1055.
- 17 Hancock SL, Scidmore NS, Hopkins KL, Cox RS, Bergin CJ. Computed tomography assessment of splenic size as a predictor of splenic weight and disease involvement in laparotomy staged Hodgkin's disease. Int J Rad Oncol Biol Phys 1994; 28: 93-99.
- 18 Hasenclever D, Diehl V. For The International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998; 339: 1506-1514.