

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK VE NON - HEMATOLOJİK MALİGNENSİLERDE
TÜMÖR MARKERLERİ OLARAK
KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN (CEA), ALFA-FETOPROTEİN (AFP) VE FERRİTİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özcan SARAÇOĞLU /

ESKİŞEHİR, 1987

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa No:
GİRİŞ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	17-18
BULGULAR	19-29
TARTIŞMA	30-35
SONUÇ	36-37
ÖZET	38
KAYNAKLAR	39-44
EKLER	45-51

G İ R İ Ő

Teknolojik ilerleme ve kentlere akın sonucunda ortaya çıkan hava kirliliği, işyeri artıklarının kimyasal ve fiziksel etkileri çevre şartlarını kanser lehine bozmaktadır. Sosyo-ekonomik faktörlerin düzelmesi, orta ve ileri yaş nüfusunun genel nüfus içindeki yüzde oranını yükseltmekte, buna bağlı olarak genel ölümler içerisindeki kanser morbiditesi ve ölüm oranı artmaktadır. Böylece bu hastalığın önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmaktadır. Dünyadaki yoğun çalışmalara, tanı ve tedavide sağlanan ilerlemelere karşın, halen kanser insanlığın korkulu rüyası olma özelliğini korumaktadır. Şüphesiz bunun nedeni dünyada her yıl ortalama altı milyon insanın kanserden ölmesidir. Halen kansere bağlı ölümler kardiovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Kanserde erken tanı, tedavinin seyri ve prognoz açısından çok önemlidir. Tanı yöntemleri arasında yer alan tümör markerleri klinisyene malignensinin ve rekürrensın erken saptanması, tedavinin etkinliğinin izlenmesi açılarından faydalı olabilmektedir. Karsino-embryonik antijen (CEA), alfa-fetoprotein (AFP) gibi bilinen tümör markerlerine ek olarak son zamanlarda ferritin de bu konuda önem kazanmıştır. Demir eksikliği ve fazlalığı durumlarında yardımcı test olarak kullanılmakta olan serum ferritini, lökemilerde, lenfomalarda ve bazı solid tümörlerde yükselbilmektedir. (1)

Bu çalışmadan esas amaç; hematolojik ve non-hematolojik malignensisi olan hastalarda karsino-embryonik (CEA), alfa-feto-protein (AFP) ve ferritin düzeylerini çalışmak ve aralarında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmanın önemli bir diğer amacı ise; Eskişehir bölgesinde adı geçen tümör markerlerinin ortalama normal düzeylerinin ne olduğunu saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Pratik olarak tümör markerleri, tümör hücresi tarafından selektif olarak sentez edilip sirkülasyona belirli miktarda salınan maddeler olarak tanımlanabilir. Bu markerlerin; hızlı bir şekilde proliferen olan tümör hücreleri tarafından yüksek oranda sentez edilen normal doku antijenleri veya neoplastik transformasyon sırasında özel olarak gelişen yeni antijenler olduğu da söylenmektedir⁽²⁾.

Fizik inceleme ve standart radyolojik tanı yöntemleri küçük tümör kitlelerinin erken tanısında yeterli olamamaktadır. Örneğin, normal tanı yöntemleri ile saptanamayan 1cm^3 hacmindeki tümör kitlesi yaklaşık bir milyon hücreyi içermekte ve bu nedenle de kan ve lenf sistemine kolayca yayılım olabilmektedir. Erken tanı ve cerrahi rezeksiyona karşın hastalarda saptanamayan mikroskobik metastazlar olabilir⁽²⁾.

Son zamanlarda çalışmalar, vücut sıvılarında bulunan ve klinikte çeşitli aşamalarda yararlı olabilecek tümör-spesifik ürünleri ortaya çıkarma konusunda yoğunlaşmıştır. Bunlar;

- 1- Yüksek risk grubundaki bireylerin malignensi yönünden taranması
- 2- Malignensinin erken tanısı
- 3- Tedavinin etkinliğinin izlenmesi
- 4- Rekürrensini erken saptanması
- 5- Markerlere karşı radyoaktif işaretli antikor kullanarak metastatik odakların ortaya çıkarılmasında yararlı olabilmektedir⁽³⁾.

Serum konsantrasyonu kişideki tümör miktarını yansıtabilmesi için, ideal olarak

bir tümör markeri büyük oranda bu tümör hücreleri tarafından sentez edilmelidir. Bu marker böylece tanıda yardımcı olabilir ve hastalığın tedaviye yanıtında biyokimyasal bir veri olarak kullanılabilir⁽⁴⁾. Gene ideal olarak bir tümör markeri mikroskopik tümör varlığını göstermenin yanı sıra malignensinin yeri ve morfolojik tipini de belirtebilmelidir. Ancak henüz bu derecede duyarlı ve özgül bir tümör markeri bulunamamıştır. Bazı tümörler bu molekülleri sentez etmezler. Tümör markerlerinin bulunmayışı veya normal düzeylerde olması tümörün varlığını ekarte ettirmez. Tümör markerleri tümörün heterojenitesine bağlı olarak normal veya düşük düzeylerde olabilir.

Onkofetal antiijenler, embryonik veya neoplastik hücreler tarafından büyük oranda sentez edilen normal doku antiijenleridir. Onkofetal antiijenler fetal dokunun değişimi sırasında oluşan gen ürünleri olup, yetişkinde tam veya parsiyel bir baskı altında tutulurlar. Tekrar değişim sırasında normal olarak aktif halde bulunmayan genomların aktive olması sonucu embryonik antiijenler tekrar ortaya çıkabilir. Bu durum, neoplastik transformasyonun bir göstergesi olarak kabul edilebilmektedir⁽²⁾.

Karsino embryonik antiijen (CEA)

CEA, ilk olarak 1965 yılında Montreal'deki Mc Gill Üniversitesinden Gold ve Freedman tarafından tanımlanan tümör antiijenidir. CEA, diğer tümör markerleri koriyonik gonado tropin (HCG) ve alfa-fetoprotein (AFP) gibi onkofetal protein olup, malign olguların evrelendirilmesinde ve özellikle tedavinin izlenmesinde yarar sağlar. CEA, fetusun kalın barsağında ve diğer bazı dokularında ve çok az miktarda da yetişkin kalın barsağında sentez edilir. Fetal hayatta yüksek konsantrasyonda bulunurken, sağlıklı kişilerde serum düzeyi düşük olup, 2.5ng/ml'nin aşağı değerleri normal kabul edilir⁽⁵⁾. Fetal barsak, karaciğer ve pankreasında yüksek oranda bulunurken üçüncü trimesterde dramatik bir düşme gösterir. Ancak CEA'nın fetal hayattaki fonksiyonu bilinmemektedir⁽⁶⁾.

Radioimmunoassay(RIA) ile CEA ölçümü, endojen CEA ile radyoaktif madde ile işaretli CEA'nin, CEA antikoruyla yarışma tarzında bağlanması esasına dayanır. Diğer bir çalışma yöntemi ise enzim immunoassay sistemidir.

CEA, asit glikoprotein yapısında olup moleküler ağırlığı 200.000'dir. Hafif alkali ortamda beta globulinlere uygun elektroforetik mobilitete sahip olup major amino asitleri arasında aspartik asit, treonin ve serin bulunur^(7,8). CEA uygun teknoloji ile incelendiğinde 9x40nm boyutlarında halka şeklinde tek bir zincirden oluştuğu görülür⁽⁹⁾. Disülfid bağları ile oluşan düzenlemenin CEA'nin immunoreaktivitesinin tanımlanmasında rolü vardır.

Gastrointestinal ve solunum sisteminde olduğu gibi endo-dermal dokulardan kaynaklanan karsinomalarda genellikle CEA düzeyi yükselir. Bu tür karsinomalarda hastaların % 50-90'ında tedavi öncesi CEA düzeyleri normalin üzerinde olduğu görülmüştür. Nonkarsinomatöz malignansilerin % 25'inde, meme, baş ve boyun karsinomalı hastaların 1/3'de serum CEA düzeyleri normalin üzerindedir⁽⁵⁾.

Başlangıçta CEA'nın kanser tanısında çok yararlı olabileceği düşünülmüş, ancak sigara içenlerde ve bazı benign gastrointestinal sistem hastalıklarında da yüksek bulunması bu düşüncüyü biraz sarsmıştır⁽¹⁰⁾. Özellikle hastalığın başlangıcında örneğin; kolon kanserinde normal değerler bulunabilmesi CEA'nın duyarlılığını azaltmıştır⁽¹¹⁾. Alkolik siroz, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları, rektal polip, ve sigara içen sağlıklı kişilerde anormal serum CEA düzeyleri bulunurken, hastalığın aktivitesi azalınca serum düzeyleri normale gelmektedir⁽²⁾. Polivinil kloridle uğraşan işçilerde ve ailesinde adenokarsinoma öyküsü olan kişilerde de yüksek değerler bulunmaktadır^(12,13). Malign ve nonmalign hastaları serum CEA düzeyleri açısından ayırmada belirli bir eşik düzeyi olmamasına karşın, nonmalign olgularda serum CEA düzeyi genellikle 0-10ng/ml arasındadır⁽⁶⁾.

Çeşitli çalışmalarda, sigara içen sağlıklı kişilerde içmeyenlere karşı serum CEA düzeyleri hafifçe yüksek olarak tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Kolorektal, akciğer, pankreas, mide kanserli hastalarda serum CEA yükselme insidansının, meme, over, prostat kanserlilere oranla daha fazla olduğu görülmüştür.

Kanserli olgularda serum CEA düzeyi üç faktöre bağlıdır:

1- Tümörün kapsamı: Kolon duvarında tümör bulunan vakaların % 20-40'ında anormal değerler bulunurken, metastatik olguların % 87-95'inde anormal değerler tespit edilmiştir.

2- Tümörün diferansiasyonu: Anaplastik lezyonlarda CEA düzeyinin yükselme insidansı düşüktür.

3- Karaciğere metastaz olup olmadığı: Karaciğer tutulumu olan olgularda CEA düzeyinin yüksekliği belirgindir⁽²⁾.

CEA, tümör hücresinin ürünüdür ve karaciğerde metabolize olmaktadır⁽¹⁴⁾. Küratif barsak tümörü rezeksiyonu yapılan hastalardaki CEA düzeyleri üzerinde yapılan çalışmalarda CEA'nın çok kısa zamanda katabolize olduğu ve serum düzeyinin operasyondan sonra 2-14 gün içinde düşmeğe başladığı tespit edilmiştir⁽¹⁵⁾.

Serum CEA düzeyi malign olayın evresini yansıtması açısından önemlidir. Bilinen malignensilerde CEA düzeyi prognostik olarak önemlidir. Kolorektal, pankreas, bronkojenik ve göğüs kanserinde preoperatif yüksek değerler kötü prognozu gösterir^(16,17,18). Kolorektal karsinomada operasyondan sonra CEA düzeyleri normale gelenlerde prognoz iyi iken, yüksek düzeyde seyredenler residüel hastalığı düşündürmelidir. Operasyondan sonra CEA düzeyi normale dönen ve sonra tekrar yükselenlerde rekürrens düşünülmelidir.

Klinikte CEA değerinden yararlanarak bir karara varabilmek için aynı olguda seri halinde CEA ölçümlerine gereksinim vardır. Gastrointestinal, göğüs, bronş, over, uterus, serviks malign ve benign tümörlerinde ve inflamatuvar hastalıklarında

CEA düzeyi yükseldiği için asemptomatik toplumda CEA'nın neoplastik açıdan bir tarama testi olarak kullanılmaması önerilmektedir. Aynı nedenlerden dolayı kanserin tanısında tek başına kullanılmamalıdır. Ancak semptomatik hastalarda CEA'nın normalin 5-10 misli bulunmasının kanser için kuvvetli bir veri olduğu bilinmelidir. Bronşial ve kolorektal karsinomalarda preoperatif CEA değerleri, hastalığın evrelendirilmesinde klinik ve patolojik metodlara ek olarak kullanılabilir. Klinikte kolorektal kanserin postoperatif takibinde seri olarak serum CEA ölçümleri en iyi non-invaziv metoddur. Cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılan olguların CEA düzeyleri 6 hafta içerisinde normale gelmelidir⁽¹⁹⁾.

CEA düzeylerindeki değişiklikler tümörün hacminin tayininde kullanılan sonografi, karaciğer sintigrafisi ile kıyaslanmış ve bunların CEA düzeyleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir^(20,21).

Sonuç olarak, CEA tümörü ekarte edici bir test olarak faydalı olmamasına karşın, yüksek bulunan değerler malignensiyi düşündürülebilir. Ayrıca ilgili malignensilerin tedavi takibinde faydalı olabilir^(22,23).

Alfa-feto protein (AFP)

AFP, ilk olarak 1956'da Bergstrand ve Czar tarafından tanımlanan serum proteindir⁽²⁴⁾. AFP insan fetusunun karaciğer, yolk kesesi ve gastrointestinal kanalından sentez edilen 70.000 moleküler ağırlıklı ve alfa elektroforetik mobilitesinde olan bir onkofetal antiyendir. Abelelev'in eksperimental karaciğer tümörlerinde AFP'yi bulmasından sonra⁽²⁵⁾, Tatarinov karaciğer kanserlerinde AFP düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir⁽²⁶⁾. Konsepsiyondan 29 gün sonra histolojik olarak farklılaşmış olan embriyonik karaciğer, diğer plasma proteinleri ile birlikte AFP'yi de sentez etmeye başlar⁽²⁷⁾. Böylece fetal karaciğer morfolojik farklılaşmasının erken safhasında AFP sentez ve sekrete etmeye başlar. Gebelik periodunun bu döneminde AFP 19-26 µg/dakika ile albumin sentez hızından daha yüksek oranda sentez edilir. Gebeliğin ikinci trimestrin başında serum AFP konsantrasyonu 67 µg/ml iken hızla yükselmeye devam eder ve 3 hafta sonra 2000 µg/ml düzeyine ulaşır. Bu dönemde albumin ve AFP serum proteinlerinin büyük bir kısmını oluşturur. 14-18 hafta sonra gerek fetusun hızlı büyümesi ve gereksede AFP havuzunun genişlemesine ilişkin olarak AFP düzeyi azalmaya başlar⁽²⁸⁾.

Gebelik sırasında AFP, fetal idrara ve daha sonra amniotik mayiye sekrete edilir. Amniotik mayideki solubl proteinlerin % 0.5'ini AFP oluşturur. Doğumdan 3,5 gün sonra AFP düzeyi yarı yarıya azalır. Bu durum insanda doğumdan sonra AFP sentezinin hemen baskılandığını göstermektedir.

Fetal hayatın erken safhasında AFP'in serum konsantrasyonunun artması, gelişmede kritik bir fonksiyonun olduğunu gös-

termektedir. AFP sentezinde azalmanın başlaması ile albumin sentezinde artma olması AFP ile albumin arasında bir ilişkiyi düşündürmektedir. Fizik ve kimyasal olarak AFP'in albumine benzemesi yeni oluşan sirkülasyonda AFP'in benzer mekanizma ile intravas-küler hacmi korumada rolü olabileceğini düşündürmektedir⁽²⁴⁾.

AFP'in; α_1 -globulin, α_1 - makroglobulin ve α_1 - antitripsin gibi proteolitik veya enzim inhibe edici etkisi yoktur. İnsan AFP'si akut faz reaktanı değildir ve hepatik travma, toksik zedelenme, immün rejeksiyon nekrozunda serum düzeyinde yükselme görülmez⁽²⁹⁾.

Sağlıklı kişilerde AFP'in 20ng/ml'den düşük değerleri normal olarak kabul edilmektedir⁽⁵⁾. Bazı malign ve nonmalign hastalık gruplarında serum AFP düzeyi yükselmektedir. Primer hepatosellüler karsinomalarda serum AFP düzeyi yükselirken aynı zamanda AFP'in serebrospinal sıvı, asit mayi, salgı ve idrarda da bulunduğu gösterilmiştir.

Primer hepatik karsinomalı hastalarda çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda ortalama % 70 oranında yükselmiş serum AFP düzeyleri saptanmıştır. Afrika ve Asya'daki aynı tür hastalarda diğer coğrafi bölgelere nazaran AFP düzeyinin daha sık ve daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte teratokarsinom (% 75), testis, over, ekstraponadal kısımların embryonal hücreli karsinomalarında yüksek AFP düzeyleri bulunmuştur⁽²⁾.

AFP, aynı zamanda gastrointestinal tümörlü hastaların küçük bir yüzdesinde, özellikle karaciğere metastaz yapmış gastrik ve pankreatik kanserlerde hafifçe yükselme göstermektedir.

Bu hastaların % 10-15'i genellikle 50 ve 500ng/ml arasında bulunan ve nadiren 1000ng/ml sınırını aşan yükselmiş AFP konsantrasyonlarına sahiptir. Hepatosellüler karsinomalı hastaların çok büyük çoğunluğunda yüksek değerlerde AFP (> 1000ng/ml) görülür ve tanıda yardımcı olabilir⁽²⁴⁾. AFP salgılayan tümörlerin cerrahi olarak rezeksiyonu serum AFP düzeylerinde hızlı düşüslere neden olur⁽³⁰⁾. AFP'in yarıömrü 3,5 gün olduğundan AFP düzeyindeki hızlı düşüş ancak tümörün tam olarak cerrahi çıkarımından sonra beklenebilir. Serum AFP düzeyinin yüksek kalması veya düşükten sonra tekrar yükselmesi residüel veya rekürrent hepatosellüler karsinoma veya teratoblastomayı düşündürür⁽³¹⁾.

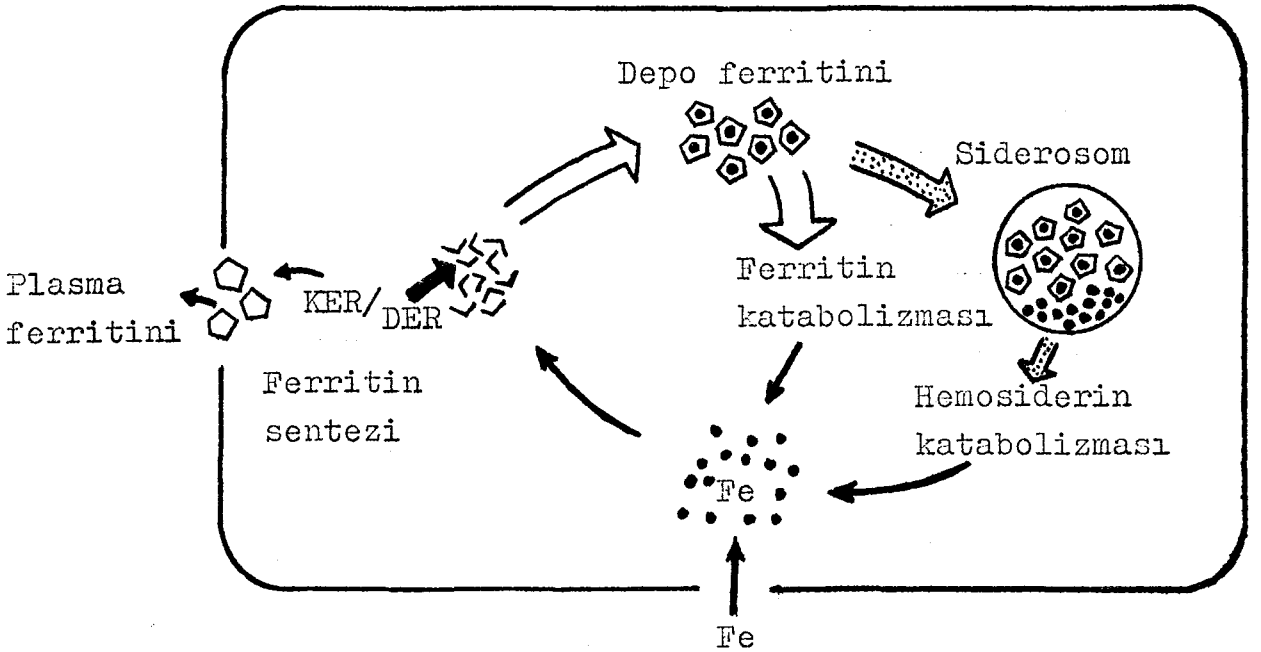
Hayatın ilk 6 ayından sonra çocukluk çağında AFP düzeyinin yüksek bulunduğu üç benign hastalık yayınlanmıştır. Birincisi akut viral hepatit olup, bunlarda AFP yüksekliği pek fazla değildir. Viral hepatit tarafından uyarılan AFP sentezi ve serum düzeyinin yüksekliği, sadece çocuklarda değil erişkinlerde de görülür. İkincisi ataksia telanjiektazia olup diğer çocukluk çağı immün yetmezlik hastalıklarının aksine belirgin olarak yüksek AFP değerleri görülür. Üçüncüsü, metabolik bir defekt olan konjenital tirozinozis'tir. AFP sentezinin bu bozuklukta premlign bir durumu gösterip göstermediği açık değildir. Ancak tirozinozise bağlı uzun süreli aktif karaciğer hastalığı olanlarda hepatosellüler karsinomanın gelişebileceği bildirilmiştir⁽³²⁾.

Benign hastalıklı erişkinler arasında belirgin AFP yüksekliği sadece aktif karaciğer hastalığı olanlarda görülür. Çeşitli çalışmalar, akut viral hepatitli hastaların %20-30, kronik hepatit veya viral enfeksiyona bağlı massif hepatik nekrozlu

hastaların % 40 kadarında AFP değerinin 50ng/ml'den yüksek olduğunu göstermektedir. Alkolik hepatitlerde de değişik oranlarda AFP değeri ykselebilir. Benign hastalarda AFP düzeyi 500ng/ml nin altında iken, hepatomalı hastaların çoğunda bu düzeyden çok yüksek değerler elde edilir. Ancak AFP kanser için tanısal bir test olarak kabul edilmemektedir. Klinikte cerrahinin etkinliği ve hepatomada ve germ hücreli neoplasmlarda uygulanan kemoterapinin izlenmesi açısından yararlı olabileceği belirtilmektedir⁽²⁾.

Ferritin :

Karaciğer ve RES'te yüksek konsantrasyonda bulunan, demirin major depolama proteini'dir. Birçok hayvan ve bitki türünde bulunur. Ferritin, boş bir çekirdeği olan büyük bir sferik proteindir. Her molekülünün boş çekirdeği 4000 atom demir bağlayabilir. Subüniteleri üzerinde yapılan çalışmalar, 22.000 molekül ağırlıklı H tipi (Heart type-kalp tipi) ve 20.000 molekül ağırlıklı L tipi (Liver type-karaciğer tipi) olduğu ve bu subünitelerin 24 adedi değişik oranlarda bağlanarak 450.000 molekül ağırlıklı apoferritini oluşturduğunu göstermiştir⁽³³⁾. Intraseküller demir bu protein yapısındaki molekülde ferrik hidroksid fosfat agregatları halinde depo edilir. Intraseküller demir depolayan ferritin hücrenin düz endoplasmik retikulumunda (DER) sentez edilir⁽³⁴⁾. Gerek hücre içinde dışarıdan giren, gerek ferritin



Şekil:1 Hücre içi ferritin metabolizması

KER:Kaba endoplasmik retikulum
DER:Düz endoplasmik retikulum

katabolizmasından açığa çıkan demir derivelere cevap olarak düz endoplasmik retikulum apoferritin molekülünün polipeptid komponentlerini sentez eder. Apoferritinin ufak bir kısmı kaba endoplasmik retikulunda (KER) sentez edilir ve hücre dışına salınır. Ferritinin bu fraksiyonu serum ferritini olarak bilinmektedir. Bunun büyük bir kısmı muhtemelen golgi aparatı tarafından glikolize edildikten sonra sekrete edilmektedir⁽³⁵⁾. Serum ferritini daha az miktarda demir kapsamı açısından hücrel ferritinden ayrılır. Hücrel ferritin ve serum ferritini arasında korelasyon bulunmakta ve serum ferritini vücut hücrelerindeki ferritini yansıtmaktadır.

Demir deposu özellikle RES hücreleri ve hepatositlerde bulunmaktadır⁽³⁶⁾. Serum ferritini büyük ölçüde bu hücreler tarafından sağlanır. Serum ferritininin demir deposunu gösterme açısından kemik iliği aspirasyonundan daha değerli olduğuna inanılmaktadır⁽³⁴⁾.

Total vücut demiri ortalama 5 gr'dır ve bunun % 35'i depo demiridir. Normal şartlar altında demir deposunun yarısından fazlasını ferritin oluşturur.

Sağlıklı kişilerde serum ferritin konsantrasyonu minimal veya hiç günlük değişim olmaksızın haftalarca sabit kalır. Yeni doğanda serum ferritini 125ng/ml iken, 3-4 haftada 250ng/ml ye yükselmektedir. Altıncı ayda yetişkin düzeyine gelmektedir. Sağlıklı erkeklerde ferritin düzeyi yaşla birlikte yavaş bir şekilde artarken, kadınlarda menapoza kadar fazla menstrüel kanama olmanası kaydı ile sabit kalır. Menapozdan sonra erkeklerdeki düzeye erişir. Normal yetişkin erkeklerde serum ferritin

düzeyi 30-300ng/ml, kadınlarda 10-200ng/ml arasında değişir. Bu değişiklikler vücudun demir kaybına ve absorpsiyondaki bozukluklara bağlıdır⁽³⁴⁾.

Kaynağı ve biyolojik fonksiyonu ne olursa olsun, serum ferritini total demir deposunun durumunu yansıtır. Serum ferritin düzeyinin saptanması demir eksikliği ve yüklenmesini göstermesi açısından önemlidir. Noninvaziv yöntem olarak toplumun demir eksikliğini ortaya çıkarmada bir tarama metodu olarak değerlendirilebilir. Serum ferritin düzeyi 12ng/ml'den düşük ise demir depoları boşalmış olarak kabul edilir⁽¹⁾. Demir eksikliği anemisi ile inflamasyona bağlı aneminin ayırıcı tanısında ferritinden yararlanılabilir. Demir eksikliğinde serum ferritin düzeyi düşük iken inflamasyona bağlı anemide normal veya yüksek olarak bulunur.

Vücut demir deposunun artışı serum ferritin düzeyini yükselten en önemli nedendir. Serum ferritin düzeyini yükselten diğer nedenler ise inflamatuvar hastalıklar, metabolizma artışı ve neoplastik hastalıklar olarak bilinmektedir⁽³⁷⁾.

Inflamasyonda eritrosit demirinin dokularda toplanmasına bağlı demir deposu artar. Bu durumda ferritin konsantrasyonunda gereğinden fazla yükselme olur. Normal ferritin sentezinin göstergesi olarak serum glikolize ferritin miktarı değişmemektedir⁽³⁸⁾.

Artmış hücresel metabolizma durumlarında depo demiriyle orantısız olarak serum ferritin düzeyinin yükseldiği görülmektedir. Gebeliğin birinci trimestrinde ve hipertiroidizmde⁽³⁹⁾ buna bağlı yüksek serum ferritin düzeylerine rastlanmaktadır.

Yüksek serum ferritini, ferritinden zengin dokuların hasarından sonra da görülmektedir. Ancak bu durumda ferritinin büyük kısmı nonglikolizedir ve fazla miktarda demir kapsar. Bunlara örnek olarak karaciğer hastalıkları ve myokard infarktüsü gösterilebilir⁽⁴⁰⁾. Özellikle akut karaciğer hastalıklarında serum ferritini artmaktadır. Viral hepatit, siroz, alkolik karaciğer hastalıklarında yüksek serum ferritin düzeyleri rapor edilmiştir.

Serum ferritin düzeyini yükselten diğer bir neden ise malign dokuların ferritin sentez etmesidir⁽⁴¹⁾. Neoplastik hastalıklarda doku nekrozu ve inflamasyon serum ferritin düzeyini yükseltmekle birlikte, daha fazla asidik serum izoferritin bulunması belirli neoplastik dokuların kendi ferritinini sentez ettiklerini göstermektedir⁽⁴²⁾. Bu izoferritin tipi spesifik antikörlerle ayrılabilir. Hematolojik malignansilerde, solid tümörler arasında göğüs, karaciğer, pankreas, serviks kanserinde yüksek serum ferritin düzeyleri görüldüğü rapor edilmiştir⁽¹⁾. Klinikte serum ferritin düzeyinin erken yanıtı saptamada ve kemoterapiden sonra gelişebilecek relapsı göstermede yol gösterici olabileceği belirtilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haziran 1986 ila Nisan 1987 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesinin çeşitli kliniklerinde malignensi tanısı almış ve bu yönden henüz tedavisi başlamamış ve/veya cerrahi girişimde bulunulmamış 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların seçiminde malignite türü yönünden herhangi bir ayırım yapılmamış, ancak hematolojik ve nonhematolojik malignensili olgular olmak üzere çalışma kapsamına alınmışlardır. Olguların hemen hepsinin doku tanıları A.Ü.Tıp Fakültesi Patoloji kliniği tarafından değerlendirilerek konmuştur. Lökemilerin tanısı ise, periferik yayma, kemik iliği ve özel boyalar yapılarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından konmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki sağlıklı deneklerin ilk aşamada tam kan sayımları (CBC) yapıldı ve serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve % demir satüresyonları (% SAT) tespit edildi. AFP, CEA ve ferritin için 2-3 cc serum ayrılarak daha sonra çalışılmak üzere -50°C de bekletildi.

Tam kan sayımları elektronik olarak Coulter Counter Model 770'te çalışıldı. Demir çalışmalarında Lauber'in tekniği kullanıldı. CEA, AFP ve ferritin düzeyleri Diagnostic Product Corporation (DPC) firmasının I^{125} ile işaretlenmiş kitleri ile Radioimmunoassay (RIA) olarak ölçüldü.

Hastaların yaş, cins, malignensi türü ve diğer parametrelere göre dağılımları ek-1'de gösterilmiştir. Hastaların yaş-

ları 1 ila 77 arasında olup ortalama 51.82 ± 15.98 idi. 100 hastadan 36'sı kadın, 64'ü erkekti.

Kontrol grubuna hastane personeli, stajyerler ve hasta yakınlarından oluşan 79 sağlıklı denek alınmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı deneklerin çeşitli parametrelere göre dağılımları ek-2' de gösterilmiştir. Bunlardan 40 tanesi kadın, 39 tanesi erkekti. Kontrol grubundaki deneklerin yaşları 11 ila 82 arasında olup ortalama 37.78 ± 18.5 idi. Bu gruptakilerin 46 tanesi sigara içmezken 33 tanesi sigara içiyordu.

B U L G U L A R

Hasta ve kontrol gruplarının serum CEA düzeyleri açısından karşılaştırmalı değerleri aşağıda ve tablo 1,2,3'te gösterilmiştir.

Maligensinin türü	Ortalama CEA düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Akciğer	8.61	10.35	22	3.01	<0.01
Kontrol	1.94	2.07	79		
Gastrointestinal ^x	11.46	20.77	26	2.33	<0.05
Kontrol	1.94	2.07	79		
Hematolojik ^{xx}	1.68	1.85	15	0.49	>0.05
Kontrol	1.94	2.07	79		
Toplam ^{xxx}	5.97	12.39	100	3.17	<0.01
Kontrol	1.94	2.07	79		

Tablo 1 Kontrol grubundaki sağlıklı denekler ile çeşitli malign hastaların ortalama serum CEA düzeylerinin karşılaştırılması.

- x : 11 mide, 8 rektum, 4 özafagus, 2 pankreas, 1 karaciğer kanserinden oluşmuştur.
- xx : 8 lenfoma, 7 lökemi olgusundan oluşmuştur.
- xxx : 22 akciğer, 11 mide, 8 rektum, 8 lenfoma, 7 lösemi, 6 mesane 6 larenks, 5 uterus, 4 meme, 4 özafagus, 3 multipl myeloma, 2 karaciğer, 2 pankreas, 2 kemik, 2 mezotelyoma, 2 böbrek birer karotis, sürrenal, beyin, paragangliom, malign melanoma, ve vagina kanserinden oluşmuştur.

1- Kontrol grubunun ortalama CEA düzeyi $1.94 \bar{+} 2.07$ ng/ml idi. Toplam hasta grubunun ortalama CEA düzeyi ise $5.97 \bar{+} 12.39$ ng/ml olarak bulundu. Hasta grubunun ortalama CEA düzeyinin kontrol grubuna oranla önemli derecede yüksek olduğu saptandı($t: 3.17, p < 0.01$) (Tablo 1).

2- 22 akciğer kanserli hastanın ortalama CEA düzeyi $8.61 \bar{+} 10.35$ ng/ml idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CEA düzeyinin önemli derecede yüksek olduğu görüldü($t: 3.01, p < 0.01$) (Tablo 1).

3- Gastrointestinal malignensili (özafagus, mide, rektum, karaciğer, pankreastan oluşmakta) 26 hastanın ortalama CEA düzeyi $11.46 \bar{+} 20.77$ ng/ml idi. Kontrol grubuna göre CEA düzeyi önemli derecede yüksek olarak bulundu($t: 2.33, p < 0.05$) (Tablo 1).

4- 8 lenfoma ve 7 lökemi olgusundan oluşan 15 hematolojik malignensili hastanın ortalama CEA düzeyi $1.68 \bar{+} 1.85$ ng/ml idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark olmadığı görüldü($t: 0.49, p > 0.05$) (Tablo 1).

Cins	Ortalama CEA düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Erkek	2.39	2.36	39		
Kadın	1.31	1.52	40	2.86	<0.01

Tablo 2 Kontrol grubundaki deneklerin cinsiyete göre ortalama serum CEA düzeylerinin karşılaştırılması.

5-Kontrol grubundaki 40 kadın deneğin ortalama CEA değeri 1.31 ± 1.52 ng/ml iken 39 erkek deneğin ortalama CEA değeri 2.39 ± 2.36 ng/ml idi. Erkeklerin CEA değerinin kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu saptandı ($t:2.86$, $p < 0.01$) (Tablo 2).

6-Kontrol grubundaki sigara içen 33 deneğin ortalama CEA düzeyi 2.07 ± 1.98 ng/ml iken 46 sigara içmeyen deneğin ortalama CEA düzeyi 1.85 ± 2.15 ng/ml idi. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişiler arasında CEA düzeyleri açısından önemli bir fark olmadığı görüldü ($t:0.47$, $p > 0.05$) (Tablo 3).

Sigara	Ortalama CEA düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
İçenler	2.07	1.98	33	0.47	> 0.05
İçmeyenler	1.85	2.15	46		

Tablo 3 Kontrol grubundaki denekleri sigara içip içmediklerine göre ortalama serum CEA düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta ve kontrol gruplarının serum alfa-fetoprotein düzeyleri açısından karşılaştırılmalı değerleri aşağıda ve tablo 4,5,6'da gösterilmiştir.

1-Kontrol grubunun ortalama AFP düzeyi 1.94 ± 2.23 ng/ml idi. Hasta grubunun ortalama AFP düzeyi 3.01 ± 2.98 ng/ml idi. Hasta grubunun ortalama AFP düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek olduğu bulundu ($t:2.22$, $p < 0.05$) (Tablo 4).

Malignensinin türü	Ortalama AFP düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Akciğer	2.46	2.2	22	0.6	> 0.05
Kontrol	1.94	2.23	79		
Gastrointestinal	2.98	2.37	26	1.59	> 0.05
Kontrol	1.94	2.23	79		
Hematolojik	2.57	2.74	15	0.57	> 0.05
Kontrol	1.94	2.23	79		
Toplam	3.01	2.98	100	2.22	< 0.05
Kontrol	1.94	2.23	79		

Tablo 4 Kontrol grubundaki sağlıklı denekler ile çeşitli malign hastaların ortalama serum AFP düzeylerinin karşılaştırılması.

2- Akciğer kanserli 22 hastanın ortalama AFP düzeyi 2.46 ± 2.2 ng/ml idi. Kontrol grubuna göre önemli bir fark olmadığı görüldü (t:0.6, p > 0.05) (Tablo 4).

3- Gastrointestinal malignensili 26 hastanın ortalama AFP düzeyi 2.98 ± 2.37 ng/ml idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir fark olmadığı görüldü (t:1.59, p > 0.05) (Tablo 4).

4- Lenfoma ve lökemiden oluşan 15 hematolojik malignensili hastanın ortalama AFP düzeyi 2.57 ± 2.74 ng/ml idi. Kontrol grubuna göre aralarında önemli bir fark olmadığı görüldü (t:0.57, p > 0.05) (Tablo 4).

5- Kontrol grubundaki erkeklerin ortalama AFP düzeyi 2.72 ± 2.61 ng/ml iken kadınların ortalama AFP düzeyi 1.57 ± 1.61 ng/ml idi. Erkeklerin AFP düzeyinin kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu bulundu ($t:2.35$, $p < 0.05$) (Tablo 5).

Cins	Ortalama AFP düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Erkek	2.72	2.61	39	2.35	< 0.05
Kadın	1.57	1.61	40		

Tablo 5 Kontrol grubundaki deneklerin cinsiyete göre ortalama serum AFP düzeylerinin karşılaştırılması.

Sigara	Ortalama AFP düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
İçenler	2.74	2.69	33	1.95	> 0.05
İçmeyenler	1.7	1.74	46		

Tablo 6 Kontrol grubundaki deneklerin sigara içip içmemelerine göre ortalama serum AFP düzeylerinin karşılaştırılması.

6- Kontrol grubundaki sigara içen deneklerin ortalama AFP düzeyi 2.74 ± 2.69 ng/ml iken sigara içmeyenlerin ortalama AFP düzeyi 1.7 ± 1.74 ng/ml idi. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişiler arasında AFP düzeyleri açısından önemli bir fark olmadığı görüldü ($t:1.95$, $p > 0.05$) (Tablo 6).

Bir karaciğer kanseri ve bir mesane kanserli olgunun AFP düzeyleri ölçülemeyecek oranda yüksek bulundu. Bu nedenle bu olgular değerlendirilmeye alınmadı.

Hasta ve kontrol gruplarının serum ferritin düzeyi ve % demir saturasyonları açısından karşılaştırmalı değerleri aşağıda ve tablo 7,8,9,10,11,12'de gösterilmiştir.

Malignensinin türü	Ortalama ferritin düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Akciğer	289.0	224.53	22	4.92	< 0.01
Kontrol	51.02	68.37	79		
Gastrointestinal	386.14	662.68	26	2.57	< 0.05
Kontrol	51.02	68.37	79		
Lenfoma	774.33	577.17	8	3.54	< 0.01
Kontrol	51.02	68.37	79		
Lökemi	285.92	203.98	7	3.03	< 0.01
Kontrol	51.02	68.37	79		
Hematolojik	546.41	813.38	15	2.36	< 0.05
Kontrol	51.02	68.37	79		
Malignensiler	344.12	584.22	100	4.92	< 0.01
Kontrol	51.02	68.37	79		

Tablo 7 Kontrol grubundaki sağlıklı denekler ile çeşitli malign hastaların ortalama serum ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.

1- Kontrol grubunun ortalama ferritin düzeyi 51.02 ± 68.37 ng/ml idi. Toplam hasta grubunun ortalama ferritin düzeyi 344.12 ± 584.22 ng/ml idi. Hasta grubunun ortalama ferritin düzeyinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü (t:4.92, p < 0.01) (Tablo 7). Diğer taraftan kontrol grubunun % demir satürasyonu (%SAT) ortalama 27.37 ± 7.96 iken hasta grubunun ortalama %SAT'u 19.59 ± 15.43 idi. Hasta grubunun %SAT'u kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulundu (t:4.33, p < 0.01) (Tablo 10).

2- Akciğer kanserli 22 hastanın ortalama ferritin düzeyi 289 ± 224.53 ng/ml idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalama ferritin düzeyinin önemli derecede artmış olduğu bulundu (t:4.92, p < 0.01) (Tablo 7). Akciğer kanserli aynı grubun ortalama %SAT'u 15.77 ± 10.63 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akciğer kanserli grubun ortalama %SAT'unun önemli derecede düşük olduğu bulundu (t:4.76, p < 0.01) (Tablo 10).

3- Gastrointestinal malignensili 26 hastanın ortalama ferritin düzeyi 386.14 ± 662.68 ng/ml idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama ferritin düzeyinin önemli derecede artmış olduğu bulundu (t:2.57, p < 0.05) (Tablo 7). Gastrointestinal malignensili aynı grubun ortalama %SAT'u 24.46 ± 20.12 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark olmadığı görüldü (t:0.72, p > 0.05) (Tablo 10).

4- Lenfomalı 8 hastanın ortalama ferritin düzeyi 774.33 ± 577.17 ng/ml idi. Kontrol grubuna göre ferritin düzeyinin önemli derecede artmış olduğu bulundu (t:3.54, p < 0.01) (Tablo 7). Lenfomalı aynı grubun %SAT'u 15.25 ± 10.83 idi. Kontrol grubu ile

Cins	Ortalama ferritin düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Erkek	73.27	89.17	39	3.03	<0.01
Kadın	28.76	22.33	40		

Tablo 8 Kontrol grubundaki deneklerin cinsiyete göre ortalama serum ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.

Sigara	Ortalama ferritin düzeyi (ng/ml)	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
İçenler	48.3	41.93	33	0.33	>0.05
İçmeyenler	53.01	83.02	46		

Tablo 9 Kontrol grubundaki deneklerin sigara içip içmemelerine göre ortalama serum ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.

karşılaştırıldığında %SAT'nun önemli derecede düşük olduğu görüldü(t:3.08, p <0.01) (Tablo 10).

5- Lökemili 7 hastanın ortalama ferritin düzeyi 285.92 ± 203.98 ng/ml idi. Kontrol grubuna göre ortalama ferritin düzeyinin önemli derecede artmış olduğu bulundu(t:3.03, p <0.01) (Tablo 7). Lökemili aynı grubun %SAT'u 30.71 ± 25.43 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir fark olmadığı görüldü(t:0.35, p >0.05) (Tablo 10).

Malignensinin türü	Ortalama %SAT	Standart sapma	Denek sayısı (n)	t	p
Akciğer Kontrol	15.77 27.37	10.63 7.96	22 79	4.76	<0.01
Gastrointestinal Kontrol	24.46 27.37	20.12 7.96	26 79	0.72	>0.05
Lenfoma Kontrol	15.25 27.37	10.83 7.96	8 79	3.08	<0.01
Lökemi Kontrol	30.71 27.37	25.43 7.96	7 79	0.35	>0.05
Hematolojik Kontrol	22.47 27.37	19.99 7.96	15 79	0.94	>0.05
Malignensiler Kontrol	19.59 27.37	15.43 7.96	100 79	4.33	<0.01

Tablo 10 Kontrol grubundaki sağlıklı denekler ile çeşitli malign hastaların ortalama % demir saturasyonlarının karşılaştırılması.

6- Kontrol grubundaki erkeklerin ortalama ferritin düzeyi 73.27 ± 89.17 ng/ml iken kadınların ortalama ferritin düzeyi 28.76 ± 22.33 ng/ml idi. Erkeklerin ferritin düzeyinin kadınlara oranla önemli derecede yüksek olduğu bulundu ($t:3.03$, $p < 0.01$) (Tablo 8). Kontrol grubundaki erkeklerin %SAT'u 26.87 ± 7.43 iken kadınların %SAT'u 27.85 ± 8.5 idi. Aralarında istatistik-

Cins	Ortalama %SAT	Standart Sapma	Denek Sayısı (n)	t	p
Erkek	26.87	7.43	39	0.55	>0.05
Kadın	27.85	8.5	40		

Tablo 11 Kontrol grubundaki deneklerin cinsiyete göre ortalama %demir satürasyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Sigara	Ortalama %SAT	Standart Sapma	Denek Sayısı (n)	t	p
İçenler	27.85	8.83	33	0.44	>0.05
İçmeyenler	27.02	7.35	46		

Tablo 12 Kontrol grubundaki deneklerin sigara içip içmemelerine göre ortalama %demir satürasyonlarının karşılaştırılması.

sel olarak önemli bir fark olmadığı görüldü(t:0.55, p> 0.05) (Tablo 11).

7- Kontrol grubundaki sigara içenlerin ortalama ferritin düzeyi 48.3 ± 41.93 ng/ml iken sigara içmeyenlerin ferritin düzeyi 53.01 ± 83.02 ng/ml idi. Sigara içen ve içmeyenler arasında ortalama ferritin düzeyi açısından önemli bir fark olmadığı görüldü(t:0.33, p>0.05) (Tablo 9).

Kontrol grubundaki sigara içenlerin %demir saturasyonu %27.85 $\bar{+}$ 8.83 iken sigara içmeyenlerin %27.02 $\bar{+}$ 7.35 idi. Ara- larında önemli bir fark olmadığı görüldü(t:0.44, p > 0.05) (Tablo 12).

T A R T I Ş M A

Bu araştırmada; tümör markerleri olarak bilinen CEA ve AFP'in yanında son zamanlarda bu konuda önem kazanan ferritin düzeyleri çeşitli malignensilerde çalışılarak kontrol grubundaki sağlıklı deneklerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda 79 denekten oluşan kontrol grubunun ortalama serum CEA düzeyi 1.94 ± 2.07 ng/ml olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde CEA'nın 2.5ng/ml'den yüksek değerleri anormal olarak kabul edilmektedir⁽²⁾.

Çalışmaya alınan tüm kanserli olguların ortalama serum CEA düzeyi ise 5.9 ± 12.39 ng/ml olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda elde edilen değer ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($t:3.17$, $p < 0.01$). Serum CEA düzeyinin üst sınırı 2.5ng/ml olarak kabul edildiğinde malignensi grubundan elde edilen değerlerin yüksek olduğu görülmektedir.

Malignensi grupları ayrı ayrı incelendiğinde en yüksek ortalama serum CEA düzeyinin gastrointestinal malignensilerde olduğu saptandı (11.46 ± 20.77 ng/ml). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CEA'nın önemli derecede artmış olduğu görülmüştür ($t:2.33$, $p < 0.05$). Gastrointestinal malignensili 26 olgunun 18'inde (%69) 2.5ng/ml'nin üzerinde serum CEA düzeyleri elde edilmiştir. Literatürde gastrointestinal malignensilerin %60-90'ında bu değer üzerinde serum CEA düzeyleri olduğu bildirilmektedir⁽²⁾.

CEA'nın yüksekliği açısından ikinci sırayı akciğer malig-

nensileri almaktadır(8.61 \pm 10.35ng/ml). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede artmış olduğu görülmüştür (t:3.01, p <0.01). Akciğer malignensili 22 olgunun 17'sinde(%77) serum CEA düzeyi 2.5ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Akciğer malignensili olguların ortalama %75'inde bu değerin üzerinde serum CEA düzeylerine rastlandığı belirtilmektedir⁽²⁾. Solunum ve gastrointestinal sistemden kaynaklanan malignensiler serum CEA düzeyini en fazla yükselten grup olarak bilinmektedir⁽⁵⁾. Bu nedenle bizim çalışmamız literatürle uyum göstermektedir.

Lökemi ve lenfomadan oluşan hematolojik malignensili grubun ortalama serum CEA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark bulunamamıştır.

Malignensiler arasında meme, over, uterus, serviks, baş, boyun karsinomalarında da serum CEA düzeyinin yükseldiği görülmektedir^(2,19). Bizim çalışmamızda beş uterus kanseri olgusundan birinde ve dört meme kanseri olgusundan ikisinde ortalama CEA düzeyi 2.5ng/ml'nin üzerinde idi.

Nedeni bilinmemekle beraber sigara içen sağlıklı kişilerde içmeyenlere göre serum CEA düzeyinin yüksek olduğu belirtilmektedir^(2,6,10). Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubunda sigara içenlerin serum CEA düzeylerinin içmeyenlere göre hafifçe yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanamamıştır. Bunun yanında, kontrol grubundaki erkeklerin serum CEA düzeyi 2.5ng/ml'nin altında olmakla beraber kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur (t:2.86, p <0.01).

Malign ve nonmalign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı belirtilen bir diğer tümör markeri ise alfa fetoproteindir (AFP). Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki sağlıklı kişilerde ortalama serum AFP değeri 1.94 ± 2.23 ng/ml olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda en yüksek değer 9.979ng/ml olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde 20ng/ml'den düşük serum AFP değerleri normal olarak kabul edilmektedir⁽⁵⁾. Dolayısıyla kontrol grubundaki deneklerin hepsinin serum AFP değerlerinin normal düzeyde olduğu bulunmuştur. Toplam hasta grubundaki ortalama serum AFP değeri 3.01 ± 2.98 ng/ml gibi düşük bir değer olmasına karşın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark görülmüştür($t:2.22$, $p < 0.05$). Serum AFP değeri çok yüksek olduğu için değerlendirilmeden çıkarılan iki hasta hariç diğerlerinin hepsi 20ng/ml'nin altında idi.

Akciğer, gastrointestinal ve hematolojik malignensi gruplarının AFP düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Malignensi grubunda en yüksek AFP değeri olarak 18.55ng/ml ile multipl myeloma ve 13.67ng/ml ile mezotelyoma olgularında elde edilmiştir. Bu değerler genel malignensilerin ortalama AFP düzeyini bir miktar arttırarak kontrol grubuna göre önemli derecede farklı olmasına neden olmuştur.

Bir hepatoma ve bir de mesane kanseri (transizyonel hücreli) olgusu hariç diğer tüm malignensi olgularının AFP düzeyleri 20ng/ml'nin altında bulunmuştur. Bu iki olgunun serum AFP düzeyleri grafikte değerlendirilemeyecek oranda yüksek olduğundan ra-

kamsal bir değer elde edilememiştir. Bu nedenle bu olgular değerlendirmeden çıkartılmıştır. Bu iki olgunun retrospektif olarak klinik ve laboratuvar incelemesinde AFP değerini etkileyebilecek bir başka neden bulunamamıştır. Malignensiler arasında esas olarak karaciğer kanserinde olmak üzere, özellikle karaciğere metastaz yapmış gastrointestinal malignensilerin bir kısmında serum AFP düzeyi yükselmektedir⁽²⁴⁾. Bizim alışmamızda biri çok yüksek diğeri normal düzeyde serum AFP değeri bulunan iki karaciğer malignensisi bulunduğundan bu konuda bir karar verilememiştir. Primer hepatik karsinomalı hastalarda %70, teratokarsinomada %75 oranında, testis, over, ekstragonadal kısımların embryonal hücreli karsinomalarında çeşitli oranlarda yükselmiş serum AFP düzeyleri belirtilmektedir⁽²⁾. Hepatomanın yanında nadir olarak mesane kanseri olgularında da yüksek serum AFP düzeyleri görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Kontrol grubundaki sigara içen ve içmeyen gruplar AFP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark bulunamamıştır($t:1.95, p > 0.05$).Erkeklerin ortalama serum AFP düzeylerinin kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($t:2.35, p < 0.05$). Ancak bulunan değerler normal düzeydedir. Literatürde erkek ve kadınların AFP düzey değişkenliğine ait bir bilgiye rastlanamamıştır.

nc olarak, hasta ve kontrol grubunda serum ferritin düzeyleri araştırılmış ve aynı zamanda % demir satürasyonları karşılaştırılmıştır.

Kontrol grubunun ortalama ferritin düzeyi 51.02 ± 68.37 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu grupta erkeklerin serum ferritin düzeyi 73.27 ± 89.17 ng/ml ve kadınların serum ferritin düzeyi 28.76 ± 22.33 ng/ml olarak saptanmıştır. Von de Vyver ve arkadaşlarının⁽⁴³⁾ belirttiği gibi bizim çalışmamızda da erkeklerin serum ferritin düzeyinin kadınlara oranla önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur($t:3.03$, $p < 0.01$).

Toplam hasta grubunda ortalama serum ferritin düzeyi 344.12 ± 584.22 ng/ml bulunurken kontrol grubuna göre önemli oranda artmış olarak bulunmuştur($t:4.92$, $p < 0.01$).

Malignensi gruplarını ayrı ayrı incelediğimizde akciğer malignensilerinde ortalama serum ferritini 289.0 ± 224.53 ng/ml, gastrointestinal malignensilerde 386.14 ± 662.68 ng/ml, lökemi ve lenfomadan oluşan hematolojik malignensilerde 546.41 ± 813.38 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum ferritin düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

8 hastadan oluşan lenfoma grubunda ortalama serum ferritin düzeyinin en yüksek olduğu tespit edildi(774.33 ± 577.17 ng/ml). Literatürde Hodgkin hastalığı, lökemi, meme kanseri nöroblastoma ve diğer bazı solid tümörlerde serumda düzeyi artan ferritin, tümör hücreleri veya periferik kan hücreleri tarafından sentez edilmiş olabileceği bildirilmektedir⁽⁴⁴⁾. Pretlow ve arkadaşları Hodgkin hastalığında Hodgkin hücreleri ile birlikte olan ve daha sonra ferritin olduğu anlaşılan tümör antijeni taşıyan spesifik lenfosit subpopulasyonunu gösterdiler⁽⁴⁵⁾.

Sarconie ve arkadaşları⁽⁴⁶⁾, Hodgkin hastalığında periferik kan lenfositlerinin fazla miktarda ferritin sentez ettikleri ve salgıladıklarını bildirdiler. Bu araştırmacılar ayrıca dalak tutulumu olunca Hodgkin hastalığında dalak hücrelerinin fazla miktarda ferritin sentez ettiklerini gösterdiler.

Demir saturasyonu %20-50 arasında normal olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda bu değer %27.37 \pm 7.96 iken toplam hasta grubunda %19.59 \pm 15.43 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda %demir saturasyonu kontrol grubuna göre önemli derecede düşük iken (t:4.33, p < 0.01) ortalama serum ferritin düzeyi daha önce de belirtildiği gibi önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur. Diğer yandan akciğer malignensisi ve lenfoma grubunda %demir saturasyonu kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış olarak bulunurken gastrointestinal sistem malignensisi ve lökemi grubunda kontrol grubuna göre önemli bir fark bulunamamıştır.

Malign dokuların ferritin sentez etmesi ve buradan sirkülasyona salınmasıyla serum ferritin düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir⁽⁴¹⁾. Hasta grubunda %demir saturasyonu kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunurken serum ferritin düzeyinin gene önemli derecede yüksek bulunması malignensi grubunun ferritininin direkt olarak malign dokulardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Ancak henüz ferritinin bu tür hastalarda sentez ve salınım mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Ferritin düzeyinin belirli malignensilerde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavinin izlenmesi, hastalığın ilerlemesi ve rekürrensi göstermesi açılarından faydalı olabileceği söylenmektedir⁽⁴⁷⁾.

S O N U Ç

Sağlıklı deneklerden oluşan kontrol grubunda ortalama serum CEA düzeyi $1.94 \bar{+} 2.07\text{ng/ml}$ olarak bulundu. Hasta grubunun ortalama serum CEA düzeyi ise $5.97 \bar{+} 12.39\text{ng/ml}$ olarak saptandı. Aralarında önemli derecede fark olduğu görüldü ($p < 0.01$). Malignensi grupları ayrı ayrı incelendiğinde akciğer kanserli ve gastrointestinal malignensili grubun ortalama serum CEA düzeyinin sırayla $8.61 \bar{+} 10.35\text{ng/ml}$ ve $11.46 \bar{+} 20.77\text{ng/ml}$ olduğu saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu değerlerin önemli derecede yüksek olduğu görüldü. Hematolojik malignensili grubun serum CEA düzeyi $1.68 \bar{+} 1.85\text{ng/ml}$ idi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında fark olmadığı gözlemlendi. Kontrol grubundaki erkek ve kadınların ortalama serum CEA düzeyleri normal düzeylerde bulunmakla birlikte, erkeklerin serum CEA düzeyinin kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında CEA düzeyleri açısından bir fark olmadığı görüldü.

Kontrol grubunun ortalama serum AFP düzeyi $1.94 \bar{+} 2.23\text{ng/ml}$ iken, hasta grubunun $3.01 \bar{+} 2.98\text{ng/ml}$ olarak saptandı. Aralarında önemli derecede fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). Ortalama serum AFP düzeyleri; akciğer kanserli grupta $2.46 \bar{+} 2.2\text{ng/ml}$, gastrointestinal malignensili grupta $2.98 \bar{+} 2.37\text{ng/ml}$, hematolojik malignensili grupta ise $2.57 \bar{+} 2.74\text{ng/ml}$ olduğu görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark

olmadığı görüldü. Kontrol grubundaki erkeklerin ortalama serum AFP düzeyinin kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü. Aynı grupta sigara içen ve içmeyenler arasında AFP düzeyleri açısından bir fark olmadığı gözlemlendi.

Kontrol grubunun ortalama serum ferritin düzeyi $51.02 \bar{+} 68.37\text{ng/ml}$ iken, hasta grubunun $344.12 \bar{+} 584.22\text{ng/ml}$ olarak bulundu. Hasta grubunun serum ferritin düzeyinin kontrol grubuna göre önemli derecede artmış olduğu görüldü ($p < 0.01$). Diğer taraftan kontrol grubunun % demir satürasyonu ortalama $\%27.37 \bar{+} 7.96$ iken hasta grubunun $\%19.59 \bar{+} 15.43$ olarak bulundu. Hasta grubunun % demir satürasyonunun kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0.01$). Akciğer malignensili ve lenfomalı grupların ortalama serum ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek iken, aynı grupların % demir satürasyonlarının kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu görüldü. Gastrointestinal malignensili ve lökemili grupların ortalama serum ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek iken % demir satürasyonları açısından bir fark olmadığı gözlemlendi. Kontrol grubundaki erkeklerin ortalama serum ferritin düzeyi $73.27 \bar{+} 89.17\text{ng/ml}$ ve kadınların $28.76 \bar{+} 22.33\text{ng/ml}$ olarak bulundu. Erkeklerin serum ferritin düzeyinin kadınlara göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0.01$). Kadınların ve erkeklerin % demir satürasyonları açısından bir fark olmadığı saptandı. Kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında gerek serum ferritin gerekse de % demir satürasyonları bakımından bir fark olmadığı görüldü.

Ö Z E T

Bu çalışmada; tümör markerleri olarak bilinen CEA ve AFP'in yanında son zamanlarda bu konuda önem kazanan ferritin düzeyleri, çeşitli malignensilerde saptanarak kontrol grubundaki sağlıklı deneklerle karşılaştırılmıştır.

Kontrol grubundaki ortalama serum CEA, AFP ve ferritin değerlerinin normal düzeylerde olduğu görülmüştür.

Toplam hasta grubunun yanısıra gastrointestinal ve akciğer malignensili grupların ortalama serum CEA düzeylerinin normal sınırların üzerinde olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda, iki olgu dışında, serum AFP düzeylerinin normal düzeylerde olduğu görülmüştür. Tüm hasta grubuyla birlikte, gastrointestinal sistem, akciğer malignensili ve lenfomalı grupların serum ferritin düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Gastrointestinal sistem hariç, diğer grupların % demir saturasyonlarının kontrol grubuna göre düşük bulunması, malignensi grubu ferritininin bu dokulardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

K A Y N A K L A R

- 1-Hans Popper, MD., Ph. D. and Fenton Schaffner, M.D., M.S Progress in Liver Diseases. 599-607, 1982.
- 2-Schein S. Philip. Tumor markers. In Cecil's Textbook of Medicine, Edited by James B. Wyngaarden, M.D. 1985 W.B. Saunders Company, 1075-76.
- 3-Mendelsohn J. Neoplastic diseases. In Harrison's Principles of Internal Medicine. Eleventh edition. Mc Graw-Hill Book Company 1987, 430-31.
- 4-Clinics in Obstetrics and Gynaecology. August 1983 Ovarian cancer.
- 5-The Medical Clinics of North America Update on Diagnostic Techniques Volume 70/Number 6 November 1986 p:1295-1305.
- 6-Cancer Tech. Focus on Tumor Markers: CEA Sam Saks, M.D. Ed Cadman, M.D. Winter 1985.
- 7-Fuks, A., Banjo, C., Shuster, J., Freedman, S.O., and Gold, P. Carcinoembryonic antigen (CEA): Molecular biology and clinical significance. Biochim. Biophys. Acta 417:123-152, 1975.
- 8-Terry, W.D. Henkart, P.A., Coligan, J.E., and Todd. C.W., Carcinoembryonic antigen. Characterization and clinical applications. Transplant Rev. 20: 100-129, 1974.

- 9-Slayter, H.S., and Coligan. J.E., Elektron Mikroskopy and physical characterization of the carcinoembryonic antigen. Biochemistry 14:2323-2330, 1975.
- 10-Carcinoembryonic antigen: its role as a medical Marker in the management of cancer. A National Institutes of Health Consensus Development Conference. Ann Intern Med 94:407-409, 1981.
- 11-Evans JT, Mittelman A, Chu M, et al: Pre-and postoperative uses of CEA. Cancer 42:1419-1421, 1978.
- 12-Gitnick GL, Molnar I.G: Carcinoembryonic antigen: transmission by blood products. Cancer 42: 1568-1573, 1978.
- 13-Anderson HA, Snyder J, Lewinson T: Levels of CEA among vinylchloride and polyvinylchloride-exposed workers. cancer 42:1560-1567, 1978.
- 14-Gold P, Shuster J, Freedman SO: Carcinoembryonic antigen in clinical medicine. Cancer 42:1399-1405, 1978.
- 15-Martin, E.W., Jr., Minton, J.P., and Carey, L.C.: CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. Ann. Surg., 202:310-317, 1985.
- 16-Myers RE, Sutherland DJ, Meakin JW et al: Carcinoembryonic antigen in breast cancer. Cancer 42:1520-1526, 1978.
- 17-Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE: Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer 42: 1477-1483, 1978.

- 18-Kaiser MH, Barkin JS, Redhammer D, et al: Circulating carcinoembryonic antigen in pancreatic carcinoma. *Cancer* 42:1468-1471, 1968.
- 19-Goldenberg, D.M., Neville, A.M., Carter, A.C., et al: Carcinoembryonic antigen: Its role as a marker in the management of cancer: A national Institutes of Health consensus development conference, *Ann Intern Med.*, 94:407-409, 1981.
- 20-Bronstein BR, Steele GD, Ensminger W, et al: The use and limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen (CEA) levels as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy. *Cancer* 46: 266-273, 1980.
- 21-Mc Cortney WH, Hoffer PB: carcinoembryonic antigen assay: an adjunct to liver scanning in hepatic metastatic detection. *Cancer* 42: 1456-1462, 1978.
- 22-Mayer RJ, Garnick MB, Steel GD, et al: Carcinoembryonic antigen as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer* 42: 1428-1433, 1978.
- 23-Sugarbaker BH, Bloomer WD, Corbett ED, et al: Carcinoembryonic antigen: Its role as a monitor of radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 42: 1434-1436, 1978.
- 24-Progress in Liver Diseases. Edited by Hans Popper, M.D., Ph.D. and Fenton Schaffner, M.D., M.S. 337-344, 1976.
- 25-Abelev GI, Perova SD, Khvamkova NI, Postnihova ZA, Irlin IS:

- Production of embryonal alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. Transplantation 1:174-180, 1963.
- 26-Tatarinov YS: Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumors. Vopr Med Khim 10: 90-91, 1964.
- 27-Gitlin D, Ferricelli A., Gitlin GM: Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus. Cancer Res 32:979-982,1972.
- 28-Gitlin D: Normal Biology of AFP. Ann NY Acad Sci 359:7-16,1975.
- 29-Alpert E, Starzl TE, Schur PH, Isselbacher J: Serum AFP in hepatoma patients after liver transplantation. Gastroenterology 61: 144-148, 1971.
- 30-McIntire RK, Vogel CL, Princler GL, Patel JR: Serum AFP a biochemical marker for hepatocellular carcinoma. Cancer Res 32:1941-1946, 1972.
- 31-McIntire RK, Vogel CL, Princler GL, Moertel CG; Serum AFP in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. Cancer Res 35: 991-996, 1975.
- 32-Waldmann TA, McIntire KR: Serum AFP levels in patients with ataxia telangiectasia. Lancet 2: 1112-1115, 1972.
- 33-Harrison PM: Ferritin: An iron-storage molecule. Semin Hematol 1977, 14:55-70.
- 34-Finch CA, Belotti V, Stray S, et al: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. West J Med 1986 Nov, 145: 657-663.

- 35-Jacobs A: Ferritin; An intern review. Curr Top Hematol 1985; 5:25-62.
- 36-Jacob A, Worwood M: Ferritin in serum: Clinical and biochemical implications. N Engl J Med 292: 951-956, 1975.
- 37-Blake DR, Waterworth RF, Bacon PA: Assesment of iron stores in inflamation by assay of serum ferritin concentrations. Br Med J 1981; 283-1147-1148.
- 38-Birgegard G: The source of serum ferritin during infection. Studies with concanavalin A-sepharose absorption. Clin Sci 1980; 59: 385-387.
- 39-Macaron Cl. Macaron ZF: Increased serum ferritin levels in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1982; 96: 617-618.
- 40-Eastham EJ, Bell JI, Douglas AP: Serum ferritin levels in acute hepatocellular damage from paracetamol overdose. Br Med J 1976; 1: 750-751.
- 41-Matzner Y, Konjin AM, Hershko C: Serum ferritin in hematologic malignancies. Am J Hematol 1980; 9: 13-22.
- 42-Drysdale JW, Adelman TG, Arosio P, et al: Human isoferritins in normal and disease states. Semin Hematol 1977; 14:71-88.
- 43-Van de Vyner, FL., Vanhevle, AA., Maselyne, W.M., D'hese.P.: Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. Kidney International. Vol26, 451-458, 1984.

- 44-Marcus DM, Zinberg N. Measurements of serum ferritin by radioimmunoassay: Results in normal individuals and patients with breast cancer. J.Natl Cancer Inst 1975; 55: 791-795.
- 45-Pretlow TG. Isolation of lymphocyte populations. Natl Cancer Inst Monograph 1978: 49: 79-84.
- 46-Sarconie EJ, Smalley JR, Lema MJ, Tutzman L. Increased ferritin synthesis and release by Hodgkin's disease peripheral blood lymphocytes. Int J Cancer 1977; 20: 339-346.
- 47-Serum Ferritin in Relation to the Course of Hodgkin's Disease. Cancer 52: 2308-2312, 1983.

EK: 1 HASTA GRUBU

İsim	Cins	Yaş	Dosya No	Malignensi türü	Patoloji No	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
1.S.D.	K	39	130386	Akciğer	1501/86	29	401	7	3.48	1.27	231.02
2.F.M.	K	54	190234	"	2531/86	103	308	33	5.59	2.65	754.06
3.S.G.	K	47	12849	"	3028/86	21	350	6	2.50	1.05	200.48
4.Z.O.	K	48	4813	"	38/87	35	245	14	14.80	3.08	89.37
5.G.C.	K	30	189298	"	2480/86	109	334	33	2.16	∅	16.90
6.M.A.	E	50	184450	"	1607/86	93	329	28	3.71	2.13	72.44
7.A.E.	E	60	185012	"	Dışardan	75	585	12	19.98	3.05	287.59
8.M.K.	E	57	185113	"	Dışardan	9	327	3	3.46	0.87	281.97
9.İ.K.	E	68	106478	"	1997/86	101	424	24	1.56	7.86	54.42
10.K.G.	E	64	157801	"	2336/86	23	176	13	25.47	3.25	330.13
11.İ.A.	E	40	187884	"	2237/86	73	249	29	4.34	3.51	130.04
12.R.E.	E	76	188336	"	2261/86	41	322	13	3.16	4.13	499.20
13.A.Ş.	E	72	190118	"	2749/86	34	512	7	2.99	∅	829.32
14.M.İ.	E	53	191477	"	2728/86	30	517	6	8.47	∅	371.87
15.H.C.	E	77	91275	"	2902/86	50	297	17	44.40	3.93	450.39
16.H.K.	E	65	193071	"	2951/86	15	408	4	4.52	∅	549.60
17.H.Y.	E	50	192335	"	3029/86	19	258	7	2.05	∅	368.17
18.H.A.	E	50	196820	"	3618/86	42	312	14	7.66	6.70	159.92
19.R.U.	E	60	198142	"	65/87	14	203	7	8.33	∅	68.99
20.A.A.	E	48	19856	"	146/87	71	342	21	17.05	2.70	65.43
21.V.K.	E	53	199654	"	400/87	15	150	10	1.38	3.98	402.24
22.H.K.	E	31	197605	"	1371/87	102	298	38	2.29	4.03	157.62
23.S.G.	K	45	184876	Mide	1441/86	31	332	9	1.68	∅	13.90
24.H.Y.	K	63	181200	"	Dışardan	29	169	17	7.21	4.73	174.83
25.M.P.	K	60	183350	"	Dışardan	25	190	13	7.43	3.39	413.58
26.K.Ö.	E	70	184572	"	1581/86	109	271	40	37.15	3.65	2226.0
27.M.Ö.	E	70	184870	"	1653/86	85	289	29	8.09	4.80	72.48
28.M.M.	E	72	184635	"	1778/86	78	427	18	1.90	1.43	76.97
29.M.Z.	E	74	187581	"	2217/86	45	291	15	78.86	∅	88.13
30.M.E.	E	57	184012	"	2791/86	30	340	8	2.26	2.66	73.23

EK: 1 (Devam)

İsim	Cins	Yaş	Dosya No	Malignen türü	Patoloji No	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
31.A.Ş.	E	63	196439	Mide	3506/86	43	209	21	12.45	7.58	354.09
32.A.K.	E	58	197207	"	Dışardan	12	323	4	6.87	7.35	118.53
33.M.B.	E	66	3150	"	145/87	114	261	44	1.90	1.42	27.99
34.Z.A.	K	77	186347	Rektum	1975/86	50	188	26	2.60	∅	195.77
35.H.Y.	K	44	75908	"	3138/86	236	352	67	6.15	1.68	106.70
36.Z.E.	K	65	182463	"	1662/86	49	363	13	∅	5.11	16.41
37.M.S.	E	73	188025	"	2260/86	27	300	9	6.11	4.39	48.75
38.H.A.	E	72	191814	"	2803/86	129	259	50	2.46	4.65	777.73
39.M.S.	E	30	192477	"	2991/86	37	367	10	2.68	∅	493.11
40.Y.T.	E	66	194718	"	3259/86	46	302	15	2.95	∅	90.23
41.A.D.	E	66	197777	"	3671/86	56	265	21	1.88	7.40	172.17
42.K.K.	E	65	191976	Özofagus	2851/86	277	300	92	2.99	∅	53.09
43.A.A.	E	55	185949	"	2046/86	35	314	11	5.99	2.07	87.18
44.D.T.	E	72	189798	"	2585/86	50	248	20	1.90	1.99	2574.30
45.A.K.	E	62	195872	"	3447/86	54	212	21	3.54	3.55	218.14
46.R.Y.	E	40	196961	Karaciğer	3695/86	37	306	12	76.49	4.29	21.84
47.Ş.K.	E	58	185494	Pankreas	2284/86	86	253	34	13.62	3.21	1371.28
48.A.A.	E	52	192846	"	2935/86	51	300	17	2.84	2.24	173.28
49.F.T.	K	36	46062	Lenfoma	3283/86	28	321	9	1.66	7.30	186.72
50.M.B.	K	70	192733	"	2911/86	31	245	13	∅	∅	206.15
51.Ş.T.	K	61	152135	"	2051/86	83	546	15	1.82	5.76	807.39
52.M.K.	E	30	186797	"	2043/86	99	346	29	1.65	∅	343.92
53.B.P.	E	4	185015	"	1670/86	23	466	5	2.75	5.86	58.53
54.N.K.	E	26	186499	"	1981/86	109	318	34	2.64	2.55	3171.89
55.S.A.	E	32	192568	"	Dışardan	18	408	4	1.89	∅	3.37
56.K.K.	E	43	186807	"	2030/86	58	446	13	∅	∅	1416.66
57.A.B.	K	47	183895	Lökemi	-	77	383	20	2.30	2.20	423.91
58.S.A.	K	53	193471	"	-	72	214	34	0.38	∅	241.08
59.M.T.	K	30	192660	"	-	31	310	10	0.93	6.48	257.03
60.G.S.	K	17	196732	"	-	187	350	53	∅	∅	62.91

EK: 1 (Devam)

İsim	Cins	Yaş	Dosya No	Malignensi türü	Patoloji No	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
61.E.A.	E	1	185421	Lökemi	-	58	544	11	7.33	4.70	194.82
62.Ş.B.	E	48	182528	"	-	60	540	11	Ø	1.17	674.02
63.A.D.	E	67	193716	"	-	193	254	76	1.89	2.50	147.66
64.O.D.	E	55	178808	Larenks	490/86	9	382	2	6.75	0.77	171.77
65.M.A.	E	56	185466	"	Dışardan	62	320	22	4.17	Ø	92.83
66.M.Y.	E	59	185999	"	1678/86	59	311	19	Ø	3.25	163.40
67.H.S.	E	56	42695	"	2976/86	97	264	37	3.97	3.78	857.80
68.S.A.	E	53	196316	"	Dışardan	69	286	24	2.19	3.86	98.75
69.Y.A.	E	60	198614	"	Dışardan	49	377	13	Ø	1.65	101.09
70.O.K.	E	48	184569	Mesane	1579/86	38	476	8	Ø	3.50	47.70
71.R.E.	E	56	185844	"	1864/86	86	334	26	Ø	2.68	181.69
72.I.Y.	E	58	188471	"	2325/86	79	272	29	5.37	2.05	34.70
73.S.Ç.	E	62	103361	"	3446/86	34	282	12	4.24	3.63	22.37
74.O.D.	E	53	45614	"	3846/86	32	106	3	3.41	6.27	191.14
75.S.Z.	K	22	182848	Uterus	1440/86	96	367	26	1.17	4.50	77.27
76.F.H.	K	56	185212	"	1722/86	23	466	5	0.97	2.23	10.21
77.A.K.	K	60	186078	"	1836/86	158	504	31	2.58	3.03	32.25
78.S.T.	K	50	33244	"	3458/86	54	256	21	1.77	6.76	19.41
79.I.G.	K	50	191983	"	2894/86	94	507	19	2.16	2.41	26.13
80.Ç.H.	K	49	62006	Göğüs	1640/86	70	346	20	2.11	Ø	14.61
81.Z.Ü.	K	53	187100	"	2125/86	6	300	2	1.23	Ø	58.39
82.P.E.	K	42	188112	"	2291/86	103	267	39	3.09	5.48	151.56
83.E.K.	K	55	116090	"	3449/86	85	364	23	6.59	3.80	54.82
84.S.Ç.	K	64	14034	M.Myeloma	-	45	323	14	Ø	18.55	170.25
85.N.Ü.	K	50	195011	"	-	51	178	29	3.34	7.82	380.41
86.H.Ö.	K	68	198730	"	-	77	238	33	1.92	4.26	207.04
87.F.Ç.	K	39	187112	Kemik	2156/86	84	316	27	1.51	3.13	96.31
88.H.P.	E	47	172847	"	1735/86	41	419	10	0.54	4.32	9.00
89.N.Y.	K	27	180698	Mezotelyoma	1776/86	22	362	6	Ø	13.67	21.33
90.T.K.	E	40	184504	"	1594/86	49	600	8	Ø	Ø	395.95

EK: 1 (Devam)

İsim	Cins	Yaş	Dosya No	Malignensi türü	Patoloji No	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
91.Z.A.	K	38	57261	Böbrek	3197/86	46	342	14	∅	∅	30.64
92.H.T.	E	58	94215	"	2335/86	41	294	14	∅	∅	3320.14
93.M.Y.	E	48	184923	Karotis	1828/86	5	346	2	3.07	3.06	238.71
94.M.H.	K	3	186847	Böbreküstü	2114/86	26	398	7	4.57	3.05	282.52
95.A.S.	K	55	188826	Beyin	2370/86	71	279	25	2.15	1.71	289.28
96.M.V.	E	24	193797	Paragangliom	3113/86	33	388	9	∅	∅	696.07
97.H.D.	K	65	193832	Vagina	Dışardan	27	400	7	0.33	∅	331.84
98.A.B.	E	49	147548	M.Melanoma	3360/86	24	184	13	2.62	5.62	238.68

EK: 2 KONTROL GRUBU

İsim	Cins	Yaş	Sigara	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
1.A.F.	K	45	İçmiyor	86	401	21	∅	3.60	49.15
2.Ü.E.	K	37	"	51	322	19	2.23	1.33	16.85
3.G.A.	K	74	"	65	451	19	0.38	2.95	32.23
4.S.Ç.	K	53	"	87	334	26	3.06	1.64	42.81
5.F.K.	K	35	"	96	294	33	1.28	0.88	49.69
6.A.K.	K	55	"	108	365	30	1.48	∅	70.59
7.N.S.	K	54	"	121	349	34	2.25	2.88	9.19
8.M.A.	K	25	"	145	336	43	0.95	1.66	32.67
9.F.A.	K	72	"	125	280	25	1.64	∅	33.08
10.Z.D.	K	39	"	116	381	30	0.65	∅	5.28
11.F.A.	K	46	"	79	305	26	8.32	4.36	42.41
12.A.T.	K	18	"	62	341	20	3.55	∅	22.34
13.E.V.	K	61	"	114	306	37	2.23	∅	88.13
14.C.S.	K	54	"	104	324	32	∅	∅	106.95
15.L.D.	K	18	"	83	252	24	∅	∅	36.69
16.G.A.	K	19	"	152	336	45	1.83	3.39	13.45
17.B.Ç.	K	21	"	134	400	34	1.38	2.33	14.40
18.A.T.	K	21	"	48	274	20	0.82	2.73	63.06
19.D.Ö.	K	21	"	63	334	20	1.94	3.27	25.83
20.A.D.	K	24	"	132	334	36	0.35	2.35	12.05
21.A.K.	K	22	"	67	364	19	0.48	2.28	15.48
22.B.B.	K	21	"	79	279	28	∅	3.18	23.21
23.A.Ş.	K	21	"	56	292	19	2.94	∅	30.18
24.G.Ş.	K	24	"	79	321	25	∅	∅	14.87
25.N.S.	K	19	"	63	300	21	1.40	∅	17.34
26.N.B.	K	21	"	52	354	19	2.13	1.12	14.88
27.A.D.	K	21	"	85	260	33	∅	∅	21.52
28.F.K.	K	22	"	90	303	30	∅	6.20	10.98
29.G.E.	K	21	"	63	326	20	0.34	∅	10.58
30.F.T.	K	28	"	69	390	19	1.60	1.06	13.03

EK: 2 (Devam)

İsim	Cins	Yaş	Sigara	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
31.F.G.	K	34	İçiyor	108	371	29	1.97	3.24	5.19
32.D.E.	K	31	"	72	300	24	∅	0.78	10.57
33.K.D.	K	21	"	66	353	20	0.85	2.64	9.57
34.Y.A.	K	26	"	115	244	47	∅	∅	23.15
35.F.A.	K	22	"	107	266	40	1.56	4.72	43.40
36.G.G.	K	22	"	59	333	19	1.33	1.60	14.65
37.A.K.	K	28	"	89	333	27	∅	1.29	28.04
38.A.B.	K	27	"	107	312	34	0.64	1.25	20.00
39.H.T.	K	31	"	159	342	47	2.43	∅	15.48
40.N.T.	K	22	"	58	294	20	0.28	∅	17.92
41.S.D.	E	27	İçmiyor	76	379	20	2.71	∅	55.18
42.H.S.	E	82	"	65	382	20	1.67	2.73	29.66
43.K.Ö.	E	66	"	108	382	28	1.52	3.12	27.40
44.S.B.	E	62	"	96	391	25	11.14	4.12	98.32
45.İ.A.	E	72	"	79	240	33	2.62	5.55	127.76
46.H.B.	E	32	"	76	369	30	5.79	2.67	14.85
47.L.T.	E	11	"	96	495	19	∅	1.27	20.14
48.O.K.	E	76	"	101	303	33	4.40	∅	47.56
49.F.S.	E	68	"	65	235	28	2.13	∅	155.95
50.A.H.	E	53	"	52	288	20	∅	∅	550.97
51.A.T.	E	21	"	106	400	27	∅	5.07	108.47
52.A.K.	E	20	"	135	345	39	2.25	2.43	53.55
53.U.Ö.	E	22	"	91	409	22	1.60	2.79	53.47
54.Y.Ö.	E	27	"	59	297	20	1.96	∅	24.64
55.İ.T.	E	23	"	112	384	29	1.21	∅	43.45
56.Ö.S.	E	30	"	96	225	43	2.79	1.34	35.38
57.O.F.	E	54	İçiyor	81	415	20	4.48	6.00	117.96
58.E.A.	E	40	"	94	361	26	2.21	3.99	80.05
59.C.A.	E	26	"	85	273	31	∅	∅	122.92
60.A.Ö.	E	56	"	79	297	27	2.83	∅	35.70

EK: 2 (Devam)

İsim	Cins	Yaş	Sigara	Serum Fe µg/dl	TDBK µg/dl	% SAT	CEA ng/ml	AFP ng/ml	Ferritin ng/ml
61.H.Y.	E	38	İçiyor	101	320	32	0.30	6.18	54.74
62.A.D.	E	49	"	98	439	22	1.58	∅	17.12
63.D.K.	E	73	"	105	413	25	1.85	2.62	28.78
64.A.C.	E	64	"	69	342	20	3.42	2.18	46.22
65.A.A.	E	62	"	63	308	20	9.96	6.56	22.11
66.A.M.	E	64	"	102	308	33	4.44	∅	19.19
67.M.M.	E	48	"	46	220	21	0.68	4.31	32.53
68.A.Y.	E	33	"	82	293	28	3.14	5.89	103.48
69.H.Ş.	E	53	"	101	348	29	3.17	1.63	28.55
70.B.K.	E	21	"	101	406	25	1.30	2.48	37.35
71.A.A.	E	73	"	50	300	19	4.60	∅	31.27
72.M.Ö.	E	27	"	124	316	39	3.03	∅	181.11
73.H.A.	E	29	"	65	280	24	∅	7.35	83.35
74.R.E.	E	58	"	54	325	19	2.97	4.07	26.37
75.H.Y.	E	31	"	55	358	19	1.55	3.39	134.40
76.O.D.	E	35	"	92	292	24	1.51	1.91	27.14
77.E.G.	E	29	"	88	372	24	2.93	6.36	63.56
78.U.E.	E	27	"	104	317	33	2.62	∅	43.39
79.S.A.	E	27	"	133	255	52	∅	9.99	66.14