

SZÉRUMFEHÉRJE FRAKCIÓK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA
HODGKIN KÓROS BETEGEKEN

Doktori értekezés

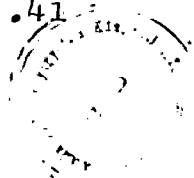
T Ó T H I R É N
vegyész
műszeres analitikus szakmérnök

Országos Onkológiai Intézet
Budapest
1978.



TARTALOMJEGYZÉK

	oldal
1. BEVEZETÉS	1
1.1 Biokémiai paraméterek szerepe Hodgkin kórban.....	1
1.2 Saját vizsgálatok célja.....	4
1.3 Vizsgált biokémiai paraméterek jellemzése.....	5
1.3.1 Szérumfehérjéről általában.....	5
1.3.2 Cöruloplazmin.....	7
1.3.3 Haptoglobin.....	10
1.3.4 Transzferrin.....	15
2. VIZSGÁLT BETEGANYAG ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK.....	22
2.1 Vizsgált beteganyag.....	22
2.1.1 A beteganyag csoportosítása nem, kor és szövettani típus alapján.....	24
2.1.2 A betegek kezelése.....	25
2.1.2.1 Teljes, részleges remisszió és progresszió kritériuma.....	26
2.1.3 A vizsgálatokról általában.....	26
2.2 Módszerek ismertetése.....	27
2.2.1 Cöruloplazmin meghatározás.....	27
2.2.2 Haptoglobin meghatározás.....	29
2.2.2.1 Hp típus meghatározás.....	32
2.2.3 Transzferrin meghatározás.....	36
2.3 Az eredmények statisztikai értékelése.....	39
3. VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI.....	40
3.1 A mért paraméterek fiziológiai értéke.....	40
3.1.1 Cöruloplazmin fiziológiai értéke.....	40
3.1.2 Haptoglobin fiziológiai értéke.....	40
3.1.3 Transzferrin fiziológiai értéke.....	41



3.2	Klinikai aktivitás és stádium alapján csoportosított Hodgkin kóros betegek.....	42
3.2.1	Cörueloplazmin vizsgálatának eredményei..	44
3.2.2	Haptoglobín vizsgálatának eredményei....	50
3.2.3	Transzferrin vizsgálatának eredményei...	58
3.3	Szövettani típus alapján csoportosított Hodgkin kóros betegek.....	63
3.3.1	Cörueloplazmin vizsgálatának eredményei..	63
3.3.2	Haptoglobín vizsgálatának eredményei....	64
3.3.3	Transzferrin vizsgálatának eredményei...	65
3.4	A három akut fázisu reaktáns egyidejű vizsgálatának eredményei.....	66
3.5	A vizsgált fehérje frakciók és egyéb más indexek közötti kapcsolat meghatározása.....	71
3.6	A kórfolyamathoz társuló egyéb megbetegedés és szövődmény befolyása a mért eredményekre.....	72
3.7	A kezelés hatásának mérése a vizsgált paraméterekkel.....	73
3.8	Az indextulajdonságok kívánalmainak a vizsgálata.....	75
4.	EREDMÉNYEK ÉRTÉKELESE	80
4.1	A vizsgálatok értékelésének nehézségei.....	80
4.2	Stádium és klinikai aktivitás alapján az eredmények értékelése.....	81
4.3	A szövettani típus alapján az eredmények értékelése.....	87
4.4	A három akut fázisu reaktáns egyidejű vizsgálatának jelentősége.....	88
4.5	A vizsgált fehérje frakciók és egyéb indexek közötti kapcsolat értékelése.....	89

4.6 A kórfolyamathoz társuló egyéb megbetegedés és szövödmény hatása az értékek alakulására.....90

4.7 A kezelés hatásának mérése a vizsgált paraméterekkel.....92

4.8 Az indextulajdonságok kívánalmainak értékelése.....94

5. ÖSSZEFOGLALÁS.....97

IRODALOMJEGYZÉK

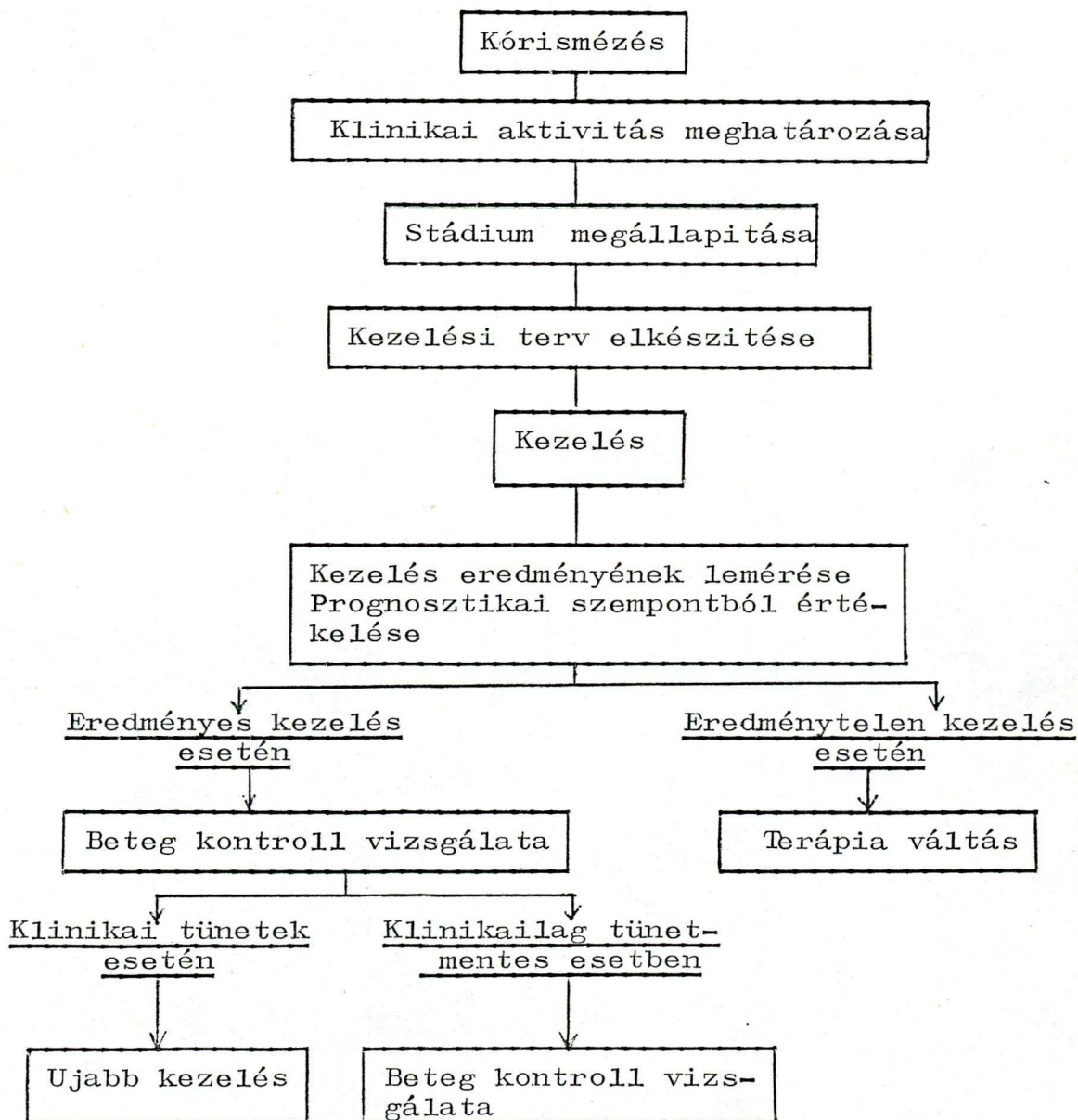
RÖVIDÍTÉSEK

1. BEVEZETÉS

1.1 BIOKÉMIAI PARAMÉTEREK SZEREPE HODGKIN KÓRBAN

A Hodgkin kór napjainkban sugár és citosztatikus kezeléssel nagymértékben befolyásolható betegség.

A klinikusnak a betegellátás során az eredményes kezelés érdekében a következő feladatokat kell megoldania:



A kórisme felállításában a szövettani vizsgálatnak döntő jelentősége van. A szövettani típus a prognózis megítélésében segítséget nyújt. Az aktivitás klinikai jelei alapján a beteg klinikai állapota általában megállapítható, de e jelek sokszor késve mutatkoznak és a progresszió felismerését megnehezítik. A klinikai aktivitás meghatározására objektív laboratóriumi paramétereket már régóta alkalmaznak. Az általánosan alkalmazott vizsgálatok értéke ismert /István, Egyed, 1975/, vannak még kísérleti stádiumban lévő vizsgálati eredmények, melyeknek értékelése kiegészítő vizsgálatokat tesz szükségessé. /Burger, 1975/. A stádiumba sorolás fizikális vizsgálattal, lymphographia, máj-, lép-scintigraphiával, exploratív laparotómiával, Rtg. vizsgálattal, laboratóriumi eljárással lehetséges, de még tökéletesítésre szorul. Elsősorban a beteg rekesz alatti kiterjedésének megállapítása fontos feladat. A kezelés hatásának a lemérése sem könnyű. Az állapot megítélésében szubjektív tényezők is érvényesülnek. A kórlefordulás utólag igazolja vagy cáfolja a vélt remissziót vagy progressziót.

A klinikus objektív, aránylag egyszerű, rutinszerűen végezhető laboratóriumi paraméterektől vár segítséget a stádium, klinikai aktivitás, a kezelés ill. ujrakezelés időpontjának a megállapításához, a kezelés hatásának a megítéléséhez.

Kérdés: mit, mikor mérjünk és ez miben segíti elő a hatékony kezelést ?

A kérdésre már sokan kerestek választ, de olyan paramétert, mely az indextulajdonságok orvosi követelményeinek teljes mértékben megfelel, nem sikerült találni.

Mint ismeretes a Hodgkin kór laboratóriumi kórismézése egyelőre megoldatlan feladat, nem ismerünk olyanfajta "reakciót", amely kizárólag ezen megbetegedésre volna jellemző, még kevésbé olyant, amely ráirányítaná a

klinikus figyelmét a tünetmentes egyén betegségére.
Az utóbbi időkben vizsgált paramétereket /teljességre nem
törekedve/ az 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat

Hodgkin kórban vizsgált paraméterek	
<u>Nyomelemek</u>	
	réz
	vas
	cink
<u>Enzimek</u>	
	ALP /szérum, leukocyta/
	LAP
	γGT
<u>Aminosavak</u>	
	szabad aminosav
	triptofán metabolizmus
<u>Fehérjék</u>	
	fehérje frakciók /α ₂ globulin/
	glikoprotein
	fibrinogén
	immunglobulinok
	cöruoplazmin
	haptoglobin
	transzferrin
<u>Celluláris immunitás vizsgálat</u>	
	makrofag aggregáció
	vérkulturában celluláris immunitás
	vizsgálat

A vizsgált paraméterek nem specifikusak az alapbetegségre, több kevesebb felvilágosítást mégis adnak a kórfolyamat követésére, a remisszió és a relapszus le mérésére, bár tévesen pozitív és negatív eredmények egyaránt előfordulnak.

Jelen munkámban 3 akut fázisu transzportfehérje: a cöruoplazmin /továbbiakban Cp/, a haptoglobin /továbbiakban Hp/ és a transzferrin /továbbiakban Tf/ meghatározások eredményeit értékeltem. Ezen paramétereket külön-külön, kis beteganyagon, egy-egy szempont alapján értékelve

már vizsgálataim kezdetéig is tanulmányozták /Iványi és mtsai, 1961, Jayle és Marotti, 1962, Sábel és Eckhardt, 1963, Pagliardi és Cravarrio, 1963, Tura és mtsai, 1963, Malpas és Fairley, 1964. Pisi és mtsai, 1968./ napjainkban is az érdeklődés előterében áll /Beamish és mtsai, 1972, Norman és Hughes, 1972/.

A Cp és a Hp, valamint a Cp és a Tf egyidejű meghatározásával 1-1 szerző foglalkozott csak / Vasygova, Lorie 1974, Foster, 1977/. Korszerű kombinált kemoterápiával kezelt viszonylag nagyszámu hazai beteganyag követésére - a vizsgált paraméterekkel - irodalmi adatot nem találtam.

Ugy vélem minden olyan adat, amely megerősíti, megcáfolja vagy új eredményekkel gazdagítja az eddigi megfigyelések eredményeit, a Hodgkin kór eredményesebb gyógykezelését teszi lehetővé.

1.2 SAJÁT VIZSGÁLATOK CÉLJA

Vizsgálataimmal választ kívántam kapni a következő kérdésekre:

- 1/ A vizsgált akut fázisu fehérjék:
 - a/ milyen értéket adnak Hodgkin kórban a klinikai aktivitás és stádium besorolás alapján ?
 - b/ a betegség kiterjedésének a le mérésére szolgáltatnak-e adatot ?
 - c/ a klinikai állapot változását követik-e ?
- 2/ A szövettani típus befolyásolja-e az eredményeket ?
- 3/ Van-e értelme több akut fázisu reaktáns egyidejű vizsgálatának ?
- 4/ Az egyes fehérje frakciók és egyéb más aktivitási indexek között található-e összefüggés ?
- 5/ A kórfolyamathoz társuló egyéb megbetegedés mennyire befolyásolja az eredményeket ?

- 6/ A kemoterápia mérésére alkalmas-e valamelyik paraméterként ? Eredményes kezelés hatására nagyobbfoku-e a változás, mint kezelés ellenére progrediáló folyamatokban ?
- 7/ A vizsgált paraméterek mennyire felelnek meg az indextulajdonságok követelményeinek ?

1.3 A VIZSGÁLT BIOKÉMIAI PARAMÉTEREK JELLEMZÉSE

1.3.1 SZÉRUM-FEHÉRJÉKRŐL ÁLTALÁBAN

Az emberi vérszérum fiziológiásan 7-8 g % fehérjét tartalmaz, mely szerkezet és funkció tekintetében egymástól eltérő vagy kevésbé jól definiálható fehérje komponensek sokaságából áll. Különféle biokémiai és immunkémiai módszerekkel más és más szempontok alapján vizsgálhatók, összetevőikre bonthatók. Az alkalmazott eljárásoktól függően /papir-, agar-, agaróz-, poliakril-, amidgél-, immun-elektroforézis, Sephadex gélszűrés stb./, több kevesebb komponens különíthető el. Az egyes fehérjék külön-külön is meghatározhatók /radiálimmundiffúzió, elektroimmun-diffúzió és egyéb biokémiai módszerek segítségével/.

Az ismertebb szérum-fehérje frakciókat a 2. táblázat tartalmazza.

Szérum fehérje-frakciók

2. táblázat

Elnevezés	Elektroforetikus mobilitás alapján
prealbumin	
albumin	albumin
savanyú α_1 -glikoprotein	α_1 -globulin
α_1 -lipoprotein	
α_1 -antitripszin	
α_1 -antikimotripszin	
α_1^x -glikoprotein	

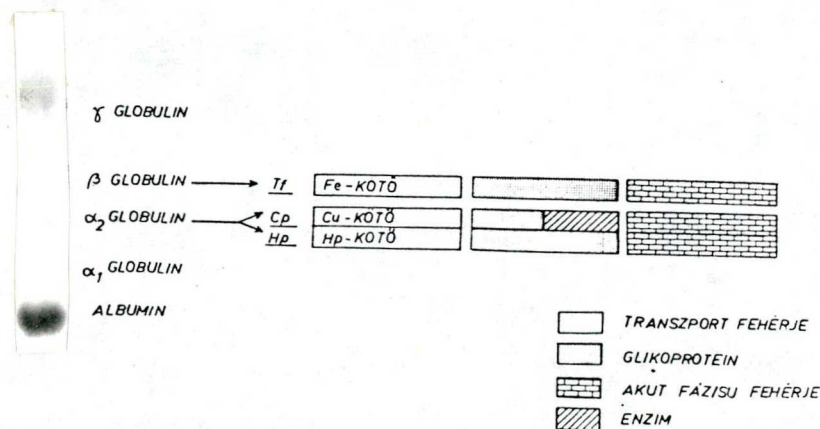
2. táblázat folyt.

Elnevezés	Elektroforetikus mobilitás alapján
cöruroplazmin	α_2 -globulin
α_2 -makroglobulin	
haptoglobim	
β -lipoprotein	β globulin
transzferrin	
β_1 -C-globulin	
γ -G-globulin IgG	γ globulin
γ -A-globulin IgA	
γ -M-globulin IgM	

A plazma-/ill. a szérum/ fehérjék szerepe Bálint /1972/ szerint az alábbiakban foglalható össze:

- 1/ a folyadék megoszlás szabályozása a plazma /ill. szérum/ és az intersticiium között
- 2/ vehiculum funkció
- 3/ az általános fehérje forgalomban való részvétel.

A vizsgált fehérje frakciók közös jellemzőit az 1. ábrán foglaltam össze.



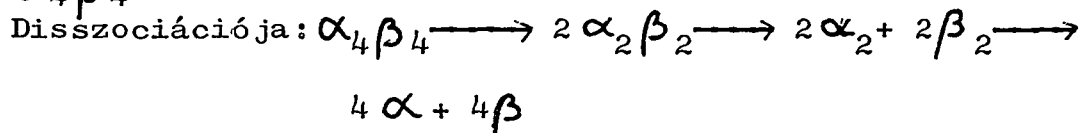
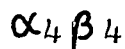
1. ábra

A vizsgált fehérje frakciók
közös jellemzői

A rezet kötő Cp, a hemoglobint kötő Hp és a vasat kötő Tf specifikus funkciót tölt be, életfontosságú anyagok szállítását végzik, transzportfehérjék. Mindhárom szénhidrát tartalmu, un. glikoprotein. Akut fázisú fehérjék, melyek kóros állapotban gyors és kifejezett változást mutatnak, így fázis változás követésére alkalmasak. A Cp, Hp pozitív /aktiv szakban emelkedik/, a Tf negatív akut fázisú reaktáns /aktiv szakban csökkent értéket mutat/. Végül megemlítem, mindhárom genetikusan meghatározott fehérjét polimorfizmus jellemzi.

1.3.2 CÖRULOPLAZMIN

Holmber és Laurell /1948/ izolálta először emberi és béka plazmából a réztartalmu α_2 fehérje frakciót, mely kék színű glikoprotein. A Cp oktamér molekulaformája:



/Poillon, Bearn, 1966/

In vitro oxidáz enzim-aktivitást mutat. Sok szerves vegyületet oxidálni képes /aromás fenolokat, aszkorbinsavat, diaminokat /Holmberg, Laurell, 1951/. Antigenitás szempontjából komplex, ellene 3-4 antitest képződik.

Legfontosabb jellemzői:

Molekulasúly	150 000 - 160 000
Szedimentációs állandó	7,1
Elektroforetikus mobilitás	4,6 / α_2 /
Összfehérje	0,03 %-a
Szénhidrát tartalom	8,0 %
Cu tartalom	0,32 - 0,45 %
Biológiai felezési idő	8 - 10 nap

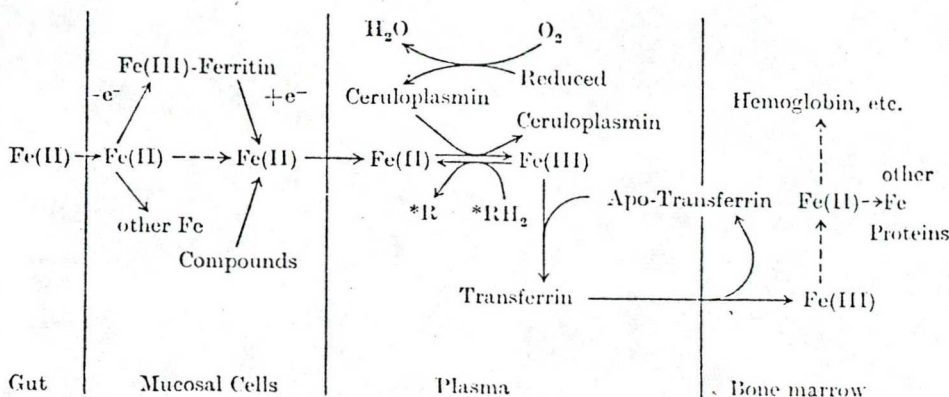
A Cp a máj mikroszómáiban képződik /Sternlieb és mtsai, 1962/. A fehérje szintézis során a Cu a molekulaába beépül és metabolizálásig szilárdan kötődik hozzá.

A köldökvér Cp szintje a felnőttek szérumszintjének 1/3-a. Ujszülöttek Cp szintje is alacsony /O'Reilly, Lonein, 1967/, az első életév végén a különbség eltűnik. A szérumszép érték a szerzők többsége szerint 30 mg % körüli érték /Mondorf és mtsai, 1971/, bár módszerektől függően változik. A napszaki ingadozástól eltekintve állandó értéket mutat. Normál vizeletben nincs jelen kimutatható mennyiségben.

Legfontosabb feladata: a Cu szállítása és a kétvegyértékű vas három vegyértékűvé oxidálása /Frieden, 1968/.

A Cp a réz anyagcserében fontos szerepet játszik. A szervezet réztartalmának 3 %-a, a szérumszép 95 %-a Cp-hez kötődik /a többi réz albuminhoz és aminosavakhoz, ez utóbbi a gyors réz transzportot bonyolítja a plazma és szövetek között/. Molekulánként 8 atom rézet köt meg / 2Cu^{2+} és 2Cu^{1+} -ot/. Réztartalma dialízissal nem távolítható el.

A másik szerepe a kétvegyértékű vas három vegyértékűvé oxidálása. Ez az oxidálás a Cp egy lehetséges funkciója /szérumszép ferrooxidásként hat/ /Osaki és mtsai, 1966/. Frieden szerint /1968/ a Cp egy lehetséges szerepe a vasanyagcserében a következő: /2. ábra/



* RH_2 : Ascorbate, R: Dehydroascorbate. [Osaki, Johnson and Frieden.]

Abb. 1. Die mögliche Rolle des Ceruloplasmins im Eisenstoffwechsel

2. ábra

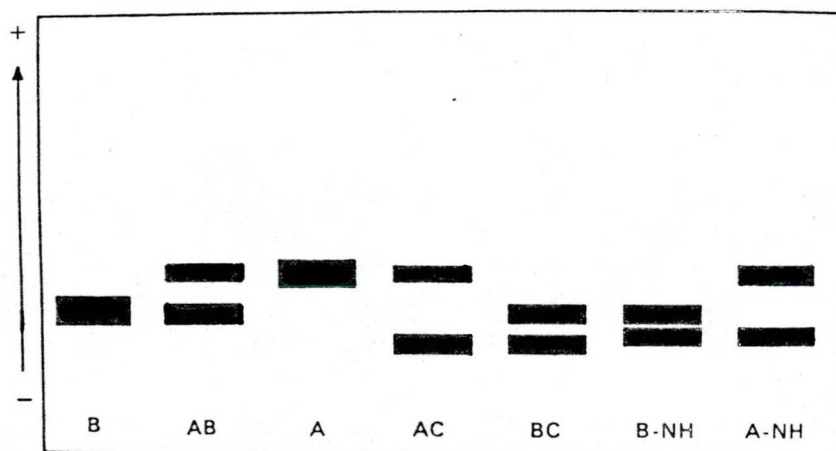
A Cp szerepe a vasanyagcserében

Heterogenitását többen tanulmányozták. Hidroxiapatit oszlopkromatografálással 2 oxidált frakciót /Broman, 1958/, kromatográfiát követő elektroforézissel 4 frakciót izoláltak /Morell, Scheinberg, 1960/. Ezen frakciók réztartalma-
ak, színintenzitással és enzimaktivitással rendelkeznek, vándorlási sebességük különböző. Richterich és mtsai 1960/ egy fő $Cp = C - C$ és egy $Cp - D = C - D$ részt különítették el.

A Cp genetikusan meghatározott heterigenitással bír. 4 ill. 5 allélja van Shreffler és mtsai /1967/ szerint. Az allélek a következők: Cp^A , Cp^{Bpt} , Cp^B , Cp^{NH} , Cp^C .

Shokeir /1968/ a Cp^{TH} -t fedezte fel, mely hasonló stabilitásban a Cp^A -hoz, de nem azonos vele. A Cp^B a legáltalánosabban előforduló variáns. A négereknél a Cp^A 0,04-0,15 % gyakoriságu.

A 7 lehetséges fenotípust Shreffler és mtsai /1967/ és Shokeir és mtsai /1967/ szerint a 3. ábra tartalmazza.



3. ábra

A Cp fenotípusai

A Cp^C és Cp^{NH} csak Cp^B és Cp^A -val fordul elő.

A Cp szintet befolyásoló különböző tényezőket a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat

A Cp szintet befolyásoló tényezők

CSÖKKENTŐ

<u>Élettani</u>	<u>Kórélettani</u>	<u>Egyéb tényezők</u>
- újszülöttkor	- Wilson kór - Nephrotikus syndroma - Hepatitis /súlyos/ - Májcirrrosis /súlyos/ - Sprue - Kwashiorkor	

NÖVELŐ

<u>Élettani</u>	<u>Kórélettani</u>	<u>Egyéb tényező</u>
- terhesség	- hypothyreosis - idült gyulladásos betegség - veleszületett epeut-elzáródás - szivinfarctus akut szakasza - rosszindulatú daganatos betegségek - Hodgkin kór - Hepatitis - Májcirrrosis	- fogamzásgátlók - ösztrogén

A Cu mentes Cp a apocöruoplazmin

1.3.3 HAPTOGLOBIN

1938-ban Polonovski és Jayle felfedeztek egy α_2 globulinhoz tartozó glikoproteint, melynek Hb-al való erős kötődése miatt haptoglobin nevet adtak /haptein görög szó= tapadni, kötődni/. Tőlük függetlenül 1955-ben Smithies keményítőgélelektroforézissel Hb-t megkötő fehérje frakciót talált, melynek 3 állandó változata van.

A Hp legfőbb jellemzői:

Molekulasúly ^x	82 000 - 110 000
Szedimentációs állandó	Hp 1-1: 4,4, Hp 2-2: 7,5, Hp 2-1: 4,3, 6,5

Elektroforetikus mobilitás	4,5
Összfehérje	1,3 %-a
Szénhidrát tartalom	17 - 21 %
Biológiai felezési idő	3,5 - 4,5 nap

^xmolekulasúly a különböző módszerektől függően változik. Analitikaival 84 500, ultracentrifugával 82 000, fénydiff-rakcióval 110 000.

A pronázzal emésztett Hp glikopeptidekre hasad. Az egyes glikopeptidek 5-6 M hexózt /galaktóz, mannóz/, 3-4 M N-acetil-glukózamint, 0,3 M N-acetil-neuraminsavat és kevés fukózt tartalmaznak /Gerbech és mtsai, 1967/

Kémiai összetétele: 83 % polipeptid, 11,3 % glikopeptid, 5,7 % hexózamin. Nem tartalmaz lipoidot, foszfortartalmu csoportokat és nem azonos a Winzler féle módszerrel meghatározott glikoproteinekkel /Jayle, Boussier, 1955/.

0,5 M triklórecetsav, 70 %-os etilalkohol, 5 %-os foszforwolfrámsav kicsapja. 50-60 %-os telítettségi ammoniumszulfát a Hp 1-1 típust, 40-51 %-os pedig a másik két típust lecsapja.

A Hp nehéz és könnyű láncokból áll, így szerkezete az immunoglobulinokkal mutat rokonságot.

Állatkísérletek megfigyelései alapján /Williams és mtsai, 1963, Alper és mtsai, 1965, Peters, Alper, 1966/ a Hp szintézis a májban indul meg.

A Hp a vasanyagcserében játszik szerepet. A szabadá vált Hb-t egy nehezen disszociálódó, nagy molekulásúlyú Hp-Hb komplexben /Ms: 310 000/ megőrzi és így a Fe^{2+} ionokat a szervezet számára a kiválasztástól megmenti /Laurell, 1959/.

A Hp a Hb globin részével lép kötésbe, a kötés ekvimolárisan jön létre. A monomer Hp egy, a dimer két Hb-t köt meg. A Hp-Hb komplex molekulásúlya 155 000, 168 000, ill. 165 000 - módszerektől függően. A kötés természete nem tisztázott. Elektrosztatikus és Van der Waals erők

erők szerepet játszhatnak létrejötténél /Nyman, 1959/. Kovalens kötés nem léphet fel /Bunn, 1967/. A Hp-Hb komplex peroxidáz aktivitásu, pH optimuma 4,2 - 4,4. Aktivitása hem csoporttól függ. Néhány tulajdonsága a Hb-nak megváltozik a komplex képződése folyamán. A komplex oxigén aktivitása sokkal magasabb mint a Hb-é.

A Hp-Hb komplexben a Hb α lánc van kötve a Hb β láncához. A Hp kötődése a Hb-hoz az antigén- antitest reakciójához hasonló módon játszódik le, a Hp-Hb komplex keletkezésében a komplement szerepét elvetik.

A hőkezelés a Hp molekula komplexképző tulajdonságát módosítja, a komplex peroxidáz aktivitását befolyásolja /Hevér, Leidal, 1974/.

A Hp a Hb minden formájával képes kötésbe lépni, de nem kötődik hematinnal és mioglobinnal /Nyman, 1960./ Az egyéb fehérjék Hb kötő képessége jelentősen csekélyebb mértékű, mint a Hp-é, kötőkapacitásuk is sokszorosan kisebb.

A Hp genetikusan meghatározott szérum csoport /Smithies és Walker, 1956/. Három állandó változata, fenotípusa van. A frakciók öröklődését két nemtől függetlenül autoszomális allél a Hp^1 és a Hp^2 határozza meg /Conell és mtsai, 1962/. A Hp^1 gén monomer két altípusra választható szét: Hp^{1F} és Hp^{1S} -re /Conell és mtsai, 1962/. Az α lánc 83 aminosavból épül fel, molekulasúlyuk 8 900. Az egyes gének által determinált Hp molekulák könnyű láncában felismerhető különbség az, hogy az α^{1F} lánc lizint tartalmaz azon a helyen, ahol az α^{1S} láncban glutamin van az 54-es helyzetben. /Black, Dixon, 1968/. Ez elektroforitikus mobilitásukban eredményez eltérést. Jelöléseikben az F gyorsan = fast, az S lassan = slow-t jelent. A β lánc minden típusban azonos. A Hp^2 gén polimer molekulák termelését határozza meg. Megjelenése új evolúciós fejlődés eredménye, parciális génkettőződés következménye. A $hp^2\alpha$ polipeptid-láncot tartalmaz, molekulasúlya 16 000, 142 aminosavból áll /Black, Dixon, 1968/.

A 3 fő Hp fenotípus: a Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2, ill. az al-típusok figyelembevételével 6 fenotípus van: Hp 1F-1F, Hp 1S-1S, Hp 1F-1S, Hp 2-1S, Hp 2-1F, Hp 2-2 /4. ábra/. A fenotípus kialakításában mindig 2 allél vesz részt. A Hp 1-1 és a Hp 2-2 homozigóta, a Hp 2-1 heterozigóta. Az emberek zöme a Hp 2-1 szérum tulajdonsággal rendelkezik, nem sokkal kevesebb a Hp 2-2 típusu. A Hp 1-1 jóval ritkább előfordulása. A három fenotípusnak megfelelő genotípus: a Hp^1/Hp^1 , a Hp^2/Hp^2 és a Hp^2/Hp^1 .

A fenotípus gyakoriság számítása:

$$\frac{\text{Vizsgált típus esetszáma}}{\text{Összes esetek száma}}$$

A Hp^1 és Hp^2 gyakoriság /melyet h-, ill. p-vel jelölünk/ számítása Wiener és Vaisberg képlete /1954/ alapján:

$$h = \text{Hp 1-1 típus gyak.} + \frac{\text{Hp 2-1 típus gyak.}}{2}$$

$$p = \text{Hp 2-2 típus gyak.} + \frac{\text{Hp 2-1 típus gyak.}}{2}$$

A várható fenotípus gyakoriság:

$$\begin{array}{ll} \text{Hp 1-1 esetén} & h^2 \\ \text{Hp 2-1 esetén} & 2 \times hp \\ \text{Hp 2-2 esetén} & p^2 \end{array}$$

A talált és várt értékek közötti különbség χ^2 próba segítségével értékelhető.

Hp 1-1		1S-1S	
		1S-1F	
		1F-1F	
Hp 2-1		2-1S	
		2-1F	
Hp 2-2		2-2	

4. ábra

A Hp fenotípusok és altípusok

A Hp geno- és fenotípusok magyarországi megoszlását irodalmi adatok alapján a 4. táblázat tartalmazza.

Hp geno és fenotípus megoszlás

4. táblázat

/%-ban/

Irodalom	Dátum	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2	Hp ¹	Hp ²
Budvári	1961	12,83	43,67	43,5	0,347	0,653
Rex-Kiss, Szabó	1971	13,35	46,0	40,65	0,363	0,636

Az irodalomban ismertett eltérő Hp típusok inkább kvantitativ módosulások, mint újabb genetikai változások következményei. Ilyenek: Hp 2-1 modified, Hp 2-1 Blumberg, Hp 2-1 Giblett féle Johnson típus, Hp 2-1 Galatius-Jensen féle stb. A kvalitatív eltérés igen ritka.

A haptoglobin szintet különböző tényezők befolyásolják /5. táblázat/.

5. táblázat

A Hp szintet befolyásoló tényezők

CSÖKKENTŐ

Élettani

Kórélettani

Egyéb tényezők

- májkárosodás
- splenomegália
- vörösvérsejtszéteséssel járó anaemia
- Rtg besugárzás
- ösztrogének
- transzfúzió

NÖVELŐ

Élettani

Kórélettani

Egyéb tényezők

- gyulladásos állapotok
- fertőző betegségek
- szövetszétesés
- gemnyedés
- szövet proliferációs jelenségek
- szívinfartus
- adaptációs syndroma I. fázisa
- mellékvesekéreg hyperfunktíós állapota
- reumás megbetegedés
- rosszindulatu megbetegedés
- tuberculosis
- nephroticus syndroma
- toxemia
- ACTH
- androgének

AHAPTOGLOBINEMIA

Élettani

Kórélettani

- 1-2 hónapos csecsemő afrikai néger
- vörösvérsejtszéteséssel járó anaemia
- malária

1.3.4 TRANSZFERRIN

Barkan 1927-ben felfedezte, hogy a plazma-vas fehérjékhez kötve kering a vérben. Starkenstein, Harvalik /1933/ megállapították, hogy a vaskötő fehérje a globulinok sorába tartozik, majd Vahlquits /1941/ elektroforézissel, mint β frakciót identifikaálta, Laurell /1947/ transzferrinnek nevezte el.

Előzetesen használt nevei: β fémkötő globulin, vaskötő fehérje, sziderofilin. Izolálása csak 1949-ben sikerült Surgenor és mtsai/, kristályos állapotban Koehlin /1952/ állította elő. Azóta számos eljárást dolgoztak ki preparálására. Például a Cohn IV-7 frakcióból rivanolos kicsapással előállítható, majd a globulin alkoholos kicsapással eltávolítható és a Tf DEAE cellulóz oszlopon kromatografálással meghatározható /Kistler és mtsai, 1960/.

A transzferrin legfőbb jellemzői:

Molekulasúly ^x	76 000 - 90 000
Szedimentációs állandó	5,3 - 6,1
Elektroforetikus mobilitás	2,8 - 3,1 u
Diffúziós koefficiens	6,2
Szénhidrát tartalom	5,3 %
Fe tartalom	0,004 %
Biológiai felezési idő	7 - 10 nap

^x molekulasúly az alkalmazott módszerektől függően különböző. Szedimentációs módszerrel 76 200, gélszűrőssel 78 000, SDS migrációs technikával 81 000 /Palmour, 1971/.

8 M mannózt, 8 M N-acetyl-glukóزامint, 4 M galaktózt és 4 M szialinsavat tartalmaz. Feltételezhetően két szénhidrátlánc található a molekulában /Jamieson, 1964/. Legnagyobb mennyiségben az aminosavak közül aszparaginsavat és glutaminsavat tartalmaz. A fehérje és szénhidrátlánc között egy aszparagin oldallánc biztosítja a kötést /Palmour, Sutton, 1971/.

A Tf antigén tulajdonságu, specifikus antiszérummal kimutatható. Tripszinnel és kimotripszinnel kezelve két különböző tulajdonságu komponensre bontható.

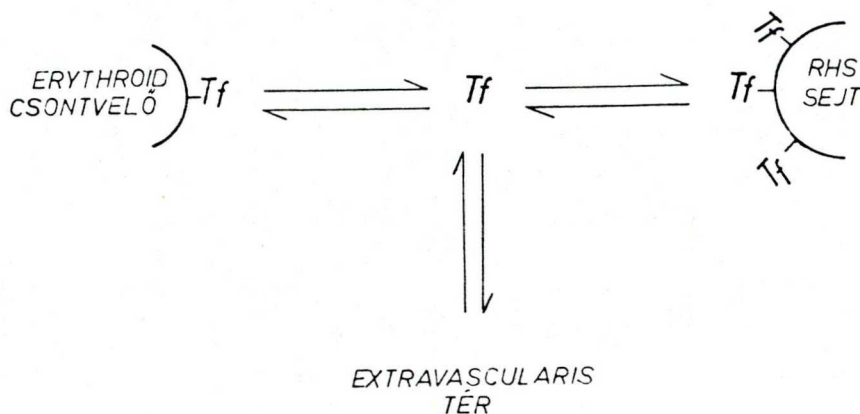
Laurell /1947/ és Schade, Caroline /1946/ tisztázták fiziológiai szerepét, klinikai jelentőségét.

A Tf a májban szintetizálódik /Dancis és mtsai, 1957, Morgan, Peters, 1971 /

Az emberi főtuszban a fejlődés korai szakában a Tf kimutatható /Scheidegger és mtsai, 1956/. Az újszülött Tf szintje alacsonyabb, mint az anyáé /Hagberg, 1953/. A Tf szint és a vaskötő kapacitás a születést követő első 24 órában hirtelen és nagymértékben csökken. Oka: az anya szervezetéből származó vas utánpótlás megszűnésével a Fe szervezeten belüli megoszlása megváltozik, a Tf jelentős része átmenetileg az erythroblastok felszínéhez kötődik, majd ezt követően lassan emelkedni kezd. Csecsemőkorban koncentrációja fokozatosan tovább nő, a plazma vaskötő kapacitása ilyenkor nagyobb mint a felnőtt plazmáé. A férfiak és nők Tf koncentrációjában nem észlelhető lényeges különbség. Viszonylag állandó értéket ad menstruációs cikluson belül is. Rend szerint 40 életévtől kezdve az átlagérték csökkenő tendenciát mutat. Terhességben a Tf szint nő és a szülés előtt valamennyire csökken. A plazma vaskötő kapacitása szintén nő, a nyolcadik hónapban eléri az $500 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ -t.

A Tf összmenyisége megoszlik az intravasculáris és extravasculáris tér között /5. ábra/.

Megközelítőleg azonos mennyiségben van a két térben. A Tf részben a plazma és az extravasculáris tér között cserélődik ki. Az extravasculáris Tf egyrésze a szöveti anyagcseré során átmenetileg a sejtek felszínéhez kötődik. Kisebb része az erythroid prékurzorok membráján, nagyobb része az RHS sejtjeinek a felszínén kötődik meg, különösen vasraktárak növekedése idején.



5. ábra

Tf megoszlása az intra és extravasculáris tér között /Bernát, 1973 /

A Tf legfőbb feladata a Fe transzport. A vas a vérben szérumban Tf-hez kötődik, mely a vasat szállítja a szövetekhez /csontvelő, reticulohistiocytarendszer/, ahol azt a sejtek szelektíven inkorporálják.

A transzport vas mennyisége: 0,03 g, a szervezet vastartalmának 0,08 %-a /70 kg-os emberre vonatkoztatva/. Az emberi szervezet vastartalma vegyületei közül a legkisebb mennyiségben van jelen /0,1 % vasat tartalmaz fehérjéhez kötve/.

Minden Tf molekula két ferrivasat Fe^{3+} /Laurell, Ingelman, 1947/ és két karbonátiont /Surgenor és mtsai, 1949/ képes megkötni, miközben 3 proton szabadul fel /Aasa és mtsai, 1963/. Az ionos kötés természete nem eléggé tisztázott. A vas-Tf kötés egy rendkívül erős kelátképződés eredménye /Schade és mtsai, 1949/.

A vasmentes Tf oldata szintelen, a komplexé piros. Abszorpciós maximuma 470 nm-nél van, 520 nm-en mérve az interferencia kisebb. A komplex pH függő. In vitro a vas kötődése pH = 7,2 - 10 között teljes /Schade és mtsai, 1954/.

Mérhető disszociáció indul meg pH = 6,5-ön. A Fe^{3+} egészen szabadabbá válik pH = 5-ön /Surgenor, 1949/. A reakció reverzibilis. A komplex stabilitási állandója 10^{26} - 10^{30} /Saltman, Charley, 1960/. Hővel és enzimekkel szemben

ellenállóbb mint a Tf.

A Fe-Tf közötti kapcsolat létrejöttében három tirozin és két hisztidin oldallánc vesz részt, /Aasa és mtsai, 1963/. A vérben vegyesen keringenek egy és két vasat nem szállító molekulák /Fletcher, 1969/. Ha a Tf telítettsége nagyfokú, úgy a két vasat tartalmazó Tf molekulák száma nagy és az egy vasat szállító molekulák száma csekély, szabad Tf molekula egyáltalán nincs jelen. Kisfokú telítettség esetén a Tf molekulák nagyrésze nem tartalmaz vasat és így az egy és két vasatomot szállító molekulák száma csekély /Fletcher, 1970/. Valószínűleg nemcsak a vasmentes és vassal telített, de az egy és két vasatomot hordozó Tf molekulák konformációja sem azonos /Fletcher, 1969/. A Tf fémkötő tulajdonságában a tirozinnak lényeges szerepe van /Komatsu, Feeney, 1967/. A különböző telítettségű Tf molekulák szétválaszthatók egymástól /Aisen és mtsai, 1966/. In vitro a Tf nem szelektíven vaskötő, képes más fémiont /Co, Cu, Mn, Zn stb/ is megkötni. A fémkötő oldal azonban ezen ionok számára nem ugyanaz, mint a vas számára /Jones, Perkins, 1965/.

A Tf feladata mindenekelőtt az érésben lévő vörösvérsejtekben a hemoglobin molekula felépítéséhez a vas szállítása. Igazi szállító protein. Felveszi és leadja a vasat anélkül, hogy a vasleadás során kimutatható mértékben felhasználódnék /Laurell, 1952, Paoletti, 1957/. A Tf szelektíven veszi át a vasat a reticulohistiocita rendszer és a bélnyálkahártya sejtjeitől, szelektíven adja le a vörösvérsejt prékurzoroknak /placenta sejtjeinek/. Az erythroblastok a Tf-ről kevesebb vasat vesznek le, mint amennyi a Tf forgalom alapján várható volna /Jandl, Katz, 1963/ és a fehérje molekulák egyrésze anélkül hagyja el az erythroblastok felszínét, hogy a magával hozott vasat leadta volna. Fletcher, Huehns /1968/ úgy véli, hogy ezek olyan Tf molekulák, amelyek csak egy vassal rendelkeznek. A vasfelvétel üteme a két vasat szállító molekuláknál tízszer gyorsabb, mint az egy vasatomot szállítóknál. A

vasat csak az erythroblastok veszik át, amelyekben aktiv hemoglobin szintézis folyik /Morgan, 1964/. A vasat tartalmazó Tf molekulák kiszorítják a vasmentes molekulákat a sejt felszínéről /Jandl és mtsai, 1959/. Átmenetileg a Tf is megkötődik a membrán felszínén /Jandl, 1960/, de onnan gyorsan ismét felszabadul és folytatja transzport funkcióját. A vas transzport egyirányu lefolyását biztosító kémiai mechanizmust nem ismerik. Vasegyensúlyban levő szervezetekben a hemoglobin lebontás kapcsán felszabaduló vas a RES-ben ferritin formában raktározódik. A csontvelő elsősorban saját ferritin készlete terhére építi fel a hemoglobin molekulát, majd vas tartalma a plazma vas terhére kiegészül. A plazma vasat a többi vasraktár a lép, máj ferritin készlete pótolja. Fiziológias állapotban a rendszer a bél felől csak minimális vas mennyiséggel egészül ki. Vashiányos állapotokban a bélnyálkahártya ferritinéből vas kerül a plazmába, a visszamaradó apoferritin aminosavakra bomlik.

Fletcher /1970/ feltevése szerint a vasraktárak telítettségi állapota befolyással van a különböző telítettségű Tf molekulák arányának az alakulására. A telített és félig telített Tf molekulák aránya az a hirvivő, amely a bélnyálkahártyát a raktárszervek állapotáról és a csontvelő erythropoetikus aktivitásáról értesíti.

Az éretlen vörösvérsejtek között vetélkedés folyik a vasért. Az erythroblastok akkor vesznek fel legkönnyebben vasat, amikor a Tf szaturációja 30-60 % között van /Jandl és mtsai, 1959/. Ilyen körülmények között a többi szövet nem halmozza fel, ha a telítettség 60 %-osnál nagyobb, úgy a vasat az RHS sejtei, valamint más szövetek is könnyen inkorporálják.

Schade, Caroline, /1946/, Schade /1961/ irták le a Tf bakteriosztatikus hatását. A Tf in vivo és in vitro megköti a baktériumok fejlődéséhez szükséges vasat. Szabad vas jelenléte elősegíti a fertőzés kialakulását.

Keményítőgélelektroforézissel több Tf variáns különíthető el /Smithies, 1959/. E típus-változatok örökletes jellegűek. Vasszállító-kapacitás és vasleadóképesség szempontjából azonosan viselkednek /Turnbull, Giblett, 1961/, csak genetikai szempontból van jelentőségük. Három autoszomális Tf allél van: a Tf^B , a Tf^D és a Tf^C . Ezeknek megfelelő Tf és TfB, a TfC és a TfD. A TfD migrációja a legkisebb, ezt követi a TfC és a leggyorsabb a TfB.

A legtöbb ember plazmájában a TfC található meg. Ezek a személyek homozigóták. Egy ^{es} homozigóták: a TfD_1 , TfD_{Chi} , TfB_2 , TfB_1 , TfB_{lac} . A 28 előforduló típusból 21 heterozigóta típusban a Tf variánst a TfC kíséri. Ritkán előforduló kettős heterozigóták: a TfB_2D_1 és a $TfB_{1-2}B_2$. Néhány népcsoportnál egyes típusok egyáltalán nem fordulnak elő /6. ábra/.

		$B_{Lae}C$
		B_{Lae}
		B_0C
		$B_{0.1}C$
		$B_{0.1}$
		$B_{Atalanti}C$
		B_1C
		B_1
		B_1B_2
		B_1D_1
		$B_{1-2}C$
		$B_{1-2}B_2$
		B_2C
		B_2
		B_2D_1
		B_3C
		C
CD Adelaide		
CD ₀		
CD Wigan		
CD _{0.1}		
CD Montreal		
CD _{Chi}		
D _{Chi}		
CD ₁		
D ₁		
CD ₂		
CD ₃		

6. ábra

A Tf fenotípusai

A Tf szintet befolyásoló tényezőket a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat

A szérumban Tf szintet befolyásoló tényezők

CSÖKKENT Tf SZINT

<u>Élettani</u>	<u>Kórélettani</u>	<u>Egyéb tényezők</u>
- újszülött kor	- Fertőzés - Égés - Addison, Biermer kór - Haemolitikus anaemia - Gyulladásos megbetegedés - Fokozott fehérje vesztetés /nephrosis/ - Plazma fehérjék szintézis zavara /idült májbetegség/ - Rosszindulatu dagados megbetegedések - Haemopoetikus szövetek rosszindulatu megbetegedése	- Aszparagináz - Dextran - Tesztoszteron - Proteinuria

EMELKEDETT Tf SZINT

<u>Élettani</u>	<u>Kórélettani</u>	<u>Egyéb tényezők</u>
- Terhesség - Napszaki ingadozás - Testmozgás	- Vashiányos anaemia - Hyposiderosis - Fe felszívódás elégtelensége	- Ösztrogének /Mestranol/ - Fogamzásgátlók - Fizikai megterhelés

ATRANSZFERRINÉMIA

- Genetikusan determinált állapot.

2. A VIZSGÁLT BETEGANYAG ÉS AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

2.1 A VIZSGÁLT BETEGANYAG

A vizsgálatokat 1969. január 1-től 1976. december 31-ig Intézetünk belosztályára felvett vagy itt ambulanter kezelt, valamint lymphográphiás vizsgálat elvégzése céljából az Endoszkóp laboratóriumba küldött Hodgkin kóros betegeken végeztem. A feldolgozásnál figyelembe vett adatokat az 1. melléklet tartalmazza.

A diagnózis felállítása szövettani vizsgálaton alapult, a stádium szerinti besorolásban a fizikális leletre, lymphográphiás képre és az általános laboratóriumi vizsgálatokra támaszkodtunk. A stádium beosztást az Ann-Arbori konferencia /1971/ elvei szerint végeztük.

- I. stádium: Egyetlen nyirokcsomó érintettsége vagy egyetlen extralymphaticus szerv megbetegedése.
- II. stádium: Kettő vagy több lymphaticus régió megbetegedése a diaphragma azonos oldalán vagy lokalizált megbetegedése extralymphaticus szervnek vagy helynek és egy vagy több lymphaticus régiónak a diaphragma azonos oldalán.
- III. stádium: Nyirokcsomó régiók megbetegedése a diaphragma mindkét oldalán, melyekhez lokalizált szervi vagy helyi megbetegedés is társul vagy lép betegszik meg, vagy mindhárom eshetőség együtt fordul elő.
- IV. stádium: Egy vagy több extralymphaticus szervnek vagy szövetnek diffúz vagy disszeminált megbetegedése, hozzátársuló nyirokcsomó megnagyobbodással vagy anélkül.

Kiegészítő jelzések: ,A' jelzés, ha hiányoznak

,B' jelzés, ha jelen vannak a következő tünetek:

A feldolgozásnál figyelembe vett betegekre vonatkozó
adatok

KOR

NEM

KÓRELŐZMÉNY

KISÉRŐ BETEGSÉGEK

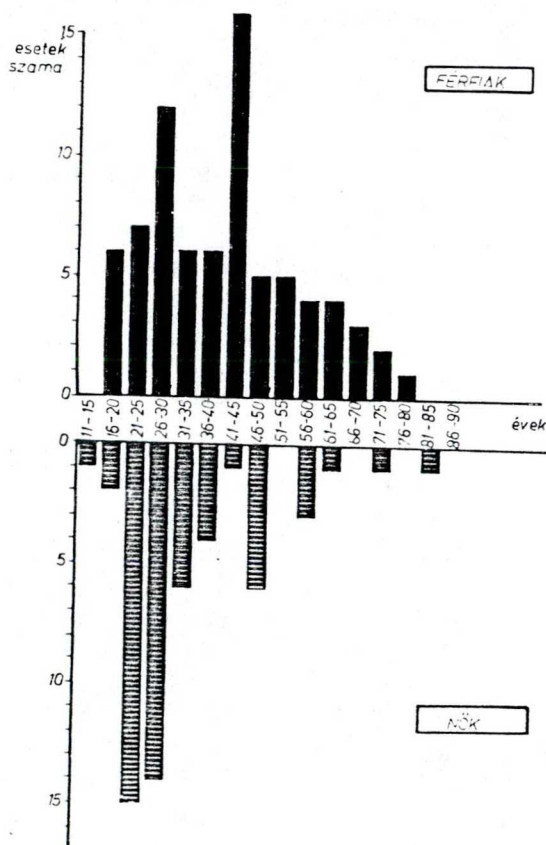
A SZERVEZET AKTUÁLIS ÁLLAPOTA

<u>KLINIKAI TÜNETEK</u>		<u>FIZIKÁLIS ÁLLAPOT</u>	<u>VIZSGÁLATI ADATOK</u>	
Általános tünetek	Fajlagos	- nyirokcsomók	LABOR	LYMPHOGRÁPHIA
- fogyás	- szervi fájdalom	- lép	- süllyedés	SZÖVETTANI
- étvágytalanság		- máj	- vérkép	VIZSGÁLAT
- rossz közérzet			- májfunkciós vizsgálat	RTG.
- láz			- csontvelő vizsgálat	
- izzadás				
- éjszakai viszketés				

1. a testsúly 10 %-át meghaladó /méretü/ súlycsökkenés,
2. nem tisztázott eredetü, 38°C -ot meghaladó láz,
3. éjszakai izzadás.

2.1.1 A BETEGANYAG CSOPORTOSÍTÁSA NEM, KOR, SZÖVET- TANI TIPUS ALAPJÁN

132 Hodgkin kóros beteg /77 férfi és 55 nő/ nem és kor szerinti megoszlását a 7. ábra szemlélteti.



7. ábra

Hodgkin kóros betegek nem és kor szerinti megoszlása

A szövettani típus meghatározást az Országos Onkológiai Intézet Onkopathológiai Kutató Intézetében 55 esetben végeztek Lukes, Butler /1966/ osztályozása szerint.

A beteganyag szövettani típus szerinti megoszlását a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat

Szövettani típus szerinti megoszlás

Szövettani típus	♂	♀	Összesen
<u>Tipizált</u>			
LP	5	2	7
NS	6	3	9
MC	12	8	20
LD	10	9	19
<u>Nem tipizált ill. a típus ismeret- len</u>	44	33	77
Összesen:	77	55	132

2.1.2 A BETEGEK KEZELÉSE

Mint ismeretes lokalizált szakban lévő Hodgkin kóros betegeknél a sugárkezelés a legkedvezőbb hatású. A szóródás megindulásakor a sugárkezelést ki lehet egészíteni citosztatikus kezeléssel. A generalizáció bekövetkezése esetén a citosztatikus kezeléstől lehet a legtöbb eredményt várni. Ujabban a kombinált citosztatikus kezelés látszik a legalkalmasabbnak a Hodgkin kóros betegek kezelésére. /De Vita és mtsai, 1970, Döbrentei és mtsai, 1972. Eckhardt, 1973, Morgenfeld és mtsai, 1972/.

Ennek lényege: a terápiás hatás fokozására egyidejűleg több citosztatikumot / S + G₂ + M fázisra hatót/ alkalmaznak és mellé Prednisonlont adnak /Eckhardt, 1973/.

Betegeink 3 féle kombinált citosztatikus kezelést kaptak, a kezelés sémáit a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat

Az alkalmazott kezelések sémái

VM-26, NATULAN, PREDNISOLON KEZELÉS

GYÓGYSZER	DÓZIS	NAPOK															
		1	2-3	4	5-7	8	9-10	11	12-13	14	15	16	17	18	19	20	21
VM 26	mg/m ²	40		40		40		40		40		40		40		40	
NATULAN	mg/nap	100															
PREDNISOLON	mg/nap	40															

3X ISMÉTLÉS

VINCISTIN, NATULAN, PREDNISOLON KEZELÉS

GYÓGYSZER	DÓZIS	NAPOK															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
VINCISTIN	mg/m ²	14							14								
NATULAN	mg/nap	100															
PREDNISOLON	mg/nap	40															

3X ISMÉTLÉS

COPP KEZELÉS

GYÓGYSZER	DÓZIS	NAPOK															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
CYCLOPHOSPHAMID	mg/m ²	650							650								
VINCISTIN	mg/m ²	14							14								
NATULAN	mg/m ² /nap	100															
PREDNISOLON	mg/m ² /nap	40															

6X ISMÉTLÉS

2.1.2.1 TELJES, RÉSZLEGES REMISSZIÓ ÉS PROGRESSZIÓ ÉRTÉKELÉSÉNEK SZEMPONTJAI

Teljes remisszióként értékeltük, ha a klinikai tünetek eltűntek, az anatómiai és Rtg leletek normalizálódtak.

Részleges remisszióként tekintettük azt az állapotot, amikor a klinikai tünetek eltűntek, de az anatómiai és Rtg leletek csak 50 %-os javulást mutattak.

Progresszióként értékeltük azokat az eseteket, ahol az anatómiai és Rtg leletek javulása nem lépett fel vagy a folyamat progrediált.

2.1.3 A VIZSGÁLATOKRÓL ÁLTALÁBAN

A vizsgálatokat a kezelés előtt /az első vizsgálat időpontjában ill. az ujrafelvételt követő első vizsgálatkor/, kezelés alatt és után végeztük. Egyes esetekben sikerült a kezelés folyamatát is követni.

Teljes kúrát nem minden beteg kapott. Oka: a folyamat progrediált, nem volt szükség további kezelésre, vagy a betegek nem részesülhettek további kezelésben többnyire a toxicitási tünetek jelentkezése miatt.

III. IV. stádiumban lévő Hodgkin kóros betegeink nagyobb része több alkalommal részesült már citosztatikus kezelésben, de az ujrafelvételt követő első vizsgálatkor és azt megelőzően 6 hétig kezelést nem kaptak.

2.2. MÓDSZEREK ISMERTETÉSE

2.2.1 CÖRULOPLAZMIN MEGHATÁROZÁS

A Cp meghatározására különböző elveken alapuló módszer ismeretes.

Enzimológiai módszerek:

Szubsztrátum:

p-feniléndiamin-dihidroklorid,
N,N-dimetil-p-feniléndiamin-dihidroklorid,
o-dianisidin-dihidroklorid

Immunológiai módszerek:

radiálimmundiffúzió,
elektroimmundiffúzió

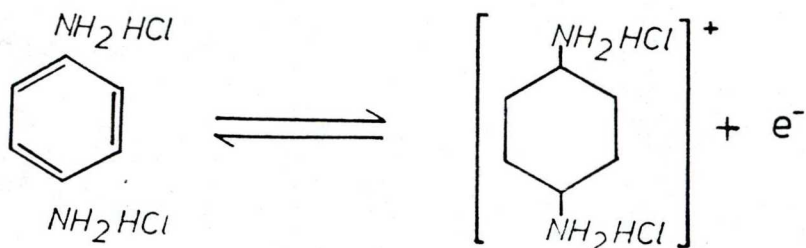
Egyéb módszerek:

szérum réz meghatározásán alapul,
kromatográfia- spektrofotometria kombinációján
alapul,
elektronspinrezonancia

A vizsgálatok során felhasznált enzimológiai módszer
/Houchin, 1958/.

A meghatározás elve: A szubsztrátként használt p-feniléndiamin-2·HCl redukált állapotban szintelen és a Cp lila színű szemikinin típusu szabad gyökké oxidálja, mely fotometriásan mérhető. Az enzim reakció nátrizmaziddal gátolható.

A reakció egyenlete:



Készülék: 37 C°-os vízfürdő, Specord UV VIS spektrofotométer /Zeiss/.

Oldatok:

I. Acetát puffer, pH = 5,2 /20 ml cc. CH₃COOH és 163 g CH₃COONa.3H₂O összemérve és deszt. vízzel feltöltve 1000 ml-re/.

II. 0,1 %-os p-feniléndiamin-dihidroklorid oldat /50 mg p-feniléndiamin dihidroklorid /at, Reanal/ 50 ml pufferban /I/ felhasználás előtt frissen készítve !!/

III. 0,02 %-os nátriumazid oldat /Nátriumazid at, Reanal/.

Vizsgálandó anyag: szérum

Kivitelezés:

Csövekbe pipettázunk

	Minta	Vak
Szubsztrát /II/	1,0 ml	1,0 ml
5 percre 37 C°-os vízfürdőbe helyezzük		
Szérum ^x	0,1 ml	-
15 percre 37 C°-os vízfürdőbe helyezzük		
Nátriumazid oldat /III/	5,0 ml	5,0 ml
Szérum ^x	-	0,1 ml
összerázzuk és 18 500 -on /546 nm/ 1 cm-es küvettában lemérjük.		

Számítás: Houchin által megadott formula szerint:

$$Cp \text{ mg/100 ml} = 150 \times A - 1,7 \quad /A = \text{abszorbancia}/$$

^xa szérumot esetenként higitani kell !



2.2.2 HAPTOGLOBIN MEGHATÁROZÁS

A Hp meghatározásra alkalmas módszer:

Papirelektroforézis

Peroxidáz-jodid

Peroxidáz-guajakol

Immunológiai

radiálimmundiffúzió

elektroimmundiffúzió

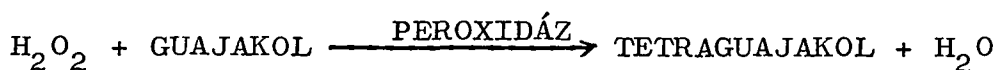
Az alkalmazott PEROXIDÁZ-GUAJAKOL MÓDSZER HAPTOGLOBIN MEGHATÁROZÁSRA /Owen és mtsai, 1960/.

A módszer elve: A Hp Hb-kötő képességén és a komplex peroxidáz aktivitásának meghatározásán alapul. A Hp a Hb-val szétbonthatatlan komplexet képez, amely kifejezett peroxidáz aktivitást mutat. Hatására a guajakolból /1-oxi-2-metoxi-benzol/ H_2O_2 jelenlétében sárgás-barna tetraguajakol keletkezik, amely fotometriásan mérhető.

A reakció egyenlete:



PEROXIDÁZ AKTIV



/MetHb = methemoglobin/

Készülék: Specord UV VIS Spektrofotométer /Zeiss/, Precíziós pH-mérő /Op-205, Radelkis/ kombinált üvegelektroddal.

Oldatok:

I. 0,03 M-os guajakol, pH = 4 /3,72 g guajakol /EGA-CHEMIE KG/ oldunk 700 ml deszt. vízben, amelyhez 100 ml 1 M-os ecetsavat adunk, az oldat pH-ját precíziós pH mérővel 4,0-ra állítjuk 1 M-os NaOH segítségével./

II. 0,05 M-os hidrogénperoxid /Az oldatot közvetlenül a felhasználás előtt az 1 M-os törzsoldatból hígítjuk./

III. 1 g%-os methemoglobin oldat /fiziológiás sóoldattal háromszor mosott 8 térfogat emberi vörösvérsejthez 3 térfogat deszt. vizet és 1 térfogat peroxidmentes étert adunk./

A keveréket hemolizálásig rázzuk, majd centrifugáljuk, a tiszta hemolizátumot leszívunk. Az oldat hemoglobin tartalmát hemiglobin cianidos módszerrel /Kampen, Zijlstra, 1961./ meghatározzuk, majd 1 %-ra hígítjuk. 25 ml 1 %-os hemoglobin oldathoz 10 ml 10 %-os káliumferricianidot adunk. 10 perc múlva 500 ml-re feltöltjük. 0 C°-on néhány hétig eláll./

IV. 0,15 M NaCl /8,77 g NaCl-ot deszt. vízzel 1000 ml-re feltöltünk/

V. Versatol /Gödecke Ag, Berlin/ v. kevert szérum.

Vizsgálandó anyag: A várható Hp tartalomtól függően 1:5 vagy 1:10-re hígított szérum

Meghatározás:

1 rész Hp-Hb komplex kialakítása

Csővekbe pipettázunk

	Minta	Vak
Hígított szérum	1 ml	1 ml
Methemoglobin /III/	1 ml	-
Deszt. víz	-	1 ml

Szobahőmérsékleten állni hagyjuk 10 percig.

A 2. részben ezekből mérünk be mintát és vakot.

2 rész A Hp-Hb komplex peroxidáz aktivitásának meghatározása

Csővekbe pipettázunk

	Minta	Vak
Szinreagens /I/	5,0 ml	5,0 ml
Minta	0,1 ml	-
Vak	-	0,1 ml
Jól összekeverjük		
H ₂ O ₂ /II/	1,0 ml	1,0 ml

Gyorsan megkeverjük, 8 percig állni hagyjuk, majd 23 000V-on, 1 cm-es küvettában leolvassuk.

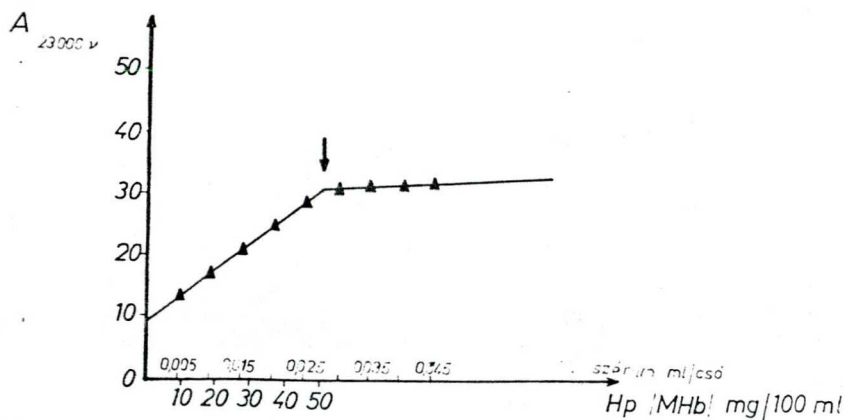
A kalibrációs görbe felvétele:

Csövekbe pipettázunk

/ml/

Csövek száma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Methemoglobin /III/	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kevert szérum vagy Versatol	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
NaCl /IV/	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1

Az egyes csövekből 0,1-0,1 ml-t kivéve elvégezzük a Hp-Hb komplex peroxidáz aktivitásának a meghatározását /2. rész/. Kontrollként 0,1 ml NaCl /IV/ oldatot mérünk 5,0 ml guajakol /I/ oldatba.



8. ábra

A felvett kalibrációs görbe

A görbe töréspontja jelzi a higitatlan szérumnak azt a mennyiségét, amely a jelenlévő methemoglobint megköti, ez a pont 50 mg/100 ml methemoglobinkötő-képességnek felel meg. 1:5 higitás esetén 250 mg/100 ml koncentráció határig használható.

2.2.2.1 HAPTOGLOBIN TIPUS MEGHATÁROZÁS

A Hp típus meghatározására:

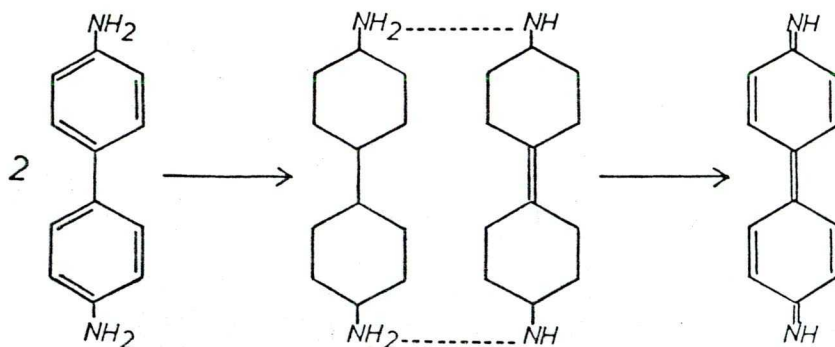
Keményítőgélelektroforézist

Poliakrilamidgélelektroforézist alkalmaznak.

A vizsgálatok során HAPTOGLOBIN TIPUS MEGHATÁROZÁSRA POLIAKRIMALIDGÉLELEKTROFORÉZIST alkalmaztam /Davis, 1964/.

A meghatározás elve: A szérumban Hp tartalma a hozzáadott Hb oldattal peroxidáz aktivitású komplexet képez. Vertikális poliakrilamidgélelektroforézissel, annak nagyfokú fehérjefelbontóképessége alapján, három egymástól elektroforetikus mobilitásuk alapján eltérő Hp típus különböztethető meg. Az elválasztott frakciók peroxidáz aktivitása ecetsavas benzidinnel /4,4'-diamino-difenil/ H_2O_2 jelenlétében kimutatható. A peroxid-peroxidáz rendszer ugyanis a benzidint benzidinekké oxidálja /Lison, 1936/. Ez a vegyület labilis és spontán barna terméké oxidálódik.

Reakcióegyenlet:



1 rész Poliakrilamidelektroforézis

A módszer elve: A fehérjék az akrilamid és az N,N'-metilén-bisz-akrilamid polimerizációjával létrehozott gélben vándorolnak, a polimerizáció tetrametiléndiamin iniciátorral és ammoniumperszulfát katalizátorral indítható meg. A molekulák összekapcsolása termikus polimerizáció útján megy végbe, ekkor térhálós szerkezet alakul ki.

Eszköz: Modell 69 poliakrilamidgél elektroforézis készülék /Reanal Finomvegyiszergyár/, Egyenfeszültségű stabilizátor /Feed Transformer Unit, 0-300 V L-MIM/.

Kivitelezés:

I. Poliakrilamidgél készítéshez oldatok:

Törzsoldatok:

A_b oldat: /36,6 g trisz-/hidroximetil/-aminometán /alt. Reanal/ 0,23 ml N,N,N',N' - tetrametiletiléndiamin / t. Reanal/ és 2,0 ml cc HCl összemérve, deszt. vízben oldva és 100 ml-re feltöltve./

B_b oldat: /28,0 g akrilamid /t. Reanal/, 0,735 g N,N' metilén-bis -akrilamid /t. Reanal/ összemérve és deszt. vízzel 100 ml-re feltöltve./

C_b oldat: /14 mg ammoniumperszulfát /at. Reanal/ deszt. vízzel 10 ml-re feltöltve./

Munkaoldat: /Kispórusu gél készítéséhez, pH=8,9/

1	térfogat	A_b oldat
2	"	B_b "
1	"	deszt.viz
4	"	C_b oldat

II. Elektródpuffer /1,2 g trisz-/hidroximetil/-aminometán /at. Reanal/, 5,76 g glicin /at. Reanal/ deszt. vízzel 2000 ml-re feltöltve/.

III. 2,5 g %-os emberi vörösvérsejtből készített hemoglobin oldat.

IV. Benzidines festék

A/ 1 %-os benzidin oldat /0,5 g benzidin /alt. Reanal/ 50 ml cc ecetsavban oldva/

B/ H_2O_2 oldat /1,5 ml 30 %-os H_2O_2 48,5 ml deszt. vízben higitva, végül az A és B 1:1 arányban elegyítve. Frissen készítendő !

V. Differenciáló folyadék 10 %-os ecetsav.

Kivitelezés:

A gélek formázására és az elektroforézishez 100 ml hosszú és 6 mm belső átmérőjű üvegcsövet használunk. A csövek aljára egy gumit, egy kuposra esztergályozott és egy menetes szorítógyűrűt huzunk, a csöveket ezeknek a segítségével egy polimerizáló állvány egy-egy furatába erősítjük. Az üvegcsővekbe 2-2 ml kispórusu munkaoldatot töltünk, majd vékony kapillárisal nagyon óvatosan 0,2-0,3 ml deszt. vizet rétegzünk fölé. 37 °C-os termosztátba helyezzük az állványt. 30 perc múlva a felrétegzett deszt. vizet a gélről határozott mozdulattal leöntjük. /Nagypórusu monomert, mely a tömörítő gél szerepét tölti be nem használtunk. / A géllal töltött csöveket a felső puffertartály megfelelő furataiba helyezzük gumi, kuposra esztergályozott és menetes szorító gyűrű segítségével.

Közben 0,2 ml vizsgálandó szérumot 0,2 ml elektród pufferal meghigitunk és 0,05 ml 2,5 g %-os Hb oldatot adunk hozzá és 10 percig állni hagyjuk. A mintákból 0,1 - 0,1 ml-t a gél-oszlopra pipettázunk, a csöveket óvatosan feltöltjük elektródpufferral /II/. Mindkét puffertartályba 1-1 l elektródpuffert öntünk, a felső puffertartály lábazatánál fogva az alsó edényen elhelyezett csavarokkal rögzítjük, a készüléket hűtőszekrénybe helyezzük. A készülék elektródáit egyenfeszültségű stabilizátor kivezetéseihez csatlakoztatjuk. Futtatási irány a katódtól az anód felé /ugyanis az alkalmazott elektroforézises rendszer pH-jánál alacsonyabb izoelektromos ponttal rendelkező fehérjék a katódtól az anód felé vándorolnak/. Az elektroforézis első fél-órájában az áramerősség 2 mA/ cső, utána 5 mA/cső. Az elektroforézis időtartama 3 óra. Az elektroforézis befejezése után a gélcsoveket a felső puffertartályból kisereljük. A géloszlop könnyű eltávolítása érdekében a gél és az üvegcső fala közé vizet fecskendezünk.

2. rész Hp polimorfizmus meghatározása

A géloszlopokat ecetsavas benzidin és H_2O_2 elegyével /IV / megfestjük, festési idő: 3 perc. Differenciáló folyadék: ecetsav. /V /.

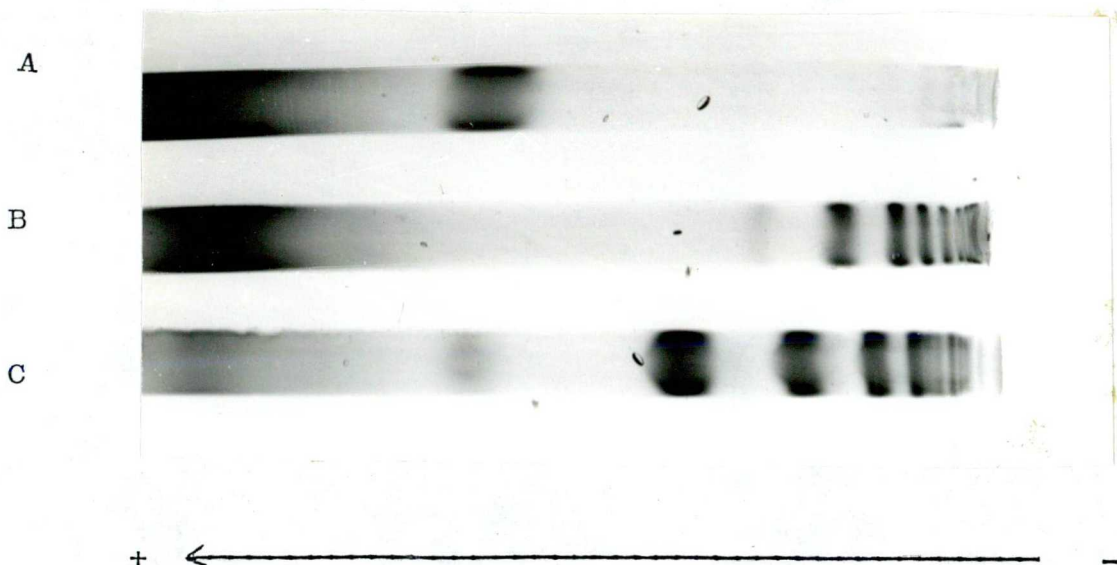
Kiértékelés:

Hp 1-1 típusu szérumban az α_2 régióban egy erős Hp csíkot találunk.

Hp 2-2-es típusu szérumban az α_2 makroglobulintól nem messze az anód irányában 5 un. gyors Hp-t, egyes esetekben az α_2 makroglobulintól a katód felé néhány hajszálvékony lassu Hp csíkot találunk.

A heterozigóta Hp 2-1-es típus esetében a leggyorsabb mobilitású sávot a Hp 1-1-nél észlelt csiknak megfelelő helyen találjuk, kevésbé intenzív festődést mutat, ettől a start irányában 5-6 gyors Hp található, de a starttól való elhaladása meghaladta a gyors Hp frakciót.

Az anód irányában a szabad Hb és a starttól még távolabb ferrihemalbumin is kimutatható, ez utóbbi tulfuttatás esetén nem látható, jelen esetben sem.



9. ábra

Poliakrilamidgélén végzett Hp típus meghatározás

A: Hp 1-1, B: Hp 2-2, C: Hp 2-1

2.2.3 TRANSZFERRIN MEGHATÁROZÁS

Transzferrin meghatározásra számos módszer ismeretes:

Immunológiai:

Radiálimmundiffúzió

Elektroimmundiffúzió

Teljes vaskötőképesség meghatározás

Elektronspinrezonancia

Fluorimetria

Affinitás kromatográfia

TRANSZFERRIN MEGHATÁROZÁSRA RADIÁL IMMUNDIFFÚZIÓS

MÓDSZERT használtam. /Mancini és mtsai, 1965./

A módszer elve: Kör alakú rezervoárból diffundáló szérum, ill. standard Tf /antigén/ monospecifikus antihumán-transzferrin /antitestet/ tartalmazó pufferolt agargélben precipitációs gyűrűt ad /az antigén és az antitest ugyanis precipitátumot képez/. Átmérője arányos a szérum ill. a standard Tf koncentrációjával. A Tf kvantitatív meghatározására alkalmas módszer.

Oldatok:

I. Foszfát puffer, pH=8

A. 0,3 M Na_2HPO_4 oldat /20,1 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /alt. Reanal/ vagy 26,8 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ /alt. Reanal/ 250 ml deszt. vízben oldva./

B. 0,3 M KH_2PO_4 oldat /1,02 g KH_2PO_4 /alt. Reanal/ 25 ml deszt. vízben oldva./

C. 96,9 ml ,A' oldat és 3,1 ml ,B' oldat összeöntve.

II. 2,5 g %-os agar oldat /foszfát pufferban /I/C/ oldott agar.

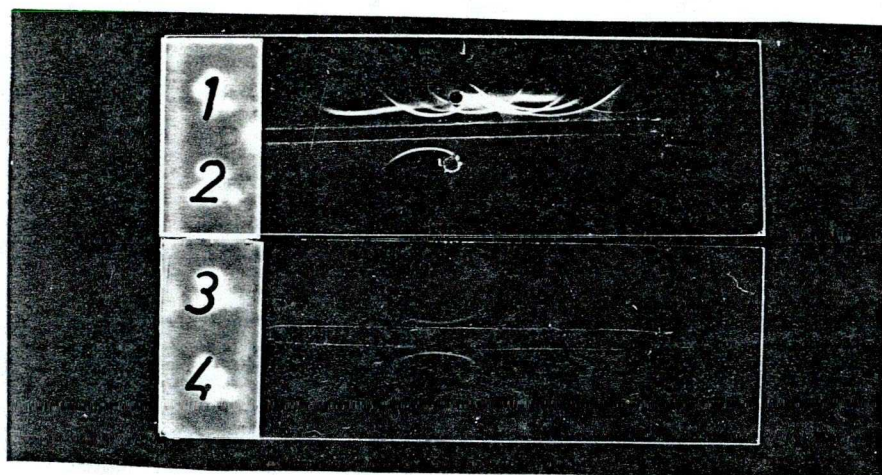
III. Anti-humán transzferrin /liofilizált anti-humán transzferrin előzetesen empirikus úton meghatározott hígítása^{xx} /anti-humán transzferrin/juhszérum/ L 232-B Humán esetében 1:10/

^{xx} Az anti szérum gélbeli koncentrációját a liofilizált anti-szérum titere és a meghatározandó antigének minimális és maximális koncentrációja szabja meg.

- IV. Transzferrin standard oldatok Humán transzferrinből/
Fe tartalma: 20 g/g, Behringwerke AG /No.2469/ készi-
tett 2,5 mg/100 ml-es, 4,0 mg/100 ml-es, 5,0 mg/100 ml-
es standard oldatok.
- V. Fehérje festék: 0,5 %-os amidofekete 10 B /0,5 g amido-
fekete 10 B 10 ml cc CH_3COOH és 50 ml metanol és 40 ml
deszt. vízben oldva/.
- VI. Mosófolyadék: 10 %-os CH_3COOH
- VII. Fiziológiás NaCl
- Vizsgálandó anyag: szérum /L232 B anti-humán-transz-
ferrin esetén/ 1:50-es higitása.

Kivitelezés:

A vizsgálatok megkezdése előtt meg kell győződni az
antihumán-transzferrin monospecificitásáról, valamint a stan-
dard transzferrin tisztaságáról /10. ábra/.



10. ábra

Az alkalmazott antihumán-transzferrin és transzferrin tisztaságának ellenőrző vizsgálata

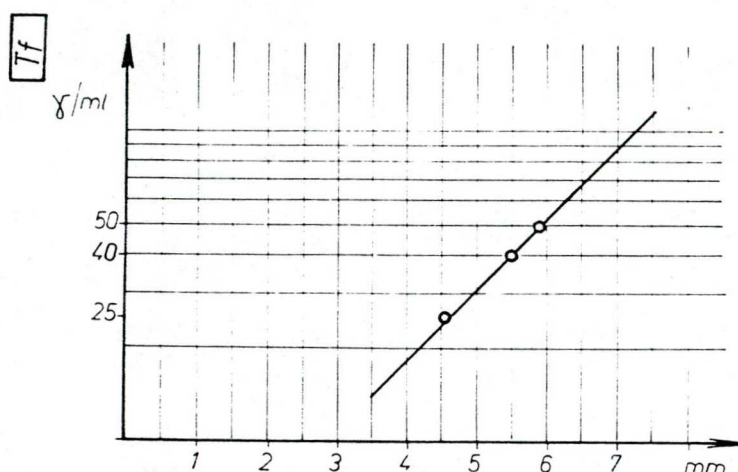
1,3 = 1:5 higitásu szérum, 2,4 = 0,4 mg/ml humán transzferrin

a = anti-humán lószérum /Humán, Gy.sz: L 84 L /

b = anti-humán juhtranszferrin /Humán, Gy.sz: 232 B/

Az agaroldat /II/ elkészítése után 1,5-1,5 ml-t csövekbe mérünk, vízfürdőn 56°C -ra hűtjük vissza. Ezzel egyidejűleg 1,5-1,5 ml pufferral hígított antihumán-transzferrint /III/ 56°C -ra előmelegítünk. A két oldatot összeöntjük és vízszintes felületen $2,5 \times 7,5$ cm-es üveglapra öntjük. Dermedés után 9 db 2 mm átmérőjű rezervoárt metszünk az agarba, amelyből mintánként 2-2-öt a vizsgálandó szérummal /V/ megöltünk. / 1 lemez három szérum meghatározásához elegendő./ A kalibrációs görbe készítéséhez a Tf 3 ismert koncentrációju oldatából /IV/ 1-1 mintát felcseppentünk.

A vizsgálandó anyag betöltése után az agarlemezt nedveskamrába helyezük és szobahőmérsékleten tároljuk 24 órán keresztül. Ezt követően a felesleges, precipitátum képződésben részt nem vevő fehérjék eltávolítása céljából a lemezt óvatosan fiziológiás konyhasóoldatba helyezük 1-2 napra, időnként a sóoldatot cseréljük. Majd a lemezeket nedvesített szűrőpapírral lefedve száradni hagyjuk. A leolvasás megkönnyítése céljából amidofekete /V/ festékkel megfestjük. Festési idő 30 perc. Végül mosófolyadékkal /VI/ mossuk. A megfestett precipitációs gyűrűk átmérőjét áteső fényben, lupe segítségével 0,1 mm pontossággal 2 irányban lemérjük és az átmérőket átlagoljuk. Szemilogaritmus papíron az ismert koncentrációju standardok gyűrűátmérőinek értékeit a megfelelő koncentrációk logaritmusával összevetjük. A "koncentráció-átmérő", logaritmikus-lineáris rendszerben meghatározott időtartamon belül /24 óra/ egyenest ad. Az így kapott kalibrációs görbe segítségével a vizsgálandó szérum transferrin koncentrációja meghatározható a precipitációs gyűrű átmérője alapján. A transferrin kalibrációs görbét lásd a 11. ábrán.



11. ábra

Transzferrin kalibrációs görbe

2.3 AZ EREDMÉNYEK STATISZTIKAI ÉRTÉKELESE

A statisztikai számítások elvégzéséhez Hewlett Packard 65 kézi programozású számítógépet használtam.

Az alkalmazott statisztikai számítások és céljuk: /feltüntetett jelzések a felhasznált programok rövidítései/

Számtani közép: várható értékek jellemzésére /Stat. 1-01A/

Szórás: a szóródás becslésére /Stat. 1-01A/

Variációs koefficiens: a módszer reprodukálhatóságának számítására

Megbízhatósági határ: egy paraméter adott intervallumba esés valószínűségének becslése

Kétmintás t próba: 2 adatsor átlagának összehasonlítására /Stat. 1-30A/

Egymintás t próba: differenciasor átlagának vizsgálatára /Stat. 1-29A/

Egyszempontos variancia analízis csoportonként különböző megfigyelésszámra: több csoport átlagértékének összehasonlítására /Stat. 1-09A/

Korrelációs együttható: 2 változó közötti kapcsolat megállapítására

χ^2 próba: a talált és számított értékek között észlelhető különbség vizsgálatára /Stat. 1-31A/

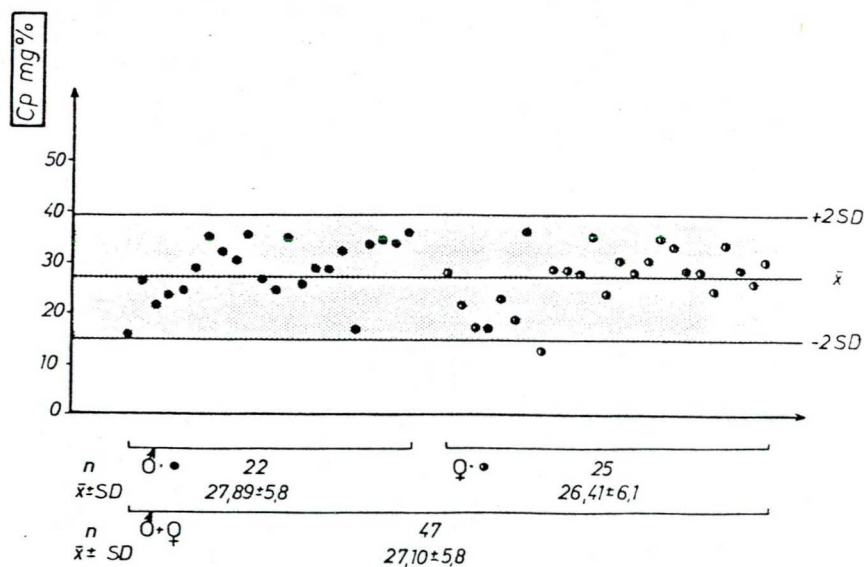
3. A VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

3.1 A MÉRT PARAMÉTEREK FIZIOLÓGIAI ÉRTÉKE

Fiziológia az érték, amely az életfunkciók szempontjából a legelőnyösebb, határa $\bar{x} \pm 2 SD$ -vel adható meg, többé kevésbé spekulatív értéktartomány, melynek helyességét a tapasztalat igazolja.

3.1.1 CÖRULOPLAZMIN FIZIOLÓGIAI ÉRTÉKE

47 egészséges /22 férfi és 25 nő/ véréből Cp értékeit határoztam meg. A vizsgálatok eredményeit a 12. ábra szemlélteti.



12. ábra

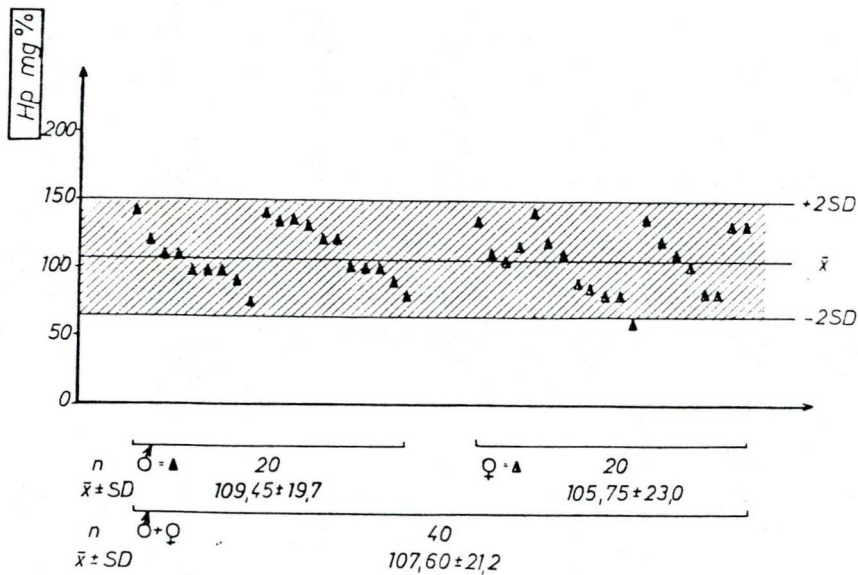
A Cp fiziológiai értéke

A statisztikai számítás alapján a férfiak és nők Cp eredményei között szignifikáns eltérést nem találtam
/t = 0,87, p N.S./

Fiziológiás értéktartomány = 15,5 - 38,7 mg/100 ml.

3.1.2 HAPTOGLOBIN FIZIOLÓGIAI ÉRTÉKE

20-20 egészséges férfi és nő Hp szintjét határoztam meg. A vizsgálatok eredményét a 13. ábra szemlélteti.



13. ábra

A Hp fiziológiai értéke

A statisztikai számítás alapján a férfiak és nők Hp értékei között szignifikáns eltérést nem találtam
 $/t = 0,55, p \text{ N.S.}/$

Fiziológiás értéktartomány = 64,8 - 151,4 mg/100 ml.

Hp-típus meghatározást 30 esetben végeztem. Az össz Hp és Hp típus közötti összefüggést 30 meghatározás alapján analizáltam. Az eredményeket a 9. táblázatban foglaltam össze.

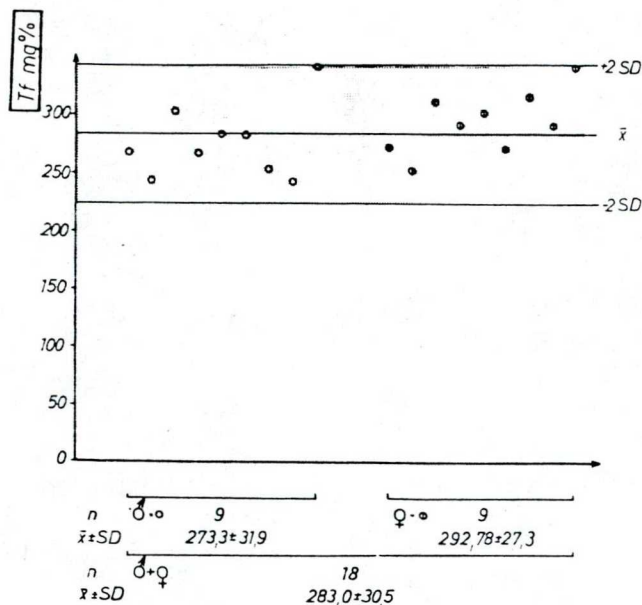
9. táblázat

Az össz Hp és Hp típus közötti összefüggés vizsgálata

Hp típus	Eset-szám	össz Hp	$\bar{x}$	SD
Hp 1-1	6		123,3	12,6
Hp 2-1	12		131,5	22,1
Hp 2-2	10		96,0	22,3

3.1.3 TRANSZFERRIN FIZIOLÓGIAI ÉRTÉKE

9 egészséges férfi és 9 egészséges nő szérum Tf szintjét határoztam meg. A vizsgálat eredményét a 14. ábra szemlélteti.



14. ábra

A Tf fiziológiai értéke

A statisztikai számítás alapján a férfiak és nők Tf értékei között szignifikáns eltérést nem találtam /t = -0,44, p N.S./.

A fiziológiai értéktartomány: 222,0 - 344,0 mg /100 ml.

3.2 KLINIKAI AKTIVITÁS ÉS STÁDIUM ALAPJÁN CSOPORTOSÍTOTT HODGKIN KÓROS BETEGEK Cp, Hp és Tf VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

Cél: A vizsgált biokémiai paraméterek értékei mennyire vannak összhangban a beteg aktuális klinikai állapotával /stádium, ^{szint}szintóma jelenléte, hiánya/. Az eredmény függ-e a vizsgálat időpontjától ?

Az eredményeket a 10. táblázatban feltüntetett szempontok alapján osztályoztam.

A Cp, Hp és Tf vizsgálatok értékelése folyamán a betegeket klinikai tünetekkel rendelkező és klinikailag tünetmentes csoportokba soroltam. A klinikai tünetekkel rendelkező betegeket először a stádium, valamint az A és

B tünetek alapján /1.szempont/, majd a vizsgálat időpontjait is figyelembe véve /2.szempont/ csoportosítottam. Klinikailag tünetmentes állapotba került betegeket a kezelés előtti stádium alapján osztályoztam. A betegek kezelés alatt, után, ill. a kontroll vizsgálatok időpontjában már tünetmentes állapotba kerülhettek. Az utóbbi két csoportot összevontan elemeztem.

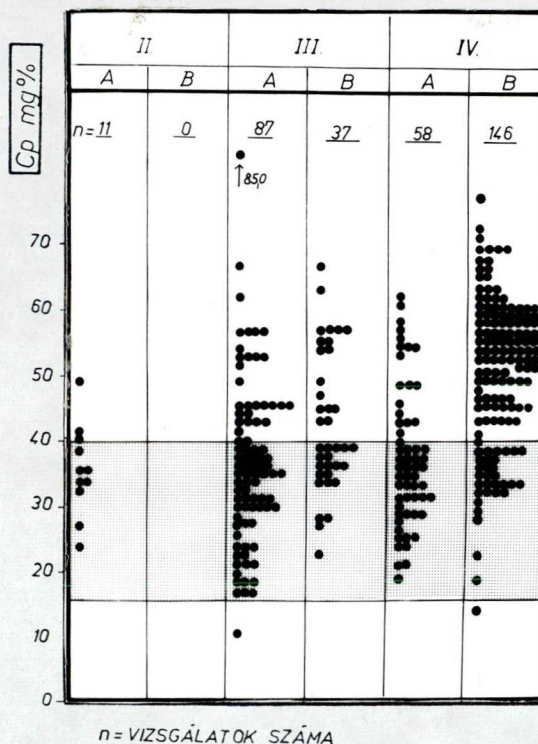
10. táblázat

3 vizsgált paraméter esetében az eredmények
értékelésének szempontjai

Szempont	Betegek csoportosításának alapja	Vizsgált csoportok
1	Aktuális klinikai aktivitás	Klinikai tünetekkel rendelkező betegek Klinikailag tünetmentes betegek
	Stádium	II. III. IV. Tünetmentes esetekben a kezelés előtti stádium feltüntetve
2	Szimptóma	A. B. Tünetmentes esetekben szimptóma nincs
	A vizsgálat időpontja	Kezelés előtt Kezelés alatt Kezelés után

3.2.1 CÖRULOPLAZMIN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

132 beteg szérumból 433 Cp meghatározást végeztem. A Cp vizsgálatok eredményeit az 1. szempont alapján csoportosított betegekeésében a 15. és 16. ábra szemlélteti.



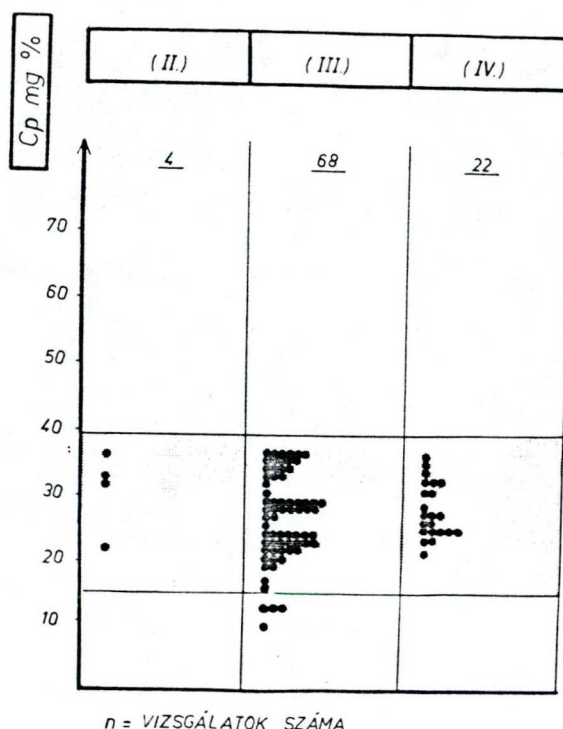
15. ábra

Cp vizsgálatok eredményei klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében

Kóros Cp II A-ban 27,2, III A-ban 33,3, III B-ben 45,9, IV A-ban 31,0, IV B-ben 78,7 %-ban fordult elő.

A klinikailag tünetmentes állapotot II. stádiumban 100 %, III. stádiumban 94,1 %-ban; IV. stádiumban 100 %-ban "normális" Cp jellemezte /16. ábra/.

Az átlagértékek a klinikailag tünetmentes csoportokban a fiziológiai értékhez viszonyítva jelentős eltérést nem mutattak.



16. ábra

Cp vizsgálatok eredményei klinikailag
tünetmentes betegek esetében

A Cp vizsgálatok eredményeit a 2. szempont alapján elemeztem a továbbiak során. A statisztikai számítások eredményeit a 11. 11/a és 12. táblázatokban foglaltam össze.

A számítások elvégzése előtt a kezeletlen betegek /kezelés előtti csoport/ esetében megvizsgáltam, hogy azonos stádiumban, tünetcsoporton belül a férfiak és nők Cp értékei között van-e szignifikáns eltérés /11/a táblázat/. Mivel szignifikáns eltérést nem találtam, a továbbiakban a nemek szerinti szétbontástól eltekintettem. /A vizsgálatban résztvevő nők antikoncipienst nem szedtek!/
.

A klinikai tünetekkel rendelkező betegcsoportban
kezelés előtt, alatt és után mért Cp vizsgálatok eredményeinek statisztikai
értékelése

Cp mg %-ban megadva

Vizsgált csoportok		S t á d i u m					
		II.		III.		IV.	
/Szimptóma/		A	B	A	B	A	B
<u>KEZELÉS</u>	n	11	0	39	26	17	77
<u>ELŐTT</u>	$\bar{x}$	34,9	-	42,3	42,0	44,5	51,0
	SD	6,8	-	13,3	10,3	13,0	11,3
	p			< N.S		< 0,05	
<u>KEZELÉS</u>	n	0	0	32	11	18	52
<u>ALATT</u>	$\bar{x}$	-	-	32,4	42,8	38,3	48,1
	SD	-	-	10,2	11,5	7,6	11,2
	p			< 0,01		< 0,001	
<u>KEZELÉS</u>	n	0	0	16	0	23	17
<u>UTÁN</u>	$\bar{x}$	-	-	29,6	-	31,4	50,2
	SD	-	-	6,7		7,4	12,2
	p			nem ért.		< 0,001	

Kezeletlen betegek Cp vizsgálatának eredményei nemek szerint

STÁDIUM	II.				III.				IV.			
SZIMPTÓMA	A		B		A		B		A		B	
Nem	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
n	7	4	0	0	20	19	13	13	12	5	49	28
$\bar{x}$	33,8	36,9	-	-	39,5	45,3	39,7	44,5	42,79	48,9	49,7	53,5
SD	8,2	3,7	-	-	15,0	10,8	11,7	8,5	14,5	8,0	11,4	10,7
p	N.S.				N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
n	11		0		39		26		17		77	
$\bar{x}$	34,94		-		42,3		42,0		44,5		51,5	
SD	6,89		-		13,3		10,3		13,0		11,3	
p					N.S.				< 0,05			



12. táblázat

Cp vizsgálatok eredménye klinikailag tünet-
mentes esetekben

Vizsgált csoportok		S T Á D I U M ^x		
		II.	III.	IV.
<u>KEZELÉS</u>	n	4	28	10
<u>ALATT</u>	$\bar{x}$	30,7	25,5	28,8
	SD	5,8	5,3	5,2
<u>KEZELÉS</u>	n	0	40	12
<u>UTÁN</u>	$\bar{x}$	-	28,6	28,6
	SD	-	7,1	3,6
<u>ÖSSZESEN</u>	n	4	68	22
	$\bar{x}$	30,74	27,3	28,6
	SD	5,8	6,6	4,3

^xa kezelés előtt

$$KA_{III.} \longleftrightarrow KU_{III.} \quad p < 0,05$$

$$KA_{IV.} \longleftrightarrow KU_{IV.} \quad p \text{ N.S.}$$

A statisztikai számítások kiegészítése céljából a vizsgálat időpontja szerint három, a stádium és klinikai aktivitás alapján azonos csoportba sorolt betegek Cp vizsgálatának eredményeit variancia analízis segítségével hasonlítottam össze /13. táblázat/.

13. táblázat

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek
Cp vizsgálatának variancia analízis eredménye

Stádium	Összehasonlított csoportok	F	df ₁	df ₂	p
III. A	KE KA KU	8,7	2	84	<0,05
III. B	KE KA KU	0,04	1	35	N.S.
IV. A	KE KA KU	9,57	2	55	<0,05
IV. B	KE KA KU	0,72	2	143	N.S.

Jelölések: KE = kezelés előtt
KA = kezelés alatt
KU = kezelés után

A variancia analízis a III. A és IV. A-ban mutatott az összehasonlított csoportok között szignifikáns eltérést. Kétmintás t próbával ezeket tovább vizsgáltam. Az eredményeket a 14. táblázat mutatja.

14. táblázat

Két mintás t próba eredménye III. A és
IV. A stádiumban az összehasonlított csoportokban

Összehasonlított csoportok	t ^x	szf ^{xx}	p
<u>III. A</u> KE KA	4,12	84	<0,001
KE KU	4,25	84	<0,001
KA KU	0,90	84	N.S.
<u>IV. A</u> KE KA	1,96	55	N.S.
KE KU	4,38	55	<0,001
KA KU	2,35	55	<0,05

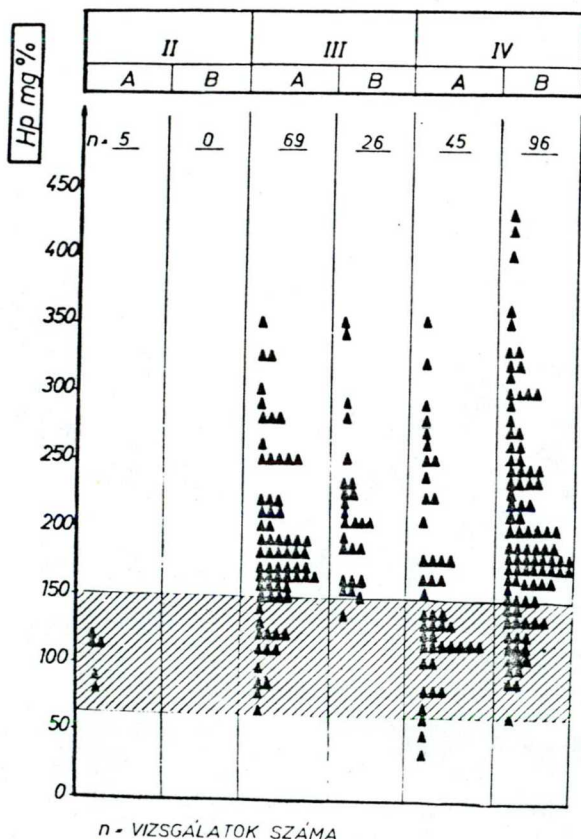
^x csoporton belüli szórással számolva
^{xx} csoporton belüli szórásnégyzet szabadságfoka

A Cp eredményeket a vizsgálat időpontja III.A és IV. A-ban befolyásolta. III. A stádiumban a kezelés előtt és alatt, ill. után, IV. A stádiumban kezelés előtt és után, ^{és után} valamint kezelés alatt szignifikáns eltérést találtam.

A klinikailag tünetmentes állapotot kezelés alatt és után is normalizálódott Cp jellemezte. Egyetlen csoportban, III. stádiumból tünetmentes állapotba került betegek esetében fordult elő kezelés után magasabb Cp átlagérték, mint kezelés alatt. A eltérés ugyan matematikailag szignifikáns, de orvosilag jelentősége nincs.

3.2.2 HAPTOGLOBIN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

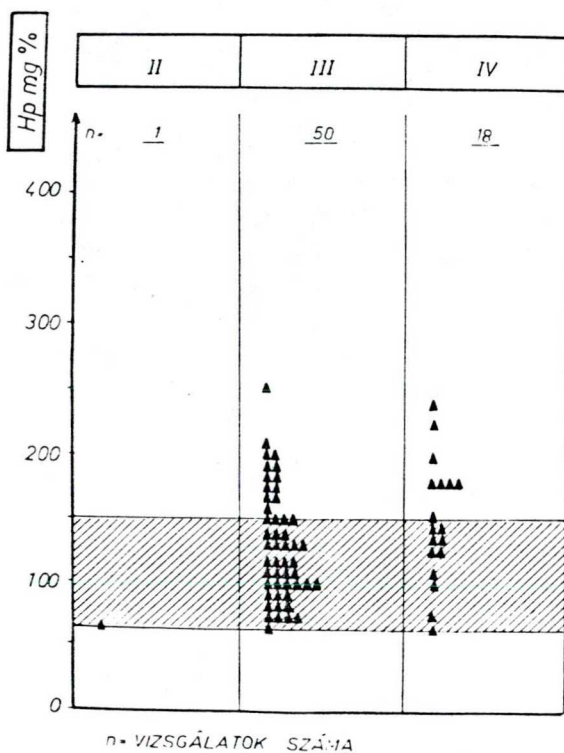
132 beteg szérumából 310 Hp meghatározást végeztem, melyet 89 beteg esetében Hp típus vizsgálat is kiegészített. A vizsgálatok eredményeit az 1. szempont alapján csoportosított betegek esetében a 17. és 18. ábra szemlélteti.



17. ábra

Hp vizsgálatok eredményei klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében

Kóros Hp érték II. A-ban nem találtam . III.
A-ban 73,9, III. B-ben 92,3, IV. A-ban 48,8, IV B-ben
73,9 %-ban fordult elő.



18. ábra

Hp vizsgálatok eredménye klinikailag tünetmentes esetekben

A klinikailag tünetmentes állapotot a II. stádiumban "normális"/1 eset/, III. stádiumban 74 %-ban, IV. stádiumban 55,5 %-ban "normális" Hp jellemezte. A Hp fiziológiai értékéhez viszonyítva az átlagértékek mérsékelten emelkedett értéket mutattak. Szignifikáns eltérést a III. és IV. stádiumból tünetmentes állapotba került betegek értékei között nem találtam.

A Hp vizsgálatokat a 2. szempont alapján elemeztem a továbbiak során. A statisztikai számítások eredményét

a 15. táblázatban foglaltam össze.

A számítások elvégzése előtt a kezeletlen betegek /• kezelés előtti csoport/ esetében megvizsgáltam azonos stádiumon, tünetcsoporton belül a férfiak és nők Hp értékei között van-e szignifikáns eltérés. /15/a táblázat/.
A nemek között eltérést nem találtam.

15. táblázat

A klinikai tünetekkel rendelkező csoportban
kezelés előtt, alatt és után mért Hp vizsgálatok eredményeinek statisztikai értékelése

		/Hp mg %-ban /					
Stádium		II.		III.		IV.	
Szimptóma		A	B	A	B	A	B
<u>KEZELÉS</u> <u>ELŐTT</u>	n	5	0	32	18	13	53
	$\bar{x}$	104,8	-	180,0	217,1	173,8	193,5
	SD	16,8	-	51,5	61,1	96,4	80,2
	p			$< 0,05$		N.S.	
<u>KEZELÉS</u> <u>ALATT</u>	n	0	0	23	7	12	31
	$\bar{x}$	-	-	187,9	195,4	158,0	217,9
	SD	-	-	71,4	40,5	78,3	77,7
	p			N.S.		$< 0,05$	
<u>KEZELÉS</u> <u>UTÁN</u>	n	0	0	14	1	20	12
	$\bar{x}$	-	-	193,1	203,0	148,5	201,9
	SD	-	-	65,8	-	55,1	54,3
				nem ért.		$< 0,01$	

15/a táblázat

Kezeletlen betegek Hp vizsgálatának eredményei nemek szerint

Stádium Szimptóma	II.				III.				IV.			
	A		B		A		B		A		B	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
n	3	2	0	0	15	17	8	10	8	5	33	20
$\bar{x}$	104,6	115,0	-	-	187,8	173,7	245,3	194,5	146,7	218,2	188,5	201,6
SD	18,5	21,2	-	-	54,8	44,1	55,8	57,8	83,6	108,0	74,1	90,8
p	N.S.				N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
n	5		0		32		8		13		53	
$\bar{x}$	104,8		-		180,0		217,1		173,8		193,5	
SD	10,9		-		51,5		61,1		96,4		80,2	
					< 0,05				N.S.			

16. táblázat

Hp vizsgálatok eredménye klinikailag tünet-
mentes állapotban

Vizsgált csoportok	S T Á D I U M ^x		
	II.	III.	IV.
<u>KEZELÉS</u> n	1	17	9
<u>ALATT</u> $\bar{x}$	60	121,0	150,0
SD	-	34,7	50,5
<u>KEZELÉS</u> n	0	33	9
<u>UTAN</u> $\bar{x}$	-	134,0	144,0
SD	-	45,4	48,6
<u>ÖSSZESEN</u> n	1	50	18
$\bar{x}$	60	123,8	146,7
SD	-	48,8	48,1

^xkezelés előtti stádium

KA_{III} ↔ KU_{III} p N.S.

KA_{IV} ↔ KU_{IV} p N.S.

A statisztikai számítások kiegészítése céljából a vizsgálat időpontja szerint három, a stádium és klinikai aktivitás alapján azonos csoportokba sorolt betegek Hp vizsgálatainak eredményeit a variancia analízis segítségével hasonlítottam össze. /17. táblázat/.

A variancia analízis alapján a vizsgált csoportok között szignifikáns eltérést nem találtam. A vizsgálat időpontja nem befolyásolta a stádium és klinikai aktivitás alapján azonos csoportokba sorolt betegek Hp értékeit.

A 15. táblázat adataiból továbbá megállapítható, hogy a B tünetek megjelenése a III. stádiumban a kezeletlen és IV. stádiumba tartozó betegek esetében a kezelés alatt és után szignifikáns Hp emelkedést eredményezett.

17. táblázat

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek Hp vizsgálatának variancia analízis eredménye

Stádium	Összehasonlított csoportok	F	df ₁	df ₂	Szign.
III. A	KE KA KU	0,19	2	66	N.S.
III. B	KE KA KU	0,38	2	23	N.S.
IV. A	KE KA KU	0,45	2	12	N.S.
IV. B	KE KA KU	0,99	2	93	N.S.

KE = kezelés előtt

KA = kezelés alatt

KU = kezelés után

A kezelés alatt és után klinikailag tünetmentes állapotba került betegek Hp értékei között szignifikáns eltérést nem találtam.

A klinikai tünetekkel rendelkező és klinikailag tünetmentes esetek között volt szignifikáns Hp csökkenés, bár az eredmények egyrésze nem normalizálódott.

A továbbiakban megvizsgáltam a betegek Hp fenotípus megoszlását, valamint azt, hogy a Hp vizsgálatok eredményei mutatnak-e típustól függően értékelhető eltérést. Ebben a részben csak a kezeletlen betegek adatait értékeltem.

A Hodgkin kóros betegek Hp fenotípus szerinti megoszlása

89 beteg Hp fenotípusát határoztam meg. A talált és várt fenotípus gyakoriságot a 18. táblázatban ismertettem. A várható előfordulási gyakoriságot a talált értékkel párhuzamba állítottam és az eltérések szignifikáns jellegét χ^2 próba segítségével értékeltem /18. táblázat/.

18. táblázat

A talált és várt Hp típus közötti eltérés statisztikai vizsgálata Hodgkin kóros betegeken

Feno-típus	Gén gyakoriság				Eltérés		χ^2 próba
	Talált		Várt		absz.	%	
	absz.	%	absz.	%			
Hp 1-1	13	14,6	12	13,74	+ 1	0,86	0,0833
Hp 2-1	40	44,94	42	46,66	- 2	-1,72	0,09523
Hp 2-2	36	40,45	35	39,58	+ 1	0,87	0,02857
Összesen	89		89	99,98			0,2071

n = 2 p N.S.

A Hp típus alapján számított Hp^1 és Hp^2 génfrekvencia értéke a következő:

$$Hp^1 = 0,3708$$

$$Hp^2 = 0,6292$$

A Smithies féle 2 génes öröklési elmélettel megegyező eredményt kaptam.

A Hp típus és Hp értékek közötti összefüggés vizsgálatának eredményeit a 19. táblázat tartalmazza.

Típus és a Hp vizsgálatok között egyértelműen értelmezhető összefüggést nem találtam.

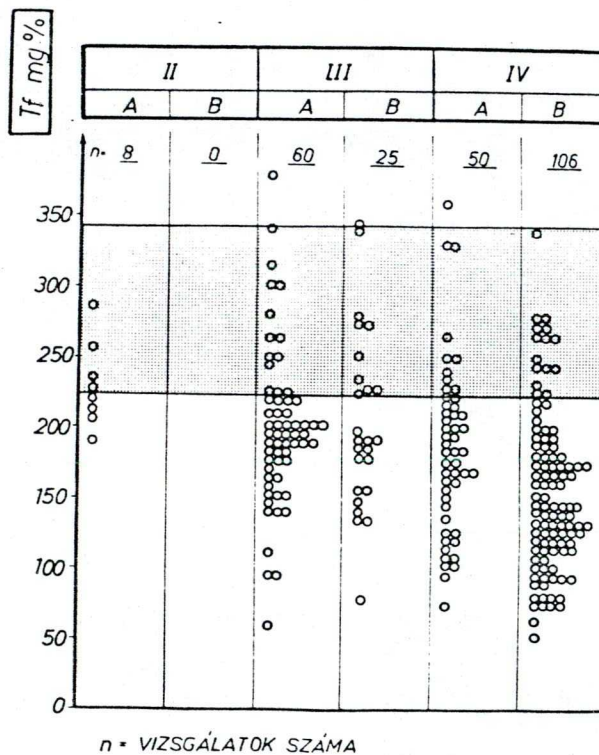
19. táblázat

Hp típus szerint csoportosított betegek Hp vizsgálatának eredményei

Stádium Szimptóma	II.		III.		IV.	
	A	B	A	B	A	B
<u>Hp 1-1</u>	1 120,0 -	0 - -	6 190,4 50,1	1 280,0 -	2 114,4 34,5	2 217,5 45,9
<u>Hp 2-1</u>	5 214,0 48,7	0 - -	10 171,0 433,9	9 229,44 67,9	7 171,4 122,0	21 211,3 990,4
<u>Hp 2-2</u>	3 96,1 16,9	0 - -	13 181,4 69,1	66 201,1 55,6	3 213,0 82,0	17 201,8 92,0

3.2.3 TRANSZFERRIN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

132 beteg szérumból 316 Tf meghatározást végeztem. A vizsgálatok eredményeit az 1. szempont alapján csoportosított betegek esetében a 19. és a 20. ábra szemlélteti.



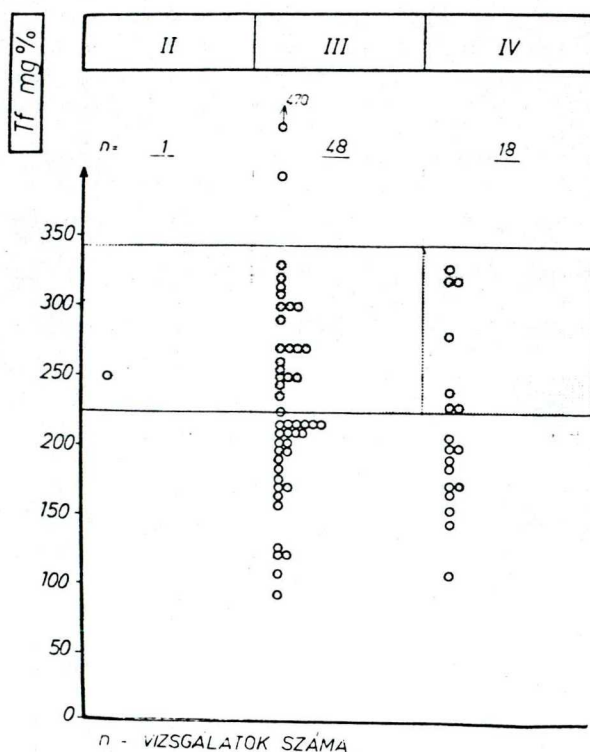
19. ábra

Tf vizsgálatok eredményei klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében

Kóros Tf érték II. A-ban 50 %-ban, III. A-ban 78,3 %-ban, III. B-ben 64 %-ban, IV. A-ban 78 %-ban, IV. B-ben 85,8 %-ban fordult elő.

A klinikailag tünetmentes állapotot II. stádiumban 1 eset "normális"; III. stádiumban csak 41,6 %-ban, IV. stádiumban 38,8 %-ban "normális" Tf jellemezte. Az átlagértékek a klinikailag tünetmentes csoportban a fiziológiai

értékhez viszonyítva csökkenést mutattak.



20. ábra

Tf vizsgálatok eredménye klinikailag
tünetmentes esetekben

A 2. szempont alapján csoportosított Tf vizsgálata-
tok eredményeit a 20. és 21. táblázatban foglaltam össze.

Itt is megvizsgáltam a nemek szerinti felbontásban
a kezeletlen betegek csoportját, /20/a. táblázat/ eltérést
nem találtam.

Klinikai tünetekkel rendelkező csoportban kezelés előtt, alatt és után mért Tf vizsgálatok eredményeinek statisztikai értékelése

Stádium		II.		III.		IV.	
Szimptóma		A	B	A	B	A	B
<u>KEZELÉS</u>	n	8	0	28	16	19	58
<u>ELŐTT</u>	$\bar{x}$	228,7	-	179,6	214,7	175,8	161,1
	SD	21,5	-	46,9	67,6	48,7	59,9
	p			$< 0,05$		N.S.	
<u>KEZELÉS</u>	n	0	0	19	8	12	31
<u>ALATT</u>	$\bar{x}$	-	-	230,0	181,2	190,8	162,7
	SD	-	-	56,9	56,6	73,5	57,1
	p			N.S.		N.S.	
<u>KEZELÉS</u>	n	0	0	13	1	19	17
<u>UTÁN</u>	$\bar{x}$	-	-	199,8	225,0	193,8	132,0
	SD	-	-	60,7	-	63,2	38,2
	p			nem értelmezhető		$< 0,01$	

Kezeletlen betegek Tf vizsgálatának eredményei nemek
szerinti felbontásban

Stádium	II.				III.				IV.			
Szimptóma	A		B		A		B		A		B	
Nemek	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
n	3	5	0	0	12	16	9	7	13	6	36	22
$\bar{x}$	225,0	231,0	-	-	174,6	183,4	223,9	190,0	186,7	152,1	157,9	166,4
SD	10,0	38,6	-	-	51,2	44,8	80,5	38,9	34,7	68,3	63,3	55,1
p					N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
n	8		0		28		16		19		58	
$\bar{x}$	228,7		-		179,6		214,7		175,8		161,1	
SD	21,5		-		46,9		67,6		48,7		59,9	
p					< 0,05				N.S.			

21. táblázat

Tf vizsgálatok eredménye klinikailag tünetmentes
esetekben

Vizsgált csoportok		S T Á D I U M		
		II.	III.	IV.
<u>KEZELÉS</u>	n	1	17	10
<u>ALATT</u>	$\bar{x}$	250,0	275,0	221,5
	SD	-	67,5	70,3
<u>KEZELÉS</u>	n	0	31	8
<u>UTÁN</u>	$\bar{x}$	-	207,0	203,0
	SD	-	63,5	54,9
<u>ÖSSZESEN</u>	n	1	48	18
	$\bar{x}$	250,0	231,7	213,4
	SD	-	72,0	62,93

KA_{III} $\longleftrightarrow$ KU_{III} p < 0,01

KA_{IV} $\longleftrightarrow$ KU_{IV} p N.S.

Mint az eddigiekben is variancia analizissel azt kívántam eldönteni, hogy a stádium és klinikai aktivitás alapján azonos csoportokba sorolt betegek Tf szintjét mennyire befolyásolja a vizsgálat időpontja /22. táblázat/.

22. táblázat

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek Tf vizsgál-
atának variancia analízis eredménye

Stádium	Összehasonlított csoportok	F	df ₁	df ₂	p
III. A	KE KA KU	5,01	2	57	0,05
III. B	KE KA KU	0,77	2	22	N.S.
IV. A	KE KA KU	0,59	2	47	N.S.
IV. B	KE KA KU	1,98	2	103	N.S.

KE = kezelés előtt

KA = kezelés alatt

KU = kezelés után

A klinikai aktivitás és stádium alapján azonos csoportba sorolt betegeink esetében a kezelés hatására csak a III. A-ban találtam a Tf értékekben szignifikáns eltérést. Ezért a III. A stádiumhoz tartozó csoportok értékeit t próbával tovább vizsgáltam. A kezelés alatt álló betegek Tf szintje mutatott a kezeletlen csoporthoz viszonyítva jelentős emelkedést. / $p < 0,01$ /, javulást jelezve.

A 20. táblázat adataiból megállapíthatók még a következők:

Kezelés után a IV. B stádiumba tartozó betegek Tf értékei az A-hoz viszonyítva szignifikáns csökkenést / $p < 0,01$ /, míg a kezeletlen betegek esetében a III. B a III. A-hoz viszonyítva szignifikáns emelkedést mutattak. Ez utóbbi meglepő eredmény, mert a Tf - akut fázisu reaktáns.

A Tf III. stádiumból klinikailag tünetmentes állapotba került betegek esetében kezelés alatt szignifikánsan magasabb értéket adott, mint kezelés után.

Klinikai tünetekkel rendelkező és klinikailag tünetmentes esetek között szignifikáns Tf emelkedést találtam annak ellenére, hogy az értékek kis %-a normalizálódott csak.

3.3 SZÖVETTANI TIPUS ALAPJÁN CSOPORTOSÍTOTT HODGKIN KÓROS BETEGEK ESETÉBEN A VIZSGÁLT PARAMÉTEREK EREDMÉNYEI

Ebben a fejezetben azt kívántam tanulmányozni, hogy a szövettani típus alapján LP, NS, MC és LD csoportokba sorolt betegek vizsgálati eredményei között van-e jelentős eltérés /csak a kezeletlen betegek eredményeit értékeltem/?

3.3.1 CÖRULOPLAZMIN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI /23. táblázat/

LD-ban találtam a legmagasabb Cp átlagértéket.
LP —→ LD irányában az átlagértékekben emelkedő tendencia felismerhető. Különböző megfigyelésszámu, egyszempontos

variancia analizissel a NS, MC és LD között /a LP-t kihagytam az egy esetszám miatt /szignifikáns eltérést nem találtam/ $F = 0,42$, $df_1 = 2$, $df_2 = 69$ $p > 0,05/$.

23. táblázat

A szövettani típus és a Cp értékek közötti összefüggés

Szövettani típus	n	$\bar{x}$	SD
LP	1	32,8 ^x	-
NS	8	47,2	11,6
MC	38	47,7	14,7
LD	26	50,3	11,2
Nem tipizált, ill. típus ismeretlen	90	43,4	10,4

3.3 HAPTOGLOBIN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI /24. táblázat/

24. táblázat

A szövettani típus és a Hp értékek közötti összefüggés

Szövettani típus	n	$\bar{x}$	SD
LP	1	205,0 ^x	-
NS	8	241,0	87,9
MC	27	182,6	71,1
LD	19	196,5	66,6
Nem tipizált, ill. típus ismeretlen	61	179,4	74,3

NS-ban volt a legmagasabb Hp átlagérték. A NS, MC és LD között /LP-t az egy esetszám miatt nem analizáltam/

^x egy-egy beteg eredménye a 23, 24, 25 táblázatban.

variancia analízis alapján $F = 1,83$, $df_1 = 2$, $df_2 = 51$ / szignifikáns eltérés nem volt.

3.3.2 Tf VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI /25. táblázat/

25. táblázat

A szövettani típus és a Tf értékek közötti

összefüggés

Szövettani típus	n	$\bar{x}$	SD
LP	1	235 ^x	-
NS	11	219,1	55,44
MC	26	194,4	62,9
LD	19	149,1	57,2
Nem tipizált, ill. típus ismeretlen	63	169,6	52,81

A legalacsonyabb Tf átlagértéket LD esetében kaptam.

A NS, MC, és LD csoportok Tf értékei között /LP-t az egy eset-szám miatt nem analizáltam/ variancia analízis alapján $F=6,52$, $df_1 = 2$, $df_2 = 53$ / szignifikáns eltérést találtam.

Két mintás t próbával vizsgáltam, mely csoportok között van az eltérés. /26. táblázat/.

26. táblázat

A t próba eredménye NS, MC és LD csoportok
párosítása esetén

Vizsgált csoportok	t^{xx}	szf^{xxx}	p
NS MC	1,16	53	N.S.
MC LD	2,56	53	$<0,02$
NS LD	3,12	53	$<0,01$

A NS és LD, valamint MC és LD csoportok Tf értékei között találtam szignifikáns eltérést $/p < 0,02$ és $0,01$ /.

^x egy-egy beteg eredménye a 23, 24, 25 táblázatban

^{xx} csoporton belüli szórással számolva

^{xxx} csoporton belüli szórásnégyzet szabadságfoka

3.4 A HÁROM AKUT FÁZISU REAKTÁNS EGYIDEJÜ VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

Jogosan felmerülhet a kérdés, van-e értelme több akut fázisú reaktáns egyidejű vizsgálatának. Segít-e a betegség aktivitásának biztosabb felismerésében. A vizsgálatokat a/ klinikai tünetekkel rendelkező,

b/ klinikailag tünetmentes betegek esetében végeztem el. Az a/ csoportba sorolt esetekben a kóros értékeket, a b/ csoportba sorolt esetekben a fiziológiai értékekkel egyező értékeket vizsgáltam.

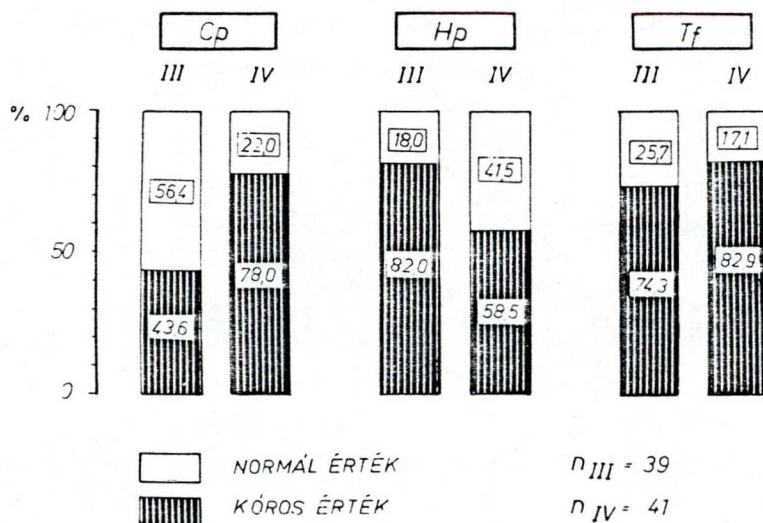
Csak az azonos vérmintákból végzett Cp, Hp és Tf vizsgálatok eredményeit értékeltem.

Fiziológiai értéknél az $\bar{x} + 2SD$ értéket, kórosnak Cp, Hp esetében az $\bar{x} + 2SD$ -nél nagyobb ill. $\bar{x} - 2SD$ -nél kisebb, Tf esetében az $\bar{x} - 2SD$ -nél kisebb értékeket tekintettem.

Vizsgálataimmal választ kívántam kapni a következő kérdésekre:

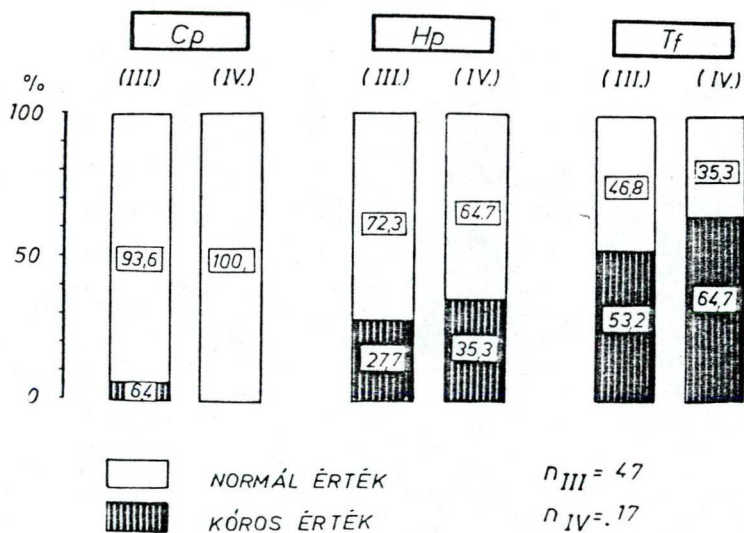
1. A két vizsgált csoportban mutat-e nagyobb %-ban kóros, ill. a fiziológiai értékkel egyező értéket az egyik vagy a másik paraméter ?
2. Milyen gyakorisággal fordul elő három, kettő, ill. egy paraméterben kóros, ill. a fiziológiai értékkel egyező érték ?
3. Mely paraméterpárok, ill. paraméterek kóros, ill. a fiziológiai értékkel egyező értékei fordulnak elő nagyobb gyakorisággal ?

A kóros és a fiziológiai értékkel egyező Cp, Hp és Tf értékek %-os megoszlását a 21. és 22. ábrák szemléltetik.



21. ábra

Kóros és a fiziológiai értékkel /normál érték/ egyező Cp, Hp és Tf értékek %-os megoszlása kezeletlen betegek esetében



22. ábra

Kóros és a fiziológiai értékkel /normál érték/ egyező Cp, Hp és Tf értékek %-os megoszlása klinikailag tünetmentes esetekben



27. és 28. táblázatok tartalmazzák.

27. táblázat

Az összehasonlító vizsgálat eredménye klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében

Stádium	Minták száma	A fiziológiai értéktől eltér /kóros/			Nincs eltérés
		3	2	1	
p a r a m é t e r					
III.	39	12 /30,8%/	17 /43,6%/	8 /20,5%/	2 /5,1%/
IV.	41	16 /39,0%/	18 /44,0%/	6 /14,6%/	1 /2,4%/

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében a paraméterek egyenkénti értékelésénél a Hp bizonyult III. stádiumban a legszenzitívebbnek /21. ábra/, a tévesen negatív érték 18 %, mely a három paraméter egyidejű vizsgálatával 5,1 %-ra csökkent.

A IV. stádiumban a Tf 82,9, a Cp 78,0 %-ban volt kóros, a tévesen negatív eredmény tehát 17,1, ill. 22,0 %, mely a három paraméter egyidejű vizsgálatával 2,4 %-ra csökkent.

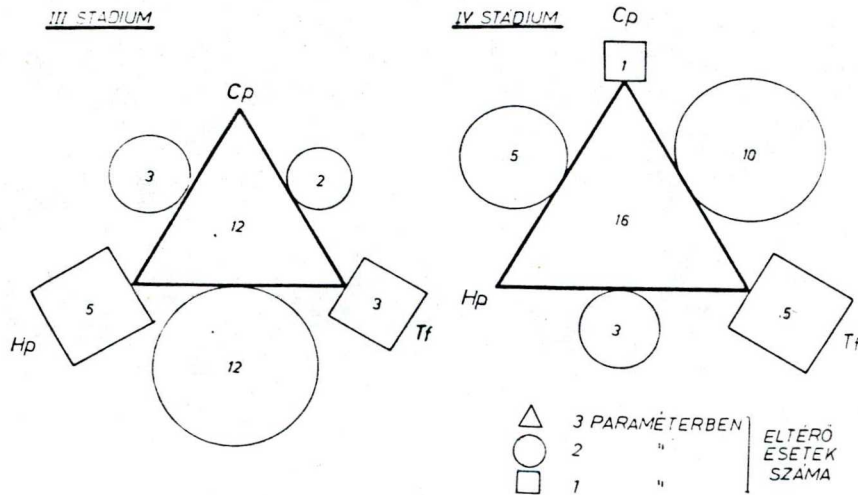
28. táblázat

Az összehasonlító vizsgálat klinikailag tünetmentes esetekben

Stádium	Minták száma	A fiziológiai értékkel egyező			Nem egyező
		3	2	1	
p a r a m é t e r					
III.	47	14 /29,8%/	25 /53,2%/	8 /17,0%/	0
IV.	17	5 /29,4%/	10 /58,8%/	2 /11,8%/	0

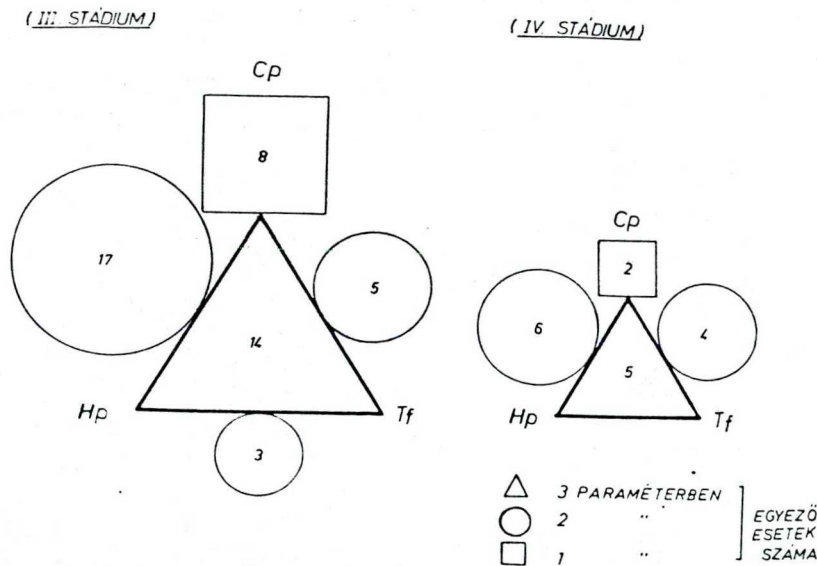
A III. és IV. stádiumból klinikailag tünetmentes állapotba került betegek esetében a fiziológiai értékkel legjobban egyező eredményt a Cp esetében találtam / 22. ábra/, A tévesen pozitív esetek száma III. stádiumban 6,4 %-ról a három paraméter egyidejű vizsgálatával 0 %-ra csökkent. /IV. stádiumban nem fordult elő a Cp vizsgálatok esetében téves pozitív eset./

A kóros ill. a fiziológiai értékkel egyező paraméter-párok, ill. paraméterek grafikus értékelését a 24. és 25. ábrák tartalmazzák.



24. ábra

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében a kóros paraméterpárok, illetve paraméterek grafikus értékelésének eredményei



25. ábra

Klinikailag tünetmentes esetekben a fiziológiai értékkel egyező paraméterpárok, illetve paraméterek grafikus értékelésének az eredménye

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében III. stádiumban a Hp és a Tf, IV. stádiumban a Cp és Tf egyidejű kóros értékei fordulnak elő leggyakrabban.

Klinikailag tünetmentes esetekben /a kezelés előtti stádiumtól függetlenül/ a Cp és a Hp esetében fordul elő legnagyobb számban a fiziológiai értékkel egyező eredmény.

3.5 A VIZSGÁLT FEHÉRJE FRAKCIÓK ÉS EGYÉB INDEXEK KÖZÖTTI KAPCSOLAT MEGHATÁROZÁSA

Hodgkin kórban rendszeresen végzett rutin vizsgálatok, valamint a vizsgált paraméterek közötti kapcsolat mérőszámaként a korrelációs együtthatót számoltam ki /29. táblázat/.

29. táblázat

Cp, Hp, Tf, vérsejtsüllyedés, Hb, Cu és össz-fehérje közötti korrelációs együtthatók /korrelációs matrix táblázat/

	Össz-fehérje	Cp	Hp	Tf	Vss	Hb	Cu
Cp	-0,66 ²	1					
Hp	-0,34	+0,48 ¹	1				
Tf	+0,31	-0,38	-0,44 ¹	1			
Vss	-0,50 ²	+0,81 ²	+0,70 ²	-0,57 ²	1		
Hb	+0,33	-0,66 ²	-0,53 ²	+0,48 ¹	-0,80 ²	1	
Cu	-0,36	+0,79 ²	+0,38	-0,25	+0,81 ²	-0,71 ²	1

Vizsgálatok száma: 22 vss = vérsejtsüllyedés

p < 0,05 1

p < 0,01 2

A vizsgált paraméterpárok között 14 esetben volt a korrelációs együttható szignifikáns. Pozitív korrelációt találtam a vérsejtsüllyedés és a Cp, Hp, Cu között, valamint a Cu és Cp /p < 0,01/ a Hp és Cp között /p < 0,05/.

Negatív korrelációt a vérsejtsüllyedés és Hb, Tf, összfehérje, Cp és a Hb, a Cp és az összfehérje, a Hp és Hb /p < 0,01/ a Hp és Tf /p < 0,05/ között.

3.6 A KÓRFOLYAMATHOZ TÁRSULÓ EGYÉB MEGBETEGEDÉS, ILLETVE SZÖVŐDMÉNY BEFOLYÁSA A MÉRT EREDMÉNYEKRE

A kórfolyamathoz társuló megbetegedés ill. szövőd-mény a mért értékek "valódiságát" befolyásolhatja /téve-sen negatív vagy pozitív értékeket adva/.

Vizsgálataim alapján a Cp, Hp^{es Tf} értékeket befolyásoló társ-betegségeket a 30. táblázatban foglaltam össze.

30. táblázat

A tévesen negatív és pozitív eredményt előidéző társbetegségek

Hodgkin kórhoz társuló dg	Teszt	Ered- mény	Vizsgálat eredménye
Amyloidosis	Cp	2	téves -
Bronchopneumonia	Cp	2	téves +
Pharingitis	Cp	3	téves +
Agresszív hepatitis	Hp	1	téves -
Autoimmun megbete- gedés	Hp	2	téves -
Pharingitis	Hp	3	téves +
Bronchopneumonia	Hp	2	téves +
Vashiányos anaemia	Tf	5	téves +

Transzfúzió az eredmények értékelését nehezíti !

3.7 A KEZELÉS HATÁSÁNAK MÉRÉSE A VIZSGÁLT PARAMÉTEREK- KEL

A kezelésre adott válasz alapján a betegek teljes, részleges remisszióba, illetve a kezelés ellenére progresszióba került csoportba sorolhatók. A fiziológiai, ill. a kóros értékek megoszlását a kezelés előtt és a kezelésre adott válasz alapján a kezelés után a 31. táblázat tartalmazza.

31. táblázat

A fiziológiai és kóros értékek megoszlása keze-
lés előtt és kezelés után

Eset- szám	Vizsgált paramé- ter	Értéke	K E Z E L É S			
			e l ő t t	u t á n		
				TR	RR	P
56	Cp	Fizio- lógias	21/56	17/17	17/17	11/22
		Kóros	35/56	0/17	0/17	11/22
42	Hp	Fizio- lógias	5/42	8/9	7/15	3/18
		Kóros	37/42	1/9	8/15	15/18
42	Tf	Fizio- lógias	11/42	3/9	6/14	3/19
		Kóros	31/42	6/9	8/14	16/19

Jelölések értelmezése: a törtvonal előtti érték a fizioló-
giai ill a kóros értékek száma, a
törtvonal utáni értékek a kezelés
előtti csoportban az összes, keze-
lés után a különböző csoportokba
került esetek száma.

TR = teljes remisszió

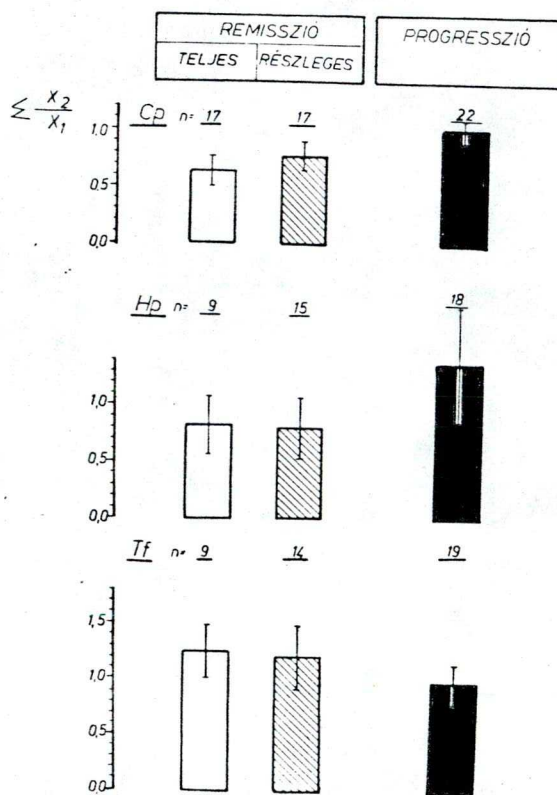
RR = részleges remisszió

P = progresszió

A vizsgálatok során a betegek egyrésze azonos csak,
számbeli eltérések ebből adódnak.

A kemoterápia hatásossága és a vizsgált paraméterek
közötti összefüggés statisztikai értékelését a 26. ábra
szemlélteti. A kezelés előtti értékek közötti különbségek

kiküszöbölésére a statisztikai értékelésnél /az $\bar{x}$, SD és az egymintás t próbák esetében/ a kezelés utáni és az előtti értékek hányadosával számoltam. Az ábrán az $\bar{x} \pm 95\%$ -os megbízhatósági határt tüntettem fel.



26. ábra

A kemoterápia hatásossága és a vizsgált paraméterek közötti összefüggés statisztikai értékelése

x_1 = kezelés előtti érték

x_2 = kezelés utáni érték

= $\bar{x} \pm 95\%$ -os megbízhatósági intervallum

A statisztikai számítás alapján teljes remisszióban a Cp szignifikáns csökkenést / $p < 0,001$ /, a Tf szignifikáns emelkedést mutatott / $p < 0,05$ /. Részleges remisszióba csak a Cp csökkent / $p < 0,001$ /. Progresszióban egyik paraméter sem mutatott szignifikáns eltérést.

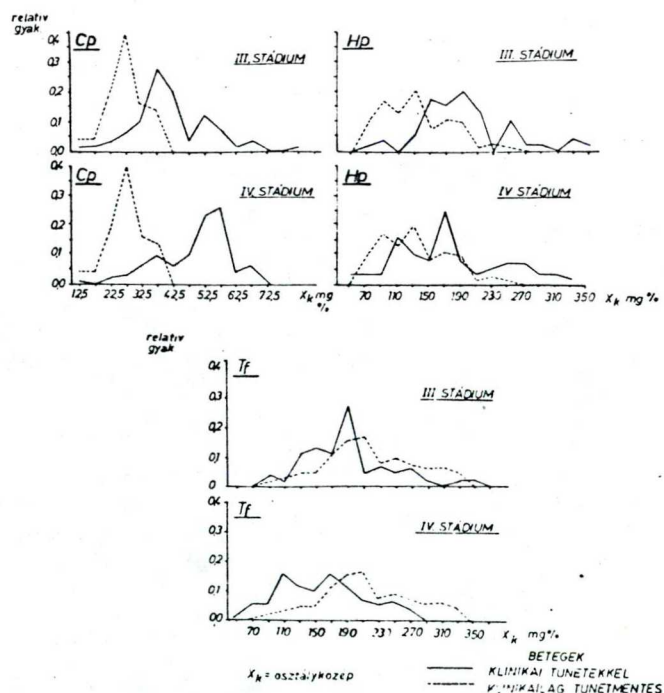
3.8 INDEXTULAJDONSÁGOK KIVÁNALMAINAK VIZSGÁLATA

Az orvosi munka során az inextulajdonságok kiválmalmai a következőkben foglalhatók össze Csukás és mtsai /1977/ szerint:

Jól fejezze ki a komplex változás lényegét. Az inextulajdonságok mennyiségéből lehessen visszakövetkeztetni a vizsgálni kívánt tulajdonság nagyságára. Az átmeneti zóna ne legyen széles. A stádiumok közötti különbség elkülönítésére alkalmas és ugyanazon folyamatokra vonatkozó más indexekkel kombinálható legyen. Minél kevesebb veszéllyel és kellemetlenséggel járjon a vizsgált személyre nézve. Technikailag könnyen kivitelezhető, szenzitív, specifikus, pontos, érzékeny és objektív legyen.

Kérdés: a vizsgált paraméterek mennyiben tesznek eleget a fenti követelményeknek.

A vizsgált paraméterekkel a fázis változás tanulmányozása. Klinikai tünetekkel rendelkező /aktív szak/ és klinikailag tünetmentes /inaktív szak/ betegek esetében megvizsgáltam a Cp, Hp és Tf értékek megoszlását. /27. ábra/



27. ábra

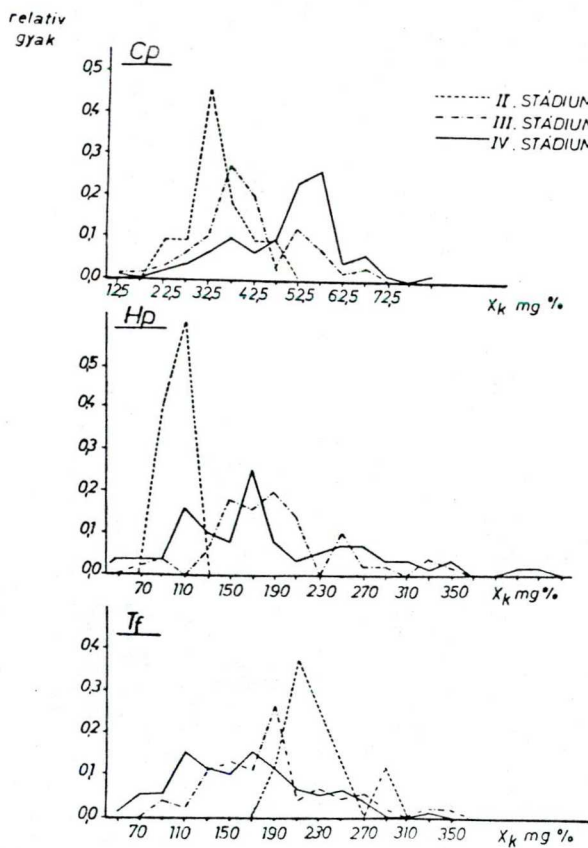
Tünet és tünetmentes esetekben a Cp, Hp és Tf vizsgálatok értékeinek megoszlása

$$\text{relativ gyakoriság} = \frac{\text{gyakoriság}}{\text{összes megfigyelések száma}}$$

Fázis változás követésére a Cp bizonyult a legalkalmasabb paraméternek, bár az átfedési zóna itt is nagy.

III. stádiumban a Hp, IV. stádiumban a Cp vizsgálatok esetében a vizsgált paraméterek szérumszintjét növelő, ill. csökkentő társbetegségek, illetve szövődmények jelenlétét ha kizárjuk, akkor az eredmények abszolút értékéből a beteg aktuális klinikai állapotára következtetni lehet.

A stádiumok közötti különbségek vizsgálatát a 28. ábra szemlélteti.



28. ábra

Stádiumok közötti különbség vizsgálata Cp, Hp és Tf esetében

A stádiumok közötti különbségek vizsgálatára a Cp, Hp és Tf nem alkalmas. Nagy az átfedési zóna.

Indexkombinációval az eredmények értékelhetősége növelhető. A Cp, Hp és Tf azonos szérum mintákból végzett vizsgálatával téves negatív érték III. stádiumban 5,1 %, IV stádiumban 2,4 %, míg a téves pozitív érték egyáltalán nem fordul elő /27. és 28. táblázat/.

Sem kellemetlenséget, sem veszélyt nem jelent a betegre nézve. A három vizsgálat 1 centrifugacső vérből elvégezhető.

A vizsgálat technikailag könnyen kivitelezhető, termosztát, spektrofotométer szükséges csupán elvégzéséhez. Vegyszerigénye nem jelentős. A Cp, Hp vizsgálat egy órán belül, a Tf meghatározás a precipitációs idő miatt 4 nap alatt ad eredményt.

Az un. akut fázisu fehérjék, mint már a bevezetőben említettem Hodgkin kórra nem specifikus paraméterek. Szenzitivitásukat és specificitásukat tünet és tünetmentes esetekben vizsgáltam. A számoláshoz felhasznált képleteket a 32. táblázat, az eredményeket a 33. táblázat és a 29. ábra szemlélteti.

32. táblázat

Szenzitivitás és specificitás meghatározása.
Eredménymatrix és definíciója

	B	$\bar{B}$	
T	TB	$T\bar{B}$	$\frac{TB}{TB+T\bar{B}} = P\left(\frac{B}{T}\right)$
$\bar{T}$	$\bar{T}B$	$\bar{T}\bar{B}$	$\frac{\bar{T}\bar{B}}{\bar{T}B+\bar{T}\bar{B}} = P\left(\frac{\bar{B}}{\bar{T}}\right)$
	$\frac{TB}{TB+T\bar{B}} = P\left(\frac{T}{B}\right)$ szenzitivitás	$\frac{T\bar{B}}{T\bar{B}+\bar{T}\bar{B}} = P\left(\frac{T}{\bar{B}}\right)$	
	$\frac{\bar{T}B}{TB+T\bar{B}} = P\left(\frac{\bar{T}}{B}\right)$	$\frac{\bar{T}\bar{B}}{T\bar{B}+\bar{T}\bar{B}} = P\left(\frac{\bar{T}}{\bar{B}}\right)$ specificitás	

32. és 33. táblázatban a jelölések értelmezése:

Teszt + = T

Beteg klinikai tünetekkel = B

Teszt - = $\bar{T}$

Beteg klinikai tünet nélkül = $\bar{B}$

A vizsgálatok pontosságát /reprodukálhatóságát/ a
a variációs koefficiens segítségével fejeztem ki $V\% = \frac{SD}{\bar{x}}$.

Cp-re 15-57 mg% koncentráció intervallumban 2,97 % ~ 1 mg%
Hp-re 60-150 " " " 4,3 " ~ 4,4 "
Tf-re 2,5-10 " " " 4,7 " ~ 0,3 "

A vizsgálatok érzékenységet - azaz a legkisebb koncentráció különbséget, mely a vizsgált módszer segítségével elkülöníthető - a szórás kétszeresével adtam meg.

Cp-re 2,10 mg%
Hp-re 9,03 "
Tf-re 0,56 "

33. táblázat

Cp, Hp és Tf vizsgálatok szenzitivitása és
specificitása

A/ Cp

III. stádium

	B	$\bar{B}$	
T	17	3	85,0
$\bar{T}$	22	44	66,6
	43,5	6,3	
	56,4	93,6	

IV. stádium

	B	$\bar{B}$	
T	32	0	100,0
$\bar{T}$	9	17	70,8
	78,0	0,0	
	21,9	100,0	

B/ Hp

III. stádium

	B	$\bar{B}$	
T	32	13	71,1
$\bar{T}$	7	34	82,9
	82,0	27,6	
	17,9	72,3	

IV. stádium

	B	$\bar{B}$	
T	24	6	80,0
$\bar{T}$	17	11	39,3
	58,5	35,2	
	41,4	64,7	

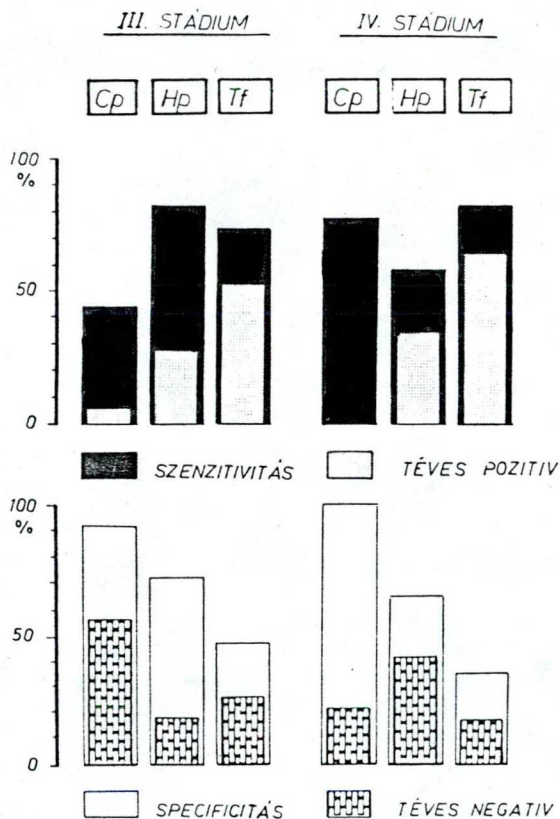
C/ $\overline{Tf}$

III. stádium

	B	$\overline{B}$	
T	29	25	53,7
$\overline{T}$	10	22	68,7
	74,3	53,2	
	25,6	46,8	

IV. stádium

	B	$\overline{B}$	
T	34	11	75,5
$\overline{T}$	7	6	46,1
	82,9	64,7	
	17,0	35,2	



29. ábra

Szenzitivitás és specifitás, valamint a téves pozitív és negatív esetek ábrázolása

A kezelés hatásának a le mérésére a Cp objektív paraméter. A kezelés előtt és után mért értékek változásából a kezelés eredményességére lehet következtetni.



4. EREDMÉNYEK ÉRTÉKELESE

4.1 AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELEÉSÉNEK NEHÉZSÉGEI

A válaszadás a disszertáció elején felvetett kérdésekre sok nehézségbe ütközik. A Hodgkin kór nem egységes kórkép, szövettanilag, klinikailag különböző változatai vannak.

A korszerű stádium besorolás alapján négy stádium, a szimptóma alapján A és B alcsoportokba bontás és a szövettani kép szerint 4 típus lehetséges. Így 32 alcsoport felállítására van lehetőség. A kezelés típusai is rendkívül változatosak. Objektív mérlegelésre ezért gyakorlatilag 100-nál nagyobb létszámú beteg esetében van lehetőség. Jelentős a betegek követése során fellépő kiesések száma is. Ennek oka részben az, hogy a vidéki illetve bejáró betegek nem jönnek vissza meghatározott időpontokban, vagy elhaláloznak. A vizsgálatok értékelhetőségét nehezíti az is, hogy az etikai szempontokat nem szabad figyelmen kívül hagyni a vizsgálat tisztasága érdekében. A kezelés folytatása csak akkor megengedett, ha nincs ellenjavallat. Gyakran előfordul, hogy a kezelést különböző okok miatt abba kell hagyni, vagy újabb típusra kell áttérni. A társbetegség fennállása illetve szövődmény fellépése önmagában is, de az alapkezelés mellé adott egyéb gyógyszer kezelés miatt is zavarhatja az eredmények értékelhetőségét. Igen nehéz az ideális vizsgálati feltételek megteremtése. Viszonylag nagyszámú adat gyűjtésére van szükség ahhoz, hogy egy-egy csoportba megfelelő számú beteg kerüljön. Ezen zavaró körülmények ellenére is szükség van a hatékonyabb kezelés érdekében a feltett kérdésekkel foglalkozni.

4.2 AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE STÁDIUM ÉS KLINIKAI AKTIVITÁS ALAPJÁN

A betegség kiterjedésének a meghatározása a helyes terápia megválasztásának elengedhetetlen feltétele, prognosztikai szempontból is igen lényeges. A Hodgkin kóros betegek az Ann Arbori konferencia /1971/ szerint négy stádiumba sorolhatók, jelenleg ezt tartják a legkorszerűbb osztályozásnak. I., II. és a III. stádium a betegség lymphaticus rendszeren belüli kiterjedésére, a IV. stádium az extralymphaticus manifesztációra utal. A stádium mellett feltüntetett A és B az aktiválódás klinikai tüneteinek hiányát, illetve jelenlétét tünteti fel. I., II. stádiumban a betegek kórjóslata jobb, mint a III. és IV. stádiumban, a B tünet valamennyi stádiumban a rosszabb állapot jeleként értékelendő.

A Cp, Hp és Tf vizsgálatok eredményeit a klinikai aktivitás és stádium besorolás alapján értékeltem, választ keresve a disszertáció elején felvetett első kérdésre:

A vizsgált akut fázisu fehérjék:

a/ milyen értéket adnak a klinikai aktivitás és stádium besorolás alapján ?

b/ a betegség kiterjedésének a lemérésére szolgáltatnak-e adatot ?

c/ a klinikai állapot változását követik-e ?

A közlemények kevés kivételtől eltekintve nem térnek ki az A és B alcsoportok, nem szerinti felbontás alapján az eredmények értékelésére.

Vizsgálataim a következő megállapításokat teszik lehetővé:

a/1. Klinikai tünetekkel rendelkező betegek Cp átlagértéke /a II. stádiumtól a IV. stádiumig az azonos jelzésű csoporton belül emelkedő tendenciát mutatott/
II. A 34,9, III. A 42,3, III. B 42,0, IV. A 44,5,

IV. B $51,5 \text{ mg\%}$. II. A $\longleftrightarrow$ III. A, II.A $\longleftrightarrow$ IV. A,
valamint III. B $\longleftrightarrow$ IV. B csoportok között szigni-
fikáns emelkedést mértem.

II. B $\longleftrightarrow$ III. B, II. B $\longleftrightarrow$ IV. B-t nem értékel-
hettem adathiány miatt.

B szimptóma megjelenése esetén IV. stádiumban
szignifikáns Cp emelkedést találtam.

Kezelés alatt és után klinikailag tünetmentessé nem
vált betegek Cp vizsgálatának eredményeit a stádium
és a klinikai aktivitás alapján osztályoztam a III.
A és IV. A stádiumban kezelés után a kezeletlen ér-
tékekhez viszonyítva szignifikáns csökkenést mértem,
III. stádiumban már kezelés alatt is.

A B jelzésű csoporton belül ezt nem tapasztaltam.
Egyformán magas értéket mértem mindhárom időpontban.

Az A jelzésű csoportokban a kezelés alatt és után
mért Cp csökkenés azzal magyarázható, hogy a Cp a
betegek állapotában bekövetkező változást érzékenyen
jelezte, /pl. a nyirokcsomó kisebbedést/ míg az Ann
Arbori osztályozás a tünetek kisebb nagyobb mérvű
változását nem veszi figyelembe. A beteg ugyanabban
a csoportban marad mindaddig, amíg a panaszai meg
nem szűntek, illetve az állapot rosszabbodása miatt
a B jelzésű csoportba át nem került. Rák /1978/szerint
is a mai klinikai osztályozás hiányossága, hogy a be-
teggócok nagyságát /a daganatsejtek tömegét/ nem je-
löli.

Megfigyelhető volt az is, hogy III. stádiumban a be-
tegek gyorsabban reagáltak a kezelésre, mint a IV.
stádiumban, állapotukban a javulás hamarabb észlelhe-
tővé vált. III. stádiumban már kezelés alatt a Cp
eredmények erős csökkenést mutattak /KA $\longleftrightarrow$ KU
p $< 0,001$ /, mely a kezelés folytatása után sem válto-
zott jelentősen.

III. stádiumban kezelés alatt, IV. stádiumban kezelés alatt és után az A és B jelzésű csoportok között szignifikáns eltérést találtam.

Ennek oka az lehet, hogy a B jelzésű csoportban, mint már említettem azonos stádiumon belül az értékek nem változtak viszont az A jelzésűben azonos stádiumon belül csökkenés volt. Így a kettő között a különbség megnövekedett. Lényeges megjegyezni, hogy a vizsgálat időpontját az eredmények értékelésénél mindig szem előtt kell tartani. A Cp a beteg állapotában bekövetkező változást /részleges javulást/ is jelezni képes, ez a kezelés hatásosságának megítélésében jelentős /ld. később/.

A csak stádium és klinikai aktivitás alapján a vizsgálat időpontját figyelembe ^{nem} vevő osztályozás esetén a betegek Cp vizsgálatának eredményei ezért esnek gyakran a fiziológiai tartományba.

Klinikailag tünetmentes állapotban a Cp az esetek legnagyobb részében normalizálódott.

a/2. Klinikai tünetekkel rendelkező betegek Hp vizsgálata alapján a legmagasabb átlagértéket III. B stádiumban mértem.

II. A 104,8, III. A 180,0, III. B 217,1, IV. A 173,8, IV. B 193,5 mg%. II. A $\longleftrightarrow$ III. A, II. A $\longleftrightarrow$ IV. A csoportok Cp értékei között a változás szignifikáns volt.

/Itt sem adódott lehetőség a II. B $\longleftrightarrow$ III. B és II. B $\longleftrightarrow$ IV. B csoportok közötti értékelés elvégzésére/.

A Hp szint emelkedés III. stádiumban a B szimptóma jelenléte esetén jelentős.

A vizsgálat időpontja nem befolyásolta lényegesen a stádium és klinikai aktivitás alapján azonos csoportokba sorolt betegek értékeit. Az A jelzésű csoportban

a Hp szint kezelés alatt és után a kezelés előtti értékhez viszonyítva ugyan csökkent, /p N.S./ a B jelzésű csoportban ezt sem tapasztaltam.

A IV. stádiumban kezelés alatt és után az A és B jelzésű csoportok között szignifikáns eltérést találtam.

Klinikailag tünetmentes esetekben a Hp III. és IV. stádiumhoz viszonyítva /kivéve a IV. A-t/ szignifikáns csökkenést mutattak, javulást jelezve, ennek ellenére az eredmények egyrésze esik csak a fiziológiai tartományba.

- a/3. Klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében a legalacsonyabb Tf szintet IV. B-ben mértem.
II. A 228,7, III. A 179,6, III. B 214,7, IV. A 175,8, IV. B 161,1 mg%. A II. A $\longleftrightarrow$ III. A, II. A $\longleftrightarrow$ IV. A, valamint III. B $\longleftrightarrow$ IV. B csoportok értékei között szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető / II. B $\longleftrightarrow$ III. B, II. B $\longleftrightarrow$ IV. B megfigyelésére nem volt lehetőségem./

Meglepő a B és A jelzésű csoportok közötti vizsgálat eredménye.

Az állapot rosszabbodását III. stádiumban nem követte a csökkent Tf szint. További kiegészítő vizsgálat szükségességét veti fel ez a megfigyelés.

Stádium és klinikai aktivitás alapján azonos kategóriába sorolt betegek Tf értékei III. A-ban a kezelés alatt a kezeletlen értékekhez viszonyítva szignifikánsan emelkedtek. Kezelés alatt mért magasabb érték /negatív akut fázisu reaktáns lévén a Tf/ a beteg állapotában bekövetkező javulás jelzőjeként értelmezhető.

Klinikailag tünetmentes esetekben a Tf az esetek jó részében nem képes normalizálódni, III. IV. stádiumhoz viszonyítva

a III. B stádiumot kivéve, szignifikáns emelkedéssel jelzi a beteg állapotában bekövetkező javulást.

b/ A Cp, Hp és a Tf vizsgálatok a betegek stádium szerinti elkülönítésére, a betegség kiterjedésének a le mérésére a nagy átfedési zóna miatt nem alkalmasak.

c/ A beteg állapotában bekövetkező kisebb-nagyobb változást a Cp a III. de különösen a IV. stádiumban jól jelzi. A vizsgálat időpontja az eredmények helyes értékelése szempontjából rendkívül fontos. Klinikailag tünetmentes esetekben az értékek stádiumtól függetlenül normalizálódtak /egyes esetekben erős csökkenést észleltem/.

A Hp és a Tf kevésbé képes a beteg állapotában bekövetkező gyors változás jellemzésére. Ennek ellenére értékeik a klinikailag tünetmentes csoportban a III. IV. stádiumhoz viszonyítva Hp esetében csökkenetek /kivéve a IV. A-t/ és Tf esetében emelkedtek /kivéve III. B-t/. Mindkét paraméter esetében egyaránt előfordultak nagyobb számban kóros értékek.

A szérumfehérje frakciók diagnosztikai és prognosztikai jelentőségének a vizsgálata jó és rosszindulatu megbetegedésekben már régóta és ma is a kutatás előterében áll. /Malpas, Fairley, 1964/.

Az addig megjelent közlemények egyértelműen bizonyítják, hogy a szérum^{Cp}ves a Cu szint emelkedés nem specifikus rosszindulatu megbetegedésekre /Pineda és mtsai, 1962. Mondorf és mtsai, 1971. Mortazavi és mtsai, 1972./, a klinikai aktivitás meghatározására mégis érdemes elvégezni, különösen Hodgkin kórban /Pagliardi, Giangrandi, 1960. Pisi és mtsai, 1968. Warren és mtsai, 1969. Tura és mtsai, 1968. Hrgovcic és mtsai, 1973. Bodrogi és mtsai, 1975/.

Magyar szerzők közül elsőként számoltunk be /Tóth és mtsai, 1971. 1972 / solid tumoros és vérképzőszervi megbetegedésekben a Cp vizsgálatok eredményeiről. A legjelentősebb

eltérést Hodgkin kórban találtuk, ezért a vizsgálatokat nagyobb beteganyagon tovább folytattuk és értékeltük /Tóth és mtsai, 1976, 1977, 1978. /. Megállapításainkat Balogh /1974/, Vasygova, Lorie /1974/, később Foster és mtsai /1977/ megerősítették. Jelenleg nem tisztázott a Cp emelkedés oka a betegség előrehaladott aktív szakában. Fisher, Shifrine /1978/ daganatos betegségekben felfigyelt a szialinsav, aszialo-Cp, szialiilált-Cp koncentráció, valamint a szialiltranszferáz, neuraminidáz aktivitás között fenálló összefüggésre. Feltevése szerint az emelkedett Cu és Cp szint a Cp csökkent katabolizmusának tulajdonítható, melyért az aszialo-Cp tumorsejtek felszínén végbemenő szializációja felelős. A Cp szint emelkedés a tumorsejtek osztódási sebességével és nem a tumor nagyságával arányos.

A Hp szerepéről, jó és rosszindulatu megbetegedésekben mért eredményeiről számos közlemény jelent meg /Hevér, 1962 /. Elsőként Jayle /1956/ hívta fel a figyelmet, hogy Hodgkin kóros betegek α_2 globulin szaporulatát tulnyomórészt Hp okozza. Iványi és mtsai /1961/, később Jayle, Ennerlyer /1968/ megerősítette ezeket a megfigyeléseket. Magyar szerzők közül elsőként Sábel, Eckhardt /1963/ vizsgálta haemoblastosisos és daganatos betegeken a stádium és Hp szint közötti összefüggést. A betegség előrehaladott stádiumában magasabb Hp szintet mértek, mint lokalizált szakban.

Véleményük szerint is a Hp meghatározás differenciáldiagnózisban nem alkalmazható, de a nyirokcsomókat ért folyamat progressziójának ütemére nézve értékes felvilágosítást adhat. Hevér /1962/, Hevér és mtsai /1972/ a Hp szint és a tumor-szövet anyagcseréje között összefüggést találtak.

A Hp génfrekvencia és a különböző betegségek közötti kapcsolatot többen tanulmányozták /Hevér, 1968/. Rosszindulatu megbetegedések közül leukémiában Peacock /1966/ megfigyelte, hogy a betegség veszélye Hp^1 génfrekvencia esetén 3 x, 4 x nagyobb, mint Hp^2 esetén. Vizsgálataim alapján a Hodgkin kór és a Hp típus között összefüggést nem találtam. Ujabban Baksi és mtsai /1976/ rákos betegek szérumában az egyes Hp frakciók elektroforetikus mobilitásában észlelt különbséget.

A vas metabolizmusban bekövetkező változásokkal Beamisch és mtsai /1976/ foglalkoztak behatóbban. A betegség generalizált szakában a vas metabolizmus zavara jelentősebb, mint lokalizált szakban. Hughes /1972/ nagyszámu rákos beteget vizsgálva megállapította, hogy a Tf szint vérképzőszervi megbetegedésekben szignifikánsan alacsonyabb, mint a normál kontroll csoportban. Ezen belül a beteganyagot csoportokra nem bontotta. Foster és mtsai /1977/ elektronspinrezonanciával végzett vizsgálatait alapján a Tf-t a klinikai aktivitás jó indexének tekintik.

Tünetmentes esetek boncolásakor talált Hodgkin kóros elváltozás több esetben amellet szól, hogy hosszú túlélések esetén is nem gyógyulásról, hanem valamilyen egyensulyi állapotról van szó a Hodgkin kóros burjánzás és azt előidéző agens között /Strum, Rappaport, 1971/. Ez a kérdés még nem eldöntött.

A téves + Hp és Tf értékek előfordulása megerősíti azt a feltételezést, hogy állandó kölcsönhatás van a gazdaszervezet és az azt előidéző alapbetegség között.

4.3 SZÖVETTANI TIPUS ALAPJÁN AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

A Hodgkin kór szövettanilag különböző típusai: LP, NS, MC, és LD /Lukes és Butler, 1966/. A szövettani kép és a betegség kórlefolysa között összefüggés van, a LP és a NS jobb prognózis, mint a MC és LD /Kelényi, 1975/.

Megnehezíti a pusztán szövettani típuson alapuló prognosztikai következtetést az a körülmény, hogy az egyes nyirokcsomók ugyanazon időpontban sem mindig azonos szövettani tipushoz tartoznak /Eckhardt, 1977/, sőt az is előfordulhat, hogy a kórlefolys során különböző időpontokban végzett vizsgálatok típus változást mutatnak az előnytelenebb prognózis irányába /a NS kivétel, mert ez ritkán változik/ /Kelényi, 1975/.

A szövettani típusok és a különböző biokémiai paraméterek közötti összefüggést többen tanulmányozták szérumban rézre Thorling, E., Thorling, K. /1976/ ún. aktivitási indexre Obrecht és mtsai, /1971/ a különböző Hodgkin kóros szövetek biokémiai sajátosságaira Piperno, Kallen /1973/. Cp, Hp és Tf-re ilyen vonatkozásban irodalmi adatot nem találtam.

LP mindössze egy esetben fordult elő a szövettanilag tipizált betegek között, ezért csak a NS, MC és LD szövettani típusba tartozó betegek adatait értékeltem statisztikai számítások segítségével.

A vizsgálatok alapján a következőket állapítottam meg:

1. A szövettani típusok/NS, MC, LD/és a Cp vizsgálatok eredményei között szignifikáns eltérést nem találtam, bár a legalacsonyabb Cp érték $\bar{x} = 32,8$ LP, a legmagasabb $\bar{x} = 50,2$ LD esetében fordult elő. A Thorling, E. Thorling, K. /1976/ által rézre megfigyelt összefüggések tanulmányozására /LP $\longleftrightarrow$ MC, LP $\longleftrightarrow$ LD/ sajnos nem volt lehetőség.

2. A Hp szint^{NS} esetében volt a legmagasabb $\bar{x} = 241,0$, de ennek ellenére nem mutatott szignifikáns eltérést a másik két tipushoz viszonyítva.
3. A Tf és a szövettani típus között viszont összefüggést tudtam kimutatni. Kezeletlen klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében a legrosszabb prognózisú LD típus mutatott legalacsonyabb Tf értéket $\bar{x} = 149,1$, mely szignifikáns csökkenést mutatott a NS-hoz $\bar{x} = 219,1$ és a MC tipushoz $\bar{x} = 194,4$ képest. Érdekes módon erre még eddig senki sem figyelt fel.

4.4 HÁROM AKUT FÁZISU REAKTÁNS EGYIDEJŰ VIZSGÁLATÁNAK A JELENTŐSÉGE

A tévesen negatív és pozitív eredményt előidéző okokat nem ismerjük és nem is ismerhetjük elég pontosan. Jól választott, egymást kiegészítő szenzitív és specifikus indexek egyidejű vizsgálatával elérhető ezen téves eredmények csökkentése. Erre vonatkozó próbálkozások folytak már /Obrech et al, 1968, Oertel, Gerhartz, 1976, Vasygova, Lorie, 1974/.

A Cp, Hp és Tf azonos szérumból végzett vizsgálatáról és eredményeinek újszerű értékeléséről elsőként számoltunk be /Tóth et al, 1976, 1977, 1978/.

Mint a 21. és 22. ábrákból látható kezeletlen klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében III. stádiumban a Hp /18 %/, IV. stádiumban a Tf /17,1 %/, klinikailag tünetmentes III. stádiumban a Cp /6,4 %/ mutatott legkevesebb téves értéket.

Az egyidejűleg meghatározott három akut fázisú reak-táns vizsgálatával a tévesen negatív esetek száma III. stádiumban 18-ról 5,1 %-ra, IV. stádiumban 17,1-ről 2,4 %-ra, míg a tévesen pozitív esetek száma III. stádiumban 6,4-ről 0 %-ra csökkent, IV. stádiumban a Cp kivétel nélkül minden

esetben a fiziológiai értékkel megegyezett, téves pozitív érték nem volt.

Klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében III. stádiumban a Hp és a Tf, IV. stádiumban a Cp és a Tf kóros értékei fordultak elő a leggyakrabban. Klinikailag tünetmentes esetekben stádium beosztástól függetlenül a Cp és a Hp képes legjobban normalizálódni.

Egy-egy vizsgált paraméter eredményének értékelésénél körültekintőnek kell lennünk és figyelembe kell vennünk a várható értéket esetleg befolyásoló Hodgkin kórhoz társuló betegséget és szövődményt. Három paraméter azonos szérum mintából történő meghatározása és értékelése esetén az eredményeket befolyásoló tényezők csökkennek.

4.5 A VIZSGÁLT FEHÉRJE FRAKCIÓK ÉS EGYÉB INDEXEK KÖZÖTTI KAPCSOLAT ÉRTÉKELESE

Kérdés feltevés az volt, hogy van-e összefüggés Hodgkin kórban rutinszerűen végzett összefehérje hemoglobin vérsejtsüllyedés és a jelenleg kísérleti stádiumban levő Cp, Hp és Tf vizsgálatok eredményei között.

A kapcsolat mérőszámaként 21 korrelációs együtthattót számítottam ki. 14 esetben kaptam szignifikáns eredményt.

Pozitív korrelációt kaptam a vss és a Cp, Cu, Hp, a Cp és Cu, a Hb és Tf, a Hp és Cp között.

Saját korábbi vizsgálatainkban is /Tóth és mtsai, 1975/ különböző stádiumban lévő Hodgkin kóros betegektől vett vérmintákban meghatároztuk a Cp-t és a vss-t. Normális süllyedés esetén a normál tartományon belüli értékeket, míg erősen emelkedett vss > 41 mm/h/ esetén többnyire kóros Cp-t mértünk.

Hevér /1962/ szerint a magas Hp érték mellett a süllyedés fokozott, de a süllyedés nem függ közvetlenül a Hp szinttől. Iványi és mtsai /1961/ nem találtak közöttük összefüggést.

A Cp, Hp és a vss közötti korreláció tulajdonképpen várható. A vérsejtsüllyedés létrejöttében az agglomerátum képződés döntő szerepet játszik. Az agglomeráció úgy jön létre, hogy bizonyos plazmafehérjék a vörösvértestek specifikus süllyedés receptoraira adszorbeálódnak. A süllyedésben szerepet játszó plazmafehérjék a fibrinogén, cöru-loplazmin, haptoglobin, paraprotein, hideg agglitininek és autoagglutininek /Sós, 1974/.

A Cp és a Cu közötti korreláció nem szorul magyarázatra, hiszen a Cp Cu tartalmu fehérje. Mégis előfordult bizonyos malignus megbetegedésekben /vastagbél és tüdő malignus megbetegedéseiben/, hogy nem találtak közöttük kapcsolatot.

A Hb és a Tf közötti kapcsolatra válogatás nélküli rákos betegek szérumának vizsgálatakor Hughes /1972/ is felfigyelt. Ilyen korrelációt a kontroll csoportban nem talált.

Negativ korrelációt találtam a vss és Tf, Hb , összfehérje, a Hb és Cu, Cp valamint a Cp és összfehérje, Hp és Hb a Tf és Hp között.

Hodgkin kórban a Cp, Hp és Tf értékek közötti kapcsolatra vonatkozó vizsgálataim eredményét összevetve Werner és mtsai /1972/ egészséges egyénekre vonatkozó megállapításai-val , azt találtam, hogy csak Tf és a Hp közötti korreláció-ra kaptam egyező értéket.

4.6 KÓRFOLYAMATHOZ TÁRSULÓ EGYÉB MEGBETEGEDÉS ÉS SZÖVÖDMÉNY HATÁSA AZ ÉRTÉKEK ALAKULÁSÁRA

A kórfolyamathoz társuló betegség, illetve szövödmény felelős a téves pozitív, illetve negatív értékekért. Viszonylag nagyszámu megfigyelés szükséges a vélt vagy igazi

összefüggések felismeréséhez és bizonyításához.

A Cp, Hp és Tf szintet befolyásoló élettani, kórtani és egyéb tényezőket a 3, 5. és 6. táblázatban foglaltam össze.

Ezért most csak beteganyagunkban előfordult és magyarázatra szoruló esetekkel foglalkozom.

A Cp szintet emelő gyulladásos folyamat /phlebitis, pharyngitis, bronchopneumonia/, fertőzés /orbánc, herpes zooster/ közismert hatását én is megfigyelhettem. Viszont meglepő negatív eredményt kaptam két IV. B stádiumban levő beteg esetében. Nem sokkal később a korbonctani lelet a kórfolyamathoz társult amyloidosist állapított meg. Irodalmi adatot erre vonatkozóan nem találtam. Így csak a további megfigyelések igazolhatják vagy cáfolhatják a közöttük fennálló összefüggést.

Elvileg elképzelhető, hogy az amyloid/a mesenchymális sejtek termelte fibrillumokat képező fehérje/lerakódás a Cp szintézis zavarát okozva csökkenti a várt Cp szintet.

Az alapbetegséghez társult haemoliticus anaemia, illetve májkárosodás a Hp szintet befolyásolta. Ismeretes a szabad Hb komplex formában megköti a Hp-t s ezzel a keringésből eltűnik. Chr. agresszív hepatitis esetében csökkent Hp-t mértem. A májkárosodás egyelőre nem tisztázott módon szintén Hp szint csökkenéshez vezet /Fehér és mtsai, 1977/.

A vashiányos állapot a Tf eredmények értékelhetőségét befolyásolta. Ilyen esetekben a plazma Fe szint csökkenés mellett a Tf emelkedett értéket ad, viszont a vastelítettség kisebb. A betegség aktivitásának pontos megítéléséhez a szérum Fe és vaskötőképesség meghatározására is szükség van.

A vizsgálatok értékelhetőségét gyakran zavarja a kezelés hatására fellépő anaemia, leukopenia, trombopenia, melynek gyors megszüntetésére gyakran transzfuziót, leukocytá illetve trombocytá szuszpenziót adnak a betegnek. Ezen beavatkozások után elvégzett vizsgálatok eredményei nem értékelhetők.

4.7 A KEZELÉS HATÁSÁNAK MÉRÉSE A VIZSGÁLT PARAMÉTEREK- KEL

A gyógyszer hatás lemérése nem mindig könnyű és nem mindig kielégítő. "A daganatgátló hatás megállapításának tökéletesítése" fontos feladat. Érdekes tehát az elért hatás korai és prognosztikai szempontból is helytálló megítéléséhez bevált és új módszereket alkalmazni. Amikor a kezelés hatására bekövetkező változásokat kívánjuk tanulmányozni, akkor valameilyen objektív módszer igénybevételével kell ezt meghatározni. Kérdés, hogy a vizsgált paraméterek, amelyek általában fázis változás követésére alkalmasak, mennyiben felelnek meg ezen követelménynek.

Jelen munkámban három kombinált citosztatikus kezelés: VM - 26 + Natulán + Prednisolon, Vincristin + Natulán + Prednisolon, valamint a Cyclophosphamid + Oncovin + Procarbasin + Prednisolon /az ún. COPP/ hatását vizsgáltam. 56 esetben sikerült értékelni a Cp, 42-42 esetben a Hp és a Tf vizsgálatok eredményeit.

Teljes remisszió esetén a Cp és a Tf szignifikánsan változott, a Cp csökkent, a Tf emelkedett, tehát a betegek állapotában bekövetkező változásokat jelezték. Kezelés után az összes Cp érték normalizálódott, míg 9 Tf értékből csak 3.

Részleges remisszióban csak a Cp csökkenés volt szignifikáns.

Teljes és részleges remisszióban nagyszámban fordultak elő ugyan normál Hp értékek, de nem mutattak szignifikáns csökkenést a kezelés előtti értékhez viszonyítva.

Progresszióban egyik paraméter értékében sem következett be lényeges eltérés, bár tévesen negatív Cp, Hp és Tf értékek előfordultak. Az esetek többségében a vizsgálatok eredménye a klinikai képpel összhangban volt.

Napjainkban alkalmazott kombinált citosztatikus kezelések hatásának a le mérésére a Cp bizonyult a legalkalmasabbnak. A fázis változást viszonylag jól követi, mert részleges és teljes remisszió esetén is szignifikáns csökkenésével, normalizálódással, progresszióban pedig a kiindulási értékhez viszonyítva változatlan vagy emelkedő értékével jelzi a beteg aktuális klinikai állapotát. A klinikusnak tudnia kell, hogy a kezelés hatásának le mérésére csak abban az esetben használható, ill. nyújt segítséget, ha a kezelés utáni értékeket a kezelés előtti értékhez tudja hasonlítani. Az abszolút érték nem képes jelezni a kezelésre adott választ. A Cp eredmények értékelésénél a vizsgálat időpontja lényeges !

A Hp és a Tf mivel rövid időn belül normalizálódásra kevésbé képes a kezelés hatásának le mérésére önmagában nem alkalmas. Azonos szérum mintákból két vagy három paraméter meghatározása itt is az eredmények értékelhetőségét növeli.

Vizsgálataim alátámasztják és kiegészítik a Cp-re vonatkozó eddigi megfigyeléseket.

Pisi és mtsai /1968/, Tura és mtsai /1968/ előrehaladott aktív fázisban lévő betegeknél emelkedett, míg remisszióban csökkent, vagy normális Cp értéket észleltek.

Monoterápiában /VM-26 vagy Endoxan vagy Vinblastin/ részesült betegek Cp vizsgálatának eredményéről beszámolva megállapítottuk. /Tóth és mtsai, 1972, 1975 / hogy előrehaladott stádiumban lévő betegek esetében a kezelés előtt és után az értékek lényegesen nem változtak, de állapotukban sem következett be változás, illetve javulás.

Kombinált kemoterápiát alkalmazva /VM-26 + Natulán + + Prednisolon, vagy Vincristin + Natulán + Prednisolon/ eredményes kezelés hatására, melynél tényleges és részleges remisszió következett be, a szérum Cp csökkent vagy normalizálódott, míg a kezelés ellenére progrediáló folyamatokban értéke emelkedett vagy nem változott /Tóth és

mtsai /1976, 1977, 1978/, Vasygova, Lorie /1974/ szerint. Hodgkin kórban a kezelés hatásosságának és a prognózisnak is jó jelzője a Cp és a Hp vizsgálat. Ezt utóbbit vizsgálataink nem igazolták.

Magyar szerzők közül Balogh /1974/ tumoros és haemoblastosisos betegek jelentős részénél remisszió esetén csökkent Cp szintet talált. Véleménye szerint, bár még nem tisztázott, lehetséges, hogy a Cp szint változás a kezelés tumor növekedési sebességét akadályozó és gyulladásgátló hatás együttes következményének eredménye. Állatkísérletekben szerzett tapasztalatai alapján a citosztatikum szerkezetétől függetlenül képes a Cp szintet befolyásolni /Balogh, 1971/. Megállapítása szerint nem a réz-anyagcsere befolyásolásával csökken a Cp szint.

Foster és mtsai /1977/ elektronspinrezonanciával határozott meg Cp-t, sőt Tf-t is. A kezelésre adott válasz jó indexének tekintette mindkettőt. Utóbbi megállapítással /Tf-re/ nem teljes mértékben egyezik saját megfigyelésünk.

Hevér és mtsai /1972/ a Hp szint kisebb-nagyobb mértékű ingadozását figyelte meg daganatos betegek kemoterápiás kezelése után.

4.8 INDEXTULAJDONSÁGOK KIVÁNALMAINAK ÉRTÉKELESE

Az indexek vizsgálata során a két fő szempont az, hogy mit mérjünk és hogyan. Minden esetben ki kell választani az adott körülményeknek megfelelően azt a kevés számú mutatót, mely a legelőnyösebben mutatja a vizsgálni kívánt változást. A legelőnyösebb sok mindent jelenthet, a legfontosabbat, a legkönnyebben mérhető, a legreprodukálhatóbbat, a legkevésbé kellemetlent stb.

Nem ismerünk olyan indexet, mely valamennyi fent említett követelménynek megfelelné. A cél azonban mindig az, hogy minél kevesebb "ráfordítással", minél több eredményt érjünk el.

A Hodgkin kórban vizsgált paraméterek a fenti követelményeknek a következőkben felelnek meg:

Fázis változás követésére a Cp bizonyult a legalkalmasabb paraméternek, bár az átfedési zóna itt is nagy.

III. stádiumban a Hp, IV. stádiumban a Cp vizsgálatok esetében, ha a vizsgált paraméterek szérumszintjét növelő, illetve csökkentő körülményeket kizárjuk az eredmények abszolút értékéből a beteg aktuális klinikai állapotára következtetni lehet. /kezeletlen esetekben/.

Stádiumok közötti különbség vizsgálatára a Cp, Hp és a Tf nem alkalmas, nagy az átfedési zóna.

Index kombinációkkal az eredmények értékelhetősége növelhető. Cp, Hp és a Tf azonos szérumból végzett vizsgálatával a téves negatív érték III. stádiumban 5,1, IV. stádiumban 2,4 %, téves pozitív érték egyáltalán nem fordul elő.

A beteg számára a vizsgálat elvégzése kevés kellemetlenséget és veszélyt jelent.

A vizsgálatok technikailag könnyen kivitelezhetők.

Mivel Hodgkin kórra nem specifikus paraméterek, ezért a szenzitivitást és a specificitást a tünet és tünetmentes állapotra vizsgáltam.

A három paraméter közül III. stádiumban a legszenzitívabb a Hp és a Tf, IV. stádiumban a Cp és a Tf, legspecifikusabb a Cp. Legkevesebb téves pozitív érték III., IV. stádiumban a Cp, téves negatív érték III. stádiumban a Hp, IV. stádiumban a Tf és Cp esetében fordult elő.

Pontos, érzékeny módszerek.

A kezelés hatásának a lemérésére a Cp objektív paraméter. A kezelés előtt és után mért értékek változásából

a kezelés eredményességére lehet következtetni.

Azonban kórfolyamathoz társuló egyéb megbetegedés, ill. szövődmény torzító értékét figyelembe kell venni az elemzésnél.

5. Ö S S Z E F O G L A L Á S

A Hodgkin kór napjainkban sugár és kombinált citosztatikus kezeléssel eredményesen befolyásolható megbetegedés. A klinikus az eredményes kezelés érdekében objektív, aránylag egyszerű, rutinszerűen is elvégezhető laboratóriumi paraméterektől vár segítséget a stádium, a klinikai aktivitás, a kezelés illetve ujrakezelés időpontjának a megállapítása, a kezelés hatásosságának a lemérése érdekében. Kérdés az akut fázisu fehérjék közül kiválasztott Cp, Hp és Tf mennyire felelt meg ezen kívánalmaknak.

132 szövettanilag igazolt II., III., IV. stádiumban lévő Hodgkin kóros beteg esetében végeztem szérum Cp, Hp és Tf vizsgálatokat.

A tanulmányozott paraméterek összefoglaló értékelését a 34, 35. és 36. táblázat tartalmazza.

Vizsgálataimból az alábbi következtetések vonhatók le:

1. A klinikai tünetekkel rendelkező betegek esetében:

A Cp átlagérték a II. stádiumtól a IV. stádiumig az azonos jelzésű csoportokon belül emelkedő tendenciát mutatott. /II. A $\longleftrightarrow$ III. A, II. A $\longleftrightarrow$ IV. A, III. B $\longleftrightarrow$ IV. B között a Cp emelkedés szignifikáns.

A Hp átlagérték a legmagasabb a III. B stádiumban. II. A $\longleftrightarrow$ III. A, II. A $\longleftrightarrow$ IV. A között a Hp emelkedés szignifikáns.

A Tf átlagérték a legalacsonyabb a IV. B-ben volt az akut fázisu reaktáns. II. A $\longleftrightarrow$ III. A, II. A $\longleftrightarrow$ IV. A, III. B $\longleftrightarrow$ IV. B csoportok között szignifikáns csökkenést találtam. /II. B-hez az eredményeket nem viszonyíthattam egyik paraméter esetében sem./

2. Azonos stádiumon és tünetcsoporton belül a vizsgálat időpontja a Cp esetében az 'A' jelzésű csoportokon belül III. és IV. stádiumban, Tf esetében a III. stádiumban befolyásolta az eredményeket. A kisebb-nagyobb mértékű változást ezek tükrözték csak.
3. B szimptóma jelenléte esetén III. stádiumban a Hp, IV. stádiumban a Cp emelkedés szignifikáns volt. Tf-re meg-
lepő eredményt kaptam, III. stádiumban az állapot
rosszabbodását Tf szint emelkedés kísérte, IV. stádium-
ban viszont eltérést nem találtam.
4. Klinikailag tünetmentes esetekben a Cp, Hp szignifikáns
csökkenést, a Tf emelkedést jelzett, ennek ellenére
csak a Cp volt képes normalizálódni.
5. A Cp, Hp és Tf vizsgálatok eredményei a betegek stádium
szerinti elkülönítésére a nagy átfedési zóna miatt nem
alkalmasak.
6. A vizsgált paraméterek közül a Cp képes leginkább a
beteg állapotában bekövetkező kisebb-nagyobb változás
jelzésére.
7. A Hodgkin kór három szöveti tipusa a NS, MC és LD
és a vizsgált paraméterek között egyértelmű összefü-
gést csak Tf-re találtam. A legrosszabb prognózisú LD
esetén fordult elő a legalacsonyabb Tf szint, mely a
NS-hoz és MC-hez viszonyítva szignifikáns csökkenést
jelent. /A szövettanilag tipizált beteganyagban a LP
egy esetben fordult csak elő./
8. A három paraméter azonos szérumból végzett meg-
határozásával a téves negatív eset III. stádiumban
5,1, IV. stádiumban 2,4 %, a téves pozitív eset 0 %.
Ezen index-kombináció alkalmazása a klinikai aktivitás
objektív lemerését teszi lehetővé.

9. A Cp, Hp, Tf és egyéb Hodgkin kórban rendszeresen mért laboratóriumi eredmények/vérsejtsüllyedés, összfehérje, Cu, Hb/ közötti összefüggés tanulmányozása során 21 lehetséges korrelációs együtthatót határoztam meg, melyből 14 volt szignifikáns. A legszembetűnőbb a vss és a Cp, Hp /+ irányu/ valamint a vss és a Tf /-irányu/ korreláció.
10. A laboratóriumi eredmények helyes értékelésénél számolni kell a kórfolyamathoz társuló betegségek /gyulladásos megbetegedés, hepatitis, májcirrrosis és egyéb kórfolyamat Cp, Hp, vashiányos állapot Tf szintet befolyásoló közismert hatásával. A szövődmények fellépését követő gyors beavatkozások transzfúzió, leukocyta szuszpenzió nem kívánt hatásaival is számolni kell. Igen fontos feladat a befolyásoló tényezőkre irányuló minden új megfigyelés. Beteganyagomban 2 esetben fordult elő utólag igazolt amyloidosis, a betegség aktiv előrehaladott szakában alacsony Cp-t mértem.
11. A kezelés hatásosságának ellenőrzésére a Cp a legalkalmasabb paraméter. Részleges és teljes remisszióban is a kezelés előtti értékhez viszonyítva szignifikánsan csökkent. A beteg állapotában bekövetkező változást jól jelzi. Progresszióban értékei nem változnak jelentősen, ami szintén összhangban van a klinikai képpel. Annak ellenére, hogy III. stádiumban a Hp, IV. stádiumban a Tf a legszenzitívebb, mivel a tünetmentes állapotban nem képes az esetek nagy százalékában normalizálódni, a kezelés hatásának a mérésére egyedül nem alkalmas. Azonos szérum mintákból elvégzett Cp, Hp és Tf vizsgálatok a téves eredményeket csökkenthetik.
12. Az alkalmazott módszerek pontossága, érzékenysége megfelel a követelményeknek. Kis anyagi ráfordítással, technikailag könnyen kivitelezhetők. A beteg számára

kellemetlenséget, veszélyt nem jelentenek.

Az alkalmazott index kombináció lehetőséget kínál a klinikai aktivitás objektív mérésére. Különösen a III. stádiumban szenzitív, de kevésbé specifikus Hp és Tf vizsgálatok eredményeit a specifikus, de nem elég szenzitív Cp meghatározás jól kiegészítheti.

/Az említett szenzitivitás és specificitás természetesen nem Hodgkin kórra, hanem a tünet és tünetmentes állapotra vonatkozik./

Ismert tény, hogy a vizsgált paraméterek nem Hodgkin kórra jellemző diagnosztikus próbák /ilyen napjainkban nincs is/. Kísérleti stádiumba sorolható laboratóriumi módszerek közé tartoznak, mégis érdemes elvégezni. A kórfolyamat ellenőrzését teszik lehetővé.

Remélem a viszonylag nagyszámu hazai beteganyagon végzett vizsgálatok új szempontok alapján végzett értékelése új adatokkal és megfigyelésekkel is elősegíti a Hodgkin kór eredményesebb gyógykezelését.

Ugy vélem az ismertetett index-kombináció alkalmazása a klinikusnak megkönnyítheti a munkáját.

A kezelés, az újratekezés időpontjának objektív meghatározásában, a kezelés hatásosságának a leméréséhez segítséget nyújt.

Eredmények összehasonlító statisztikai értékelése

Az összehasonlítás célja	Összehasonlított csoportok	Cp	Hp	Tf
Nemek közötti különbség vizsgálata /kezeletlen betegeken/	II. ♂ ↔ ♀	N.S	N.S	N.S
	III. ♂ ↔ ♀	N.S	N.S	N.S
	IV. ♂ ↔ ♀	N.S	N.S	N.S
B szimptóma megjelenések hatása az értékekre /kezeletlen betegeken/	II. A ↔ II. B	nem ért.	nem ért.	nem ért.
	III. A ↔ III.B	N.S	↑ p < 0,05	↑ p < 0,05
	IV. A ↔ IV. B	↑ p < 0,001	N.S	N.S
Stádiumok közötti különbség vizsgálata azonos tünetcsoporton belül /kezeletlen betegeken/	II. A ↔ III.A	↑ p < 0,05	↑ p < 0,001	↓ p < 0,05
	II. A ↔ IV. A	↑ p < 0,05	↑ p < 0,05	↓ p < 0,01
	III. A ↔ IV. A	N.S	N.S	N.S
	II. B ↔ III.B	nem ért.	nem ért.	nem ért.
	II. B ↔ IV. B	nem ért.	nem ért.	nem ért.
	III. B ↔ IV. B	↑ p < 0,001	N.S	↓ p < 0,001
Fázis változás vizsgálata klinikai tünetekkel rendelkező és tünetmentes betegeken	II. A ↔ II./	N.S	nem ért.	nem ért.
	II. B ↔ II./	nem ért.	nem ért.	nem ért.
	III. A ↔ III./	↓ p < 0,001	↓ p < 0,001	↑ p < 0,001
	III. B ↔ III./	↓ p < 0,001	↓ p < 0,001	N.S
	IV. A ↔ IV./	↓ p < 0,001	N.S	↑ p < 0,05
	IV. B ↔ IV./	↓ p < 0,001	↓ p < 0,05	↑ p < 0,001

↑ emelkedés

↓ csökkenés

Klinikai aktivitás és stádium alapján csoportosított
adatok értékelése kezelés előtt, alatt és után

Összehasonlítás célja			Összehasonlított csoportok	Cp	Hp	Tf
A vizsgálat időpontja szerint csoportosított adatok értékelése	Klinikai tünetekkel rendelkező betegeken /stádium, szimptóma azonos/	A	KE ↔ KA	↓ p < 0,001	N.S	↑ p < 0,01
			KE ↔ KU	↓ p < 0,001	N.S	N.S
			KA ↔ KU	N.S	N.S	N.S
		B	KE ↔ KA	N.S	N.S	N.S
			KE ↔ KU	N.S	N.S	N.S
			KA ↔ KU	N.S	N.S	N.S
		IV.	KE ↔ KA	N.S	N.S	N.S
			KE ↔ KU	↓ p < 0,001	N.S	N.S
			KA ↔ KU	p < 0,05	N.S	N.S
			KE ↔ KA	N.S	N.S	N.S
			KE ↔ KU	N.S	N.S	N.S
			KA ↔ KU	N.S	N.S	N.S
	Klinikailag tünetmentes esetekben	/III./	KA ↔ KU	↓ p < 0,05 orvosilag nem jelentős	N.S	↓ p < 0,01
		/IV./	KA ↔ KU	N.S.	N.S	N.S.

Az eredmények értékelése A és B jelzésű csoportok
között kezelés előtt, alatt és után

Összehasonlított csoportok		Cp	Hp	Tf
III.	KE $\begin{matrix} A \\ \updownarrow \\ B \end{matrix}$	N.S	$\uparrow$ $p < 0,05$	$\uparrow$ $p < 0,05$
	KA $\begin{matrix} A \\ \updownarrow \\ B \end{matrix}$	$p < 0,01$	N.S	N.S
	KU $\begin{matrix} A \\ \updownarrow \\ B \end{matrix}$	nem ért.	N.S	N.S
IV.	KE $\begin{matrix} A \\ \updownarrow \\ B \end{matrix}$	$\uparrow$ $p < 0,05$	N.S	N.S
	KA $\begin{matrix} A \\ \updownarrow \\ B \end{matrix}$	$\uparrow$ $p < 0,001$	$\uparrow$ $p < 0,05$	N.S
	KU $\begin{matrix} A \\ \updownarrow \\ B \end{matrix}$	$\uparrow$ $p < 0,001$	$p < 0,01$	$\downarrow$ $p < 0,01$

Köszönetnyilvánítás

Doktori disszertációm az Országos Onkológiai Intézet Klinikai Kisérleti Osztályának Immunhaematológiai laboratóriumában készült.

Ezen a helyen is szeretnék köszönetet mondani dr. Eckhardt Sándor professzornak, az Országos Onkológiai Intézet főigazgatójának munkám támogatásáért, szíves érdeklődéséért és jótanácsaiért, valamint a Belgyógyászati Osztályon dolgozó orvosoknak a betegek kijelöléséért és a vérvételért, végül de nem utolsósorban Dankó Györgyné laboratóriumi asszisztensnek a technikai kivitelezésben nyújtott lelkiismeretes munkájáért.

IRODALOMJEGYZÉK

- Aasa, R., Malström, B.G., Saltman, P., Vänngård, T.:
The specific binding of iron /III/ and copper /II/
to transferrin and conalbumin.
Biochim. biophys. Acta 75, 203. 1963.
- Aisen, P., Leibman, A., Reich, H.A.:
Studies on the binding of iron to transferrin and
conalbumin.
J. biol. Chem. 241, 1666, 1966.
- Ann-Arbori symposium /1971/ Carbone, P.P., Kaplan, H.S.,
Musshoff, K., Smithers, D.W., Tubiana, M.:
Report of the committee on Hodgkin's disease
staging classification.
Cancer Res. 31, 1860, 1971.
- Alper, C.A., Peters, J.H., Birtch, A.G., Gardner, F.H.:
Haptoglobin synthesis. I. In vivo studies of the
production of haptoglobin, fibrinogen and γ globu-
lin by the canine liver.
J. clin. Invest. 44, 574, 1965.
- Baksi, S., Sharma, A., Talukder, G., Bhattacharyya, D.K.:
Haptoglobin types in cancer patients in comparison
with normal populations in the eastern India.
Gann, 67, 513, 1976.
- Balogh, P.: A savó coeruloplasmin szintjének alakulása cytos-
taticumokkal kezelt tumoros betegekben.
Magyar Onkológia 4, 221, 1974.
- Balogh, P., Budavári, I., Frenkl, R.:
Cytostaticumok hatása patkányok vérsavójának
coeruloplasmin aktivitására.
Kísérletes Orvostudomány, 23, 10, 1971
- Barkan, G.: Eisenstudien; die Verteilung des leicht abspalt-
baren Eisens zwischen Blutkörperchen und Plasma
und sein Verhalten unter experimentellen Bedingungen.
Z. Physiol. chem. 171, 194, 1927.
- Bálint, P.: Orvosi életem.
Medicina Könyvkiadó, Bp. 68, 1972.
- Beamish, M.R., Jones P.A., Trevett, D., Evans, I.H., Jacobs, A.:
Iron metabolism in Hodgkin's disease.
Br. J. Cancer, 26. 444, 1972.
- Bernáth, I.: A vasanyagcsere.
Medicina Könyvkiadó, Bp. 84, 1973.

- Black, J.A., Dixon, G.H.:
Amino acid sequence of the alpha chains of human
haptoglobins and their possible relation to the
immunoglobulin light chains.
Nature, 218, 736, 1968.
- Bodrogi, I., Döbrentey, E., Tóth, I., Eckhardt, S.:
Kombinált cytostatikus kezelés hatása a Hodgkin
kóros betegek szérum-vas és rézsintjére.
Magyar Onkológia, 19, 129, 1975.
- Broman, L.: Separation and characterization of two cerulo-
plasmins from human serum.
Nature, 182, 1655, 1958.
- Budvári, R.: A haptoglobincsoportok /Örökletes szérumtulaj-
donságok/.
Orvosi Hetilap, 103, 1112, 1962.
- Bunn, H.F.: Effect of sulfhydryl reagents on the binding of
human hemoglobin to haptoglobin.
J. Lab. clin. Med. 70, 606, 1967.
- Burger, T.: Stádiummegállapítás Hodgkin kórban és lymphomás
betegségekben.
Orvoscépzés, L Suppl. 54, 1975.
- Connel, G.E., Dixon, G.H., Smithies, O.:
Subdivision of the three common haptoglobin types
based in 'hidden' differences.
Nature, 193, 505, 1962.
- Csukás, A., Juvancz, I., Gyires, G., Nagy, M.:
Biometria i jegyzet Bp, 1974.
- Dancis, J., Braverman, N., Lind, J.:
Plasma protein synthesis in the human fetus and
placenta.
J. clin. Invest. 36, 398, 1957.
- Davis, B.J.: Disc electrophoresis. II. Method and application
to human serum proteins.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 121, 404, 1964.
- De Vita, V.T., Serpick, A.A., Carbone, P.P.:
Combination chemotherapy in the treatment of
advanced Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 73, 881, 1970.
- Döbrentey, E., Hindy, I., Bodrogi, I.:
Therapeutische Ergebnisse mit Vincristin + Predni-
solon + Natulan und VM 26 + Prednisolon + Natulan
im III. bis IV. Stadium der Hodgkin Krankheit.
3. Österreicher Hämatologen Kongress, Klagenfurt, 1972.
- Eckhardt, S.: A daganatellenes betegségek gyógyszeres kezelé-
sének mai helyzete.
Orvosi Hetilap, 114, 2941, 1973.
- Eckhardt, S.: Klinikai Onkológia, Medicina, Bp. 87, 1977.

- Fehér, J., Jakab, L., Szilvási, I.:
Egyes szérum glycoproteidek koncentrációjának
alakulása idült májbetegségekben.
Orvosi Hetilap, 114, 1737, 1973.
- Fisher, G.L., Shifrine, M.:
Hypothesis for the mechanism of elevated serum
copper in cancer patients. *Oncology*, 35, 22, 1978.
- Fletcher, J.: Variation in the availability of transferrin-
bound iron for uptake by immature red cells.
Clin. Sci. 37, 273, 1969.
- Fletcher, J.: Iron transport in the blood.
Proc. roy. Soc. Med. 63, 1216, 1970.
- Fletcher, J.; Huehns, E.R.: Significance of the binding of
iron by transferrin.
Nature, 215, 584, 1967.
- Fletcher, J., Huehns, E.R.:
Function of transferrin.
Nature, 218, 1211, 1968.
- Foster, M., Fell, L., Pocklington, T.:
Electron spin resonance as a useful technique in
management of Hodgkin's disease.
Clin. Radiol. 28/1, 15, 1977.
- Frieden, E.: The biochemistry of copper.
Sci. Amer. 218, 103, 1968.
- Gerbeck, C.M., Bezkorovainy, A., Rafelson, M.E.:
Glycopeptides obtained from human haptoglobin
2-1, and 2-2.
Biochemistry, 6, 403, 1967.
- Hagberg, B.: The iron-binding capacity of serum in infants
and children.
Acta paediatr. 42, 589, 1953.
- Hevér, Ö.: Relations between haptoglobin phenotypes in
various disease.
Presse Med. 77, 1081, 1968.
- Hevér, Ö.: A vér haptoglobin szintjéről és meghatározásának
egykes klinikai vonatkozásairól.
Orvosi Hetilap, 103, 1117, 1962.
- Hevér, Ö., Eckhardt, S., Tóth, I., Sellei, C.:
Auswertung der Haptoglobinuntersuchungen bei
Tumorerkrankungen.
Arch. Geschwulstforsch. 40/4, 342, 1972.
- Hevér, Ö.; Eckhardt, S., Tóth, I., Sellei, C.:
Haptoglobin vizsgálatok értékelése tumoros meg-
betegedésekben.
Orvosi Hetilap, 45. 2711, 1972.
- Hevér, Ö., Leidl, E.: A savó hőkezelése idejének hatása
haptoglobin-haemoglobin complex peroxydase activi-
tásának alakulására.
Kisérlet. Orvostud. 26, 5, 489, 1974.

Holmberg, C.G., Laurell, C.B.:

Investigations in serum copper. II. Isolation of the copper containing protein, and a description of some of its properties.
Acta chem. scand. 2, 550, 1948.

Holmberg, C. G., Laurell, C.B.:

Investigations in serum copper. III. Coeruloplasmin as an enzyme.
Acta chem.scand. 5, 4760, 1951.

Houchin, O.B. A rapid colorimetric method for the quantitative determination of copper oxidase activity /Ceruloplasmin/ Clin. Chem. 4. 519, 1958.

Hrgovcic, M., Tessmer, C.T., Thomas, F.B., Fuller, L.M., Gamble, J.F., Shullenberger, C.C.:
Significance of serum copper levels in adult patients with Hodgkin's disease .
Cancer, 31, 1337, 1973.

Hughes, N.R.: Serum transferrin and ceruloplasmin concentrations in patients with carcinoma, melanoma, sarcoma and cancer of haematopoietic tissues.
Aust. J. exp. Biol. med. Sci, 50, 97, 1972.

István, L., B.Egyed, Á.:

Lymphogranulomatosisos betegek gondozásáról.
Orvosképzés Suppl. 110, 1975.

Iványi, J., Šochman, J., Iványi, P.:

The haptoglobin level in haemoblastoses.
Acta haemat, 25, 98, 1961.

Jamieson, G.A.: The isolation of sialoglycopeptides from human transferrin.

Biochem. biophys. Res Commun. 17, 775, 1964.

Jandl, J.H.: The agglutination and sequestration of immature red cells.

J. Lab. Clin. Med. 55, 663, 1960.

Jandl, J.H., Inman, J.K., Simmons, R.L., Allen, D.W.:

Transfer of iron from serum ironbinding to human reticulocytes.

J.Clin.Invest. 38, 161, 1959.

Jandl, J.H., Katz, J.H.: The plasma-to-cell cycle of transferrin.

J.Clin. Invest. 42, 314, 1963.

Jayle, M.F.: Biochimie et intérêt clinique des α_1 et α_2 séromucoides.

Schweiz. med. Wschr. 86, 1425, 1956.

Jayle, M.F., Boussier, G.: Les seromucoides du sang: leur relations avec les mucoprotéines de la substance fondamentale du tissu conjonctif.

Exp. Ann. biochim. Med. 17, 157, 1955.

Jayle, M.F., Enneryer, A.:

Clinical interest of haptoglobin and seromucoid estimations in Hodgkin's disease.

Se.Hop. Paris, 44/28, 1968.

- Jones, H.D.C., Perkins, D.J.:
Metal-ion binding of human transferrin.
Biochim. biophys. Acta, 100, 122, 1965.
- Kampen, E.J., Ziljstra, W., In Sós. J.:
Laboratóriumi diagnosztika.
Medicina Könyvkiadó, Bp. 262. 1974.
- Kelényi, G.: A lymphogranulomatosis pathológiája.
Orvostudium L. Suppl. 5, 1975.
- Kistler, P., Nitschmann, H.S., Wyttenbach, A., Studer, M.,
Niederöst, C., Mauerhoffer, M.:
Humane Siderophilin: Isolierung mittels Rivanol
aus Blutplasma und Plasmafraktionen, analytische
Bestimmung und Kristallisation.
Vox. Sang. 5, 403, 1960.
- Koechlin, B.: Preparation and properties of serum and plasma
proteins, XXVIII. The beta₁-metal combining
protein of human plasma.
J. Amer. Chem. Soc. 74, 2649, 1952.
- Komatsu, S.K., Feeney, R.E.:
Role of tyrosyl groups in metal binding properties
of transferrins.
Biochemistry, 6, 1136, 1967.
- Laurell, C. B.: Studies on the transportation and metabolism
of iron in the body.
Acta. physiol. Scand. 14, / Suppl. 46, / 1, 1947.
- Laurell, C.B.: Plasma iron and the transport iron in the
organism.
Pharmacol. Rev. 4, 371, 1952.
- Laurell, C.B.: Purification and properties of different haptoglobins.
Clin. chim. Acta, 4. 79, 1959.
- Laurell, C.B.; Ingelman, B.: The iron-binding protein of swine
serum.
Acta chem. Scand. 1, 770, 1947.
- Lison, L.: Sur la recherche histochemique des oxydases par
la réaction du bleu d'indophénol. Le cas des lipides.
Bull. Soc. Chim. Biol. 18, 185, 1936.
- Lukes, R.J., Butler, J.J.:
The pathology and nomenclature of Hodgkin's
disease.
Cancer Res. 26, 1063, 1966.
- Malpas, J.S., Fairley, H.:
Changes in serum α -globulins in reticulosis
J. clin. Path. 17, 651, 1964.
- Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion.
Immunochemistry, 2, 235, 1965.

- Mondorf, A.W., Mackenrodt, G., Halberstadt, E.:
Coeroplasmin: Teil I.: Die Biochemie des
coeroplasmins. Teil II.: Der Einfluss von
Östrogenen auf den Coeroplasmingehalt des Serums
Klin. Wschr. 49, 61, 1971.
- Morell, A. G., Scheinberg, I. H.:
Heterogeneity of human ceruloplasmin.
Science, 131, 930, 1960.
- Morgan, E.H., Peters, T.:
Intracellular aspects of transferrin synthesis and
secretion in the rat.
J. Biol. Chem. 246, 3508, 1971.
- Morgenfeld, M. és mtsai:
Proc. XIV. Int. Congr. San Paolo Abstr. No.
578, 1972.
- Mortazavi, S. H., Bani-Hashemi, A., Mozafari, M., Raffi, A.:
Value of serum copper measurement in lymphomas
and several other malignancies.
Cancer, 29, ⁴⁹³1972.
- Nyman, M.: Serum haptoglobin: Methodological and clinical
studies.
Scand. J. clin. lab. Invest. 11. Suppl. 39, 1959.
- Nyman, M.: On plasma proteins with heme or hemoglobin binding
capacity.
Scand. J. clin. lab. Invest. 12, 121, 1960.
- Obrecht, P., Westerhausen, M., Segner, M., Oehlert, W.:
Untersuchungen zur Beurteilung der Aktivität des
Morbus Hodgkin und ihre prognostische Bedeutung.
Internationaler Hamatologe Kongr. München, 1970.
- Oertel, J., Gerhartz, H.;
Significance of metabolic parameters in Hodgkin's
disease.
Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. 86/2, 185, 1976.
- O'Reilly, S., Loncin, M.:
Ceruloplasmin and 5-hydroxyindole metabolism in
pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 97, 8-12, 1977.
- Osaki, S., Johnson, D.A., Frieden, E.:
The possible significance of the ferrous oxidase
activity of ceruloplasmin in normal human serum.
J. biol. Chem. 241, 2746, 1966.
- Owen, J. A., Better, F.C., Hoban, J.:
A simple method for the determination of serum
haptoglobins.
J. clin. Path. 13, 163, 1960.
- Palmur, R.M., Sutton, H.E.:
Vertebrate transferrins. Molecular- weights,
chemical compositions and iron-bindings studies
Biochemistry, 10, 22, 4026, 1971.

- Pagliardi, E., Giangrandi, E.:
Clinical significance of the blood copper
in Hodgkin's disease
Acta Haematol. 24, 201, 1960.
- Paoletti, C.: Role des beta-globulines plasmatiques dans le
transport du fer utilise par les cellules
érythroformatrices.
Compt. rend. Acad. Sci. 245, 377, 1957.
- Peacock, A. C.: Serum Hp type and leukemia: an association
with possible etiological significance.
J. nat. Cancer. Inst. 36, 631, 1966.
- Peters, J.H., Alper, C.A.:
Haptoglobin synthesis. II. Cellular local-
ization studies.
J. Clin. Invest. 45, 314, 1966.
- Pineda, E.P., Ravin, H. A., Rutenberg, A.M.:
Serum ceruloplasmin observation in patients
with cancer, obstructive jaundice and other
diseases.
Gastroenterology, 43, 266, 1962.
- Piperno, J.R., Kallen, R.G.:
Evidence for multiple forms of DNA polymerase
in Hodgkin's disease. Cancer Res. 33, 838, 1973.
- Pisi, E., Felicianantonio, R., Figus, E., Ferri, S.:
Comportamento e significato prognostico della
ceruloplasmina sierica in relazione al quadro
isto-patologico nella malattia di Hodgkin.
Minerva, Med. 59, 944, 1968.
- Poillon, W.N., Bearn, A.G.: The molecular structure of human
ceruloplasmin.
Biochim. biophys. Acta 127, 407, 1966.
- Polonovski, M., Jayle, M.F.:
Existence dans le plasma sanguin d'une substance
activant l'action peroxidasique de l'hémoglobine.
C.R. Soc. Biol. 129, 457, 1938.
- Rák, K.:
Mai lehetőségek a malignus lymphomák kezelésé-
ben.
Orvosi Hetilap, 119, 38, 2299, 1978.
- Rex-Kiss, B., Szabó, L.:
Results of Hp types investigations in Hungary.
Humangenetic 13, 78, 1971.
- Richterich, R., Gautier, E., Stillhard, H., Rossi, E.:
The heterogeneity of ceruloplasmin and the
enzymatic defect in Wilson's disease.
Helv. paediat, Acta. 15, 424, 1960.
- Sábel, L., Eckhardt, S.:
Haptoglobin meghatározások haemoblastosisos
betegeken. 25 év a rákellenes küzdelem szolgálá-
tában.
Országos Onkológiai Intézet kiadványa, Bp.
321, 1963.

- Saltman, P., Charley, P.J.:
The regulation of iron metabolism by equilibrium binding and chelation, In: Seven, M.J. /Ed./ Metal-binding in medicine, pp.241. Lippincott, Philadelphia, 1960.
- Segner, M., Obrecht, P., Weterhausen, M.:
Untersuchungen zur Beurteilung von Aktivitat und Prognose beim Morbus Hodgkin Klinische Diagnostik, Stadieneinteilung und Differentialdiagnose maligner Lymphoma. Doktori disszertáció, Freiburg, 1971.
- Schade, A.L., Caroline, L.:
An iron-binding component in human blood plasma.
Science, 103, 340, 1946.
- Schade, A.L., Oyama, J., Reinhardt, R.W., Miller, J.R.:
Bound iron and unsaturated iron-binding capacity of serum, rapid and reliable quantitative determination.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 87, 443, 1954.
- Schade, A.L., Reinhardt, R., Levy, H.:
Carbon dioxide and oxygen in complex formation with iron and siderophilin, the iron binding component of human plasma.
Arch. Biochem. Biophys. 20, 170, 1949.
- Schade, A.L.: The micro-biological activity of siderophilin.
Proc. 8 th. Collog. Prot. Biol. Fluids. Elsevier, Amsterdam, 261, 1961.
- Scheinberg, T.H., Sternlieb, I.:
Copper metabolism.
Pharmacol Rev. 12. 355, 1960.
- Scheidegger, J.J., Martin, E., Rietton, G.:
L'apparition des diverses composantes antigeniques du serum au cours du développement foetal.
Schweiz. Med. Wschr. 86, 224, 1956.
- Shokeir, M.H., Shreffler, D.C., Gall, J.C.:
Further electrophoretic variation in human ceruloplasmin, Meeting Am. Soc. hum. Genet. Toronto, 1967.
- Shokeir, M.H.: Oral contraceptives and ceruloplasmin activity.
Lancet. II. 1192, 1968.

- Shreffler, D.C., Brewer, G.J., Gall, J.C., Honeyman, M.S.:
Electrophoretic variation in human serum
ceruloplasmin: a new genetic polymorphism.
Biochem. Genet. 1, 101, 1967.
- Smithies, O.: Zone electrophoresis in starch gels: group
variations in the serum proteins of normal human
adults.
Biochem. J. 61, 269, 1955.
- Smithies, O.: An improved procedure for starch-gel electro-
phoresis: Further variations in the serum proteins
of normal individuals.
Biochem. J. 71, 585, 1959.
- Smithies, O., Walker, N.F.:
Notation for serumprotein groups and the genes
controlling their inheritance.
Nature, 178, 694, 1956.
- Sternlieb, I., Morell, A.G., Scheinberg, I.H.:
The uniqueness of ceruloplasmin in the study of
plasma protein synthesis.
Trans. Ass. Amer. Phyans. 75, 228, 1962.
- Strum, S.B., Rappaport, H.:
Significance of focal involvement of lymph nodes
for the diagnosis and staging of Hodgkin's disease.
Cancer. 25, 1314, 1970.
- Surgenor, D.M., Koechlin, B.A., Strong, L.E.:
Chemical, clinical and immunological studies on
the products of human plasma fractionation.
XXXVII. The metal-combining globulin of human
plasma.
J. Clin. Invest. 28, 73, 1949.
- Surgenor, D.M., Strong, L.E., Taylor, H.L., Gordon, R.S.;
Gibson, D.M.:
The separation of choline esterase, mucoprotein,
and metalcombining protein into subfractions of
human plasma.
J. Amer. Chem. Soc. 71, 1223, 1949.
- Thorling, E.B., Thorling, K.:
The clinical usefulness of serum copper determi-
nations in Hodgkin's disease.
Cancer. 38, 225, 1976.
- Tóth, I., Bodrogi, I., Döbrentey, E., Eckhardt, S.:
Szérum coeruloplasmin vizsgálatok mono- és com-
binált chemotherápiában részesült Hodgkin-kóros
betegeknél.
Magyar Onkológia, 20, 242, 1975.

- Tóth, I., Kralovánszky, J., Bodrogi, I.:
Biokémiai vizsgálatok értékelése Hodgkin kórban.
Országos Onkológiai Intézet fennállásának 25.
évfordulója alkalmából benyújtott pályázat, 1977.
- Tóth, I., Kralovánszky, J., Bodrogi, I.:
Biokémiai vizsgálatok értékelése Hodgkin kórban
I. rész. Szérum fehérje vizsgálatok.
Magyar Onkológia, közlésre elfogadva. 1978.
- Tóth, I., Sellei, C., Hevér, Ö.:
Serum ceruloplasmin levels in malignant diseases.
Advances in Antimicrobial and Antineoplastic
Chemotherapy. Progress in Research and Clinical
Application Proceedings of the VIIth Internati-
onal Congress of Chemotherapy Prague, 1971.
543. o. Avicenum, Czechoslovak Medical Press,
Prague, 1972.
- Tóth, I., Sellei, C., Hevér, Ö., Hindy, I., Eckhardt, S.:
Szérum ceruloplasmin a vérképzőszervek rosszindu-
latu megbetegedéseiben.
Orvosi Hetilap, 113, 2816, 1972.
- Tóth, I., Vatai, M., Bodrogi, I., Kralovánszky, J., Eckhardt, S.:
Significance of some acute phase protein fraction
during the clinical course of Hodgkin's disease.
2nd European Congress on Clinical Chemistry,
Prága, Abstracts, 113, 1976.
- Tóth, I., Vatai, M., Bodrogi, I., Eckhardt, S.:
The clinical usefulness of serum ceruloplasmin,
haptoglobin and transferrin determinations in
patients with Hodgkin's disease. 28th Congress
of the Hungarian Society for Clinical Pathology,
1977.
- Tura, S., Bernardi, L., Baccarani, M.:
Serum copper and ceruloplasmin in malignant blood
diseases I. Malignant lymphoma.
G. Clin. Med. 49/11, 1968.
- Turnbull, A., Giblett, E.R.:
The binding and transport of iron by transferrin
variants.
J. Lab. Clin. Med. 57, 450, 1961.
- Vahlquist, B.C.: Das Serumeisen.
Acta. paediatr. 28, /Suppl, 5/, 1941.
- Vasygova, N.F., Lorie, Yu, I.:
Diagnostic importance of determination of cerulo-
plasmin activity and haptoglobin level in patients
with lymphogranulomatosis.
Vestn. Akad. Med. Nauk SSR, 29/12, 20, 1974.

- Warren, L.R., Jelliff, A.M., Watson, J.V., Hobbs, C.B.:
Prolonged observation on variations in the
serum copper in Hodgkin's disease.
Clin. Radiol. 20, 247-250, 1969.
- Werner, M., Brooks, S.H., Cohn, G.:
Diagnostic effectiveness of electrophoreses and
specific protein assays, evaluated by discriminant
analysis.
Clin. Chemistry, Vol. 18, 2, 116, 1972.
- Wiener, A., Vaisberg, S. cit. Race, R.R., Sanger, R.:
Blood Groups in man.
Oxford Blackwell, 55, 1954.
- Williams, C.A., Asofsky, K., Thorbecke, G.J.:
Plasma protein formation in vitro by tissues from
mice infected with staphylococci.
J. exp. Med. 118, 315, 1963.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

at.	= analitikailag tiszta	
alt.	= analitikailag legtisztább	
COPP	= Cyclophosphamid+Oncovin+Procarbasin+Prednisolon	
Cp	= oöruoloplazmin	
Cu	= réz	
df ₁	}egyszempontos variancia analízis	} csoportok között
df ₂		
F	= szignifikáns eltérés F próba szerint	
Fe	= vas	
Hb	= hemoglobin	
Hp	= haptoglobin	
Hp-Hb	= haptoglobin-hemoglobin komplex	
Hp ¹	= haptoglobin gén frekvencia	
Hp ²	= haptoglobin gén frekvencia	
LD	= lymphoid depletio /lymphocyta hiány/	
LP	= lymphocyta predominancia /lymphocyta túlsúly/	
MC	= mixed cellularity /kevert sejtes/	
n	= vizsgálatok száma	
N.S.	= nem szignifikáns	
NS	= nodularis sclerosis	
p	= szignifikancia szint	
P	= progresszió	
RR	= részleges remisszió	
SD	= standard deviáció /szórás/	
szf	= szabadságfok	
t	= szignifikáns eltérés egymintás, kétmintás	t próba szerint
t	= tiszta /minőség/	
Tf	= transzferrin	
TR	= teljes remisszió	
v%	= variációs koefficiens	
vss	= vérsejtsüllyedés	
$\bar{x}$	= átlagérték	