

## Bir Tumor Belirleyici Olarak Fetal Hemoglobin'in Değeri

THE VALUE OF FETAL HEMOGLOBIN AS A TUMOR MARKER

Dr. Hakan DEMİREL, Dr. Kemal ALTAY,  
Dr. Sebahattin ÖZKARAOĞLU

S.B. Ankara Hastanesi II. Cerrahi Kliniği, Biyokimya laboratuvarı. ANKARA

### ÖZET

Çalışmamız 25 sağlıklı, 14 maligniteli, 44 benigne hastalıklı toplam 83 kişi üzerinde yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ortalama Hb F değeri  $1.10 \pm 0.6$  bulunmuştur. Benign hastalık grubunda bulunan  $1.94 \pm 0.36$  değeri anlamlı olarak yüksektir, malign hastalık grubunda bulunan  $3.19 \pm 1.74$  değeri ise her iki grupta kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kolon, Tiroid ve Mide kanserli hastaların postoperatif olarak ölçülen Hb F değerlerinde belirgin bir düşüş göze çarpmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre Fetal Hemoglobin, malign hastalıkların ön tanısında ve tedavinin takibinde hassasiyeti yüksek ancak spesifik olmayan bir tümör belirleyicidir.

Anahtar Kelimeler: Fetal Hemoglobin, Tümör Marker

T Klin Araştırma 1991, 9:345-348

Son yıllarda tümöral dokular tarafından salgılanan bir çok maddenin serumda tespiti yada bazı hormon ve enzim seviyelerinin yükselmesi, erken teşhis ve tedavinin planlanmasında önem kazanmıştır. Malignite taşıyan hastalarda herhangi bir hematolojik patoloji olmaksızın Fetal Hemoglobin seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmektedir.

Geliş Tarihi: 9.4.1990

Kabul Tarihi: 5.12.1990

Yazışma Adresi: Dr. Hakan Demirel

Türk Blokları, 4. Grup, No: 110/5  
Aydınhkevler - ANKARA

### SUMMARY

Our study was applied on 25 healthy patients, 14 patients have Malignancy, 44 patients who have Benign disease, over 83 patients totally. In the healthy control group, the value of Hb F was found as  $1.10 \pm 0.6$ . The value of Benign disease group that was found  $1.94 \pm 0.36$  is higher significantly. The value of Malign disease group was found  $3.19 \pm 1.74$  when this value was compared with the other two, it was found significantly the highest. There is an obvious decrease seen in the value of HbF after the operations of the patients who have Colon, Thyroid and Stomach cancer. According to the result that we had, Fetal Hemoglobin isn't a specific but highly sensitive tumor marker in the early diagnosis and treatment of the Malignant disease.

KeyWords: Fetal Hemoglobin, Tumor Marker ,

Turk J Resc Med Sci 1991, 9:345-348

Fetal eritrositlerde bulunan Fetal Hemoglobin (Hb F) embriyonel hayatın üçüncü ayından itibaren mevcut hemoglobinin büyük kısmını teşkil etmektedir. Doğum sırasında hemoglobinin %55-85'i Fetal Hemoglobindir. Doğumdan sonra gama zinciri sentezi azaldığından Hb F yüzdesi süratle düşmeye başlar. Altıncı ayda %10'un altındadır, bir yaşında %1'in altına düşer. Yetişkinlerdeki seviyesinde bu düzeyde seyrederek. Adult hemoglobini olan Hb A'dan farkı Globin molekülündeki f3 zincirinin yerinde 7 zincirinin olmasıdır. Fetal Hemoglobin, en önemli özelliği olan alkali ortama dirençli oluşu nedeni ile alkali denatürasyon testi ile tayin edilebilmektedir (13,16).

1970'li yıllardan beri Fetal Hemoglobinin tümör belirleyici özelliği konusunda muhtelif çalışmalar yapılmaktadır. Tümöral dokular tarafından salgılanan yada daha uzak bir ihtimale tümör hücrelerinin humoral uyarısı sonucu başka dokular tarafından salıverilen protein, enzim, veya hormon niteliğindeki maddelerini tümör belirleyici olarak tanımlanması ilk olarak 1960 yıllarında yapılmıştır. Bu belirleyiciler maliğn hastalığın teşhisinde, tedavisinin planlanması ve takibinde önemli bir yol gösterici olmuştur. Çalışmamız Hb F'in tümör markeri olarak değerini araştırmaya yöneliktir (5,14).

### MATERYAL VE METOD

Çalışma 25 sağlıklı, 58 hastalığı mevcut olan 83 kişi üzerinde yapılmıştır. Sağlıklı kişilerden oluşturulan ilk grup kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Bu gruptaki kişiler hastanemiz Sağlık Kurulu'na sağlık raporu almak üzere müracaat eden sıhhatli kişiler arasından rastgele seçilmişlerdir. İkinci gruptaki 58 klinik hastasının 14'ü maliğn, 44'ü beniğn hastalık taşımakta idi. Fetal Hemoglobin alkali denatürasyon tekniği ile tayin edilerek total hemoglobinin yüzdesi olarak belirtildi.

### BULGULAR

Gruplarda tespit edilen Hb F ortalama değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

25 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda bulunan Hb F değerleri %0.50-1.70 arasında değişiyordu. Buna dayanarak %1.70 değerini normalin üst sınırı olarak kabul ettik. Beniğn hastalık grubundaki hastaların %51'i, maliğn hastalık

**Tablo 1. Kontrol, Beniğn Hastalık, Maliğn Hastalık Gruplarında Ortalama %Hb F Değerleri**

Gruplar	n	Ortalama Hb F (%)	İstatistik Anlamlılık
1. %100 (Kontrol)	25	1.10±0.50	
1 i) Beniğn	44	1.94 ±0.36	* anlamlı
b) Maliğn	14	3.19 ±1.74	** anlamlı
• , Kontrol grubuna göre		p< 0.0001	
* • Kontrol grubuna göre		p< 0.0001	
• • Maliğn hastalık grubuna göre		p<0.01	

grubundaki hastaların %93'ü normalin üst sınırı olan bu değeri aşıyordu.

Beniğn hastalık grubunda bulunan Hb F değerleri %0.58-3.75 arasında değişiyordu. Beniğn hastalık grubundaki hastalık cinsleri ile alt gruplardaki ortalama Hb F değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Beniğn hastalık alt gruplarında bulunan ortalama Hb F değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen kontrol grubu ile kıyaslandığında değerlerdeki yüksekliklerin anlamlı olduğusaptandı.

Maliğn hastalık grubunda bulunan Hb F değerleri %1.61-6.90 arasında değişiyordu. Malignite grubunda hastalıkların Hb F ortalama değerleri Tablo 3'de belirtilmiştir.

Maliğn hastalıkların Hb F değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamamasına karşın sağlıklı kontrol ve maliğn hastalık grupları ile karşılaştırıldığında bulunan değerler anlamlı olarak yüksek bulundu.

Malignite grubundaki hastaların 3'ünde postoperatif Hb F değerleri ölçülebilmştir. Bu hastaların ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 ay sonra ölçülen Hb F değerleri Tablo 4'de belirtilmiştir.

**Tablo 2. Beniğn Hastalıklarda Hb F Ortalama Değerleri**

Gruplar (Beniğn Hastalıklar)	n	Ortalama Hb F (%)
Modüler Guatr	30	1.90
Toksik Modüler Guatr	6	1.83
Taşlı Kolesistit	4	1.79
KCKİstHidatiği	2	2.85
Haşimato Tiroiditi	1	2.10

**Tablo 3. Maliğn Hastalıklarda Hb F Ortalama Değerleri**

Gruplar (Maliğn Hastalıklar)	n	Ortalama Hb F (%)
Mide Kanseri	5	2.60
Kolon Kanseri	4	4.63
Tiroid Kanseri	3	2.58
Safra Kesesi Kanseri	1	2.88
Pankreas Kanseri	1	2.50

Tablo 4. Preoperatif ve Postoperatif Hb F Değerleri (%).

Hasta No.	Maliğri Hastalık	Preop. HbF (%)	Preop. Hb F (%)
1 (N.K.)	Kolon Kanseri	6.90	3.20
2 (C.T.)	Mide Kanseri	2.40	0.80
3 (G.Ş.)	Tiroid Kanseri	1.83	1.63

## TARTIŞMA

Sağlıklı erişkinlerde Hb F değeri Zipursky'e göre %2'nin altındadır (16). Müderrisoğlu'nun 20 sağlıklı üzerindeki çalışmasında Hb F ortalama değeri  $0.99 \pm 0.08$  olarak bulunmuştur (10). Kellen ve çalışma grubuna göre 41 normal kişide ortalama Hb F değeri  $0.65 \pm 0.22$ 'dir, bu kişilerin %95'inde Hb F %1.0'ın altındadır (8). Daniac'in çalışmasında sağlıklı tıp talebelerinin %90'ında Hb F  $\hat{a}l.O$ 'ın altında bulunmuştur, %1.5'den yüksek olan değerler ise anormal olarak kabul edilmiştir (4). Çalışmamızda 25 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda ortalama Hb F değeri  $1.1 \pm 0.5$  bulunmuştur, %1.7'den yüksek olan değerler anormal olarak kabul edilmiştir.

Hemoglobin F'in hematolojik hastalıkların bazılarında yükseldiği bilinmektedir. Wood 1975'de Pernisiyöz anemi, Orak hücreli anemi ve Talassemiada, 1973'de Ali ve Walker Akut ve Juvenil Myeloid lösemide Hb F seviyelerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir (1). Hb F yükselmelerinin solit tumoral gelişimlerde histolojik yapıya bağlı olmaksızın hastalığın stage'i ve aktivitesi ile alakalı olduğu bildirilmektedir (Kellen 1980, Daniac ve Hoffman 1980, Chudwin 1977). 1983'de Müderrisoğlu ve arkadaşları Prostat kanseri vakalarında anlamlı Hb F yüksekliği tespit etmişlerdir, bu çalışmada Mesane ve Testis kanserlerindeki Hb F yükselmeleri anlamlı bulunmamıştır (10). Akdaş 39 testiküler tümörlü hastada özellikle nonseminoma tipinde anlamlı Hb F yükselmeleri tespit etmiştir (2). Yazarlar Fetal Hemoglobindeki yükselmenin tümör belirleyici bir test olabileceği üzerinde durmuşlardır (7).

Hb F taşıyan eritrositlere "F hücresi" ismi verilmektedir. 1980 yılında Nicholas hamileliğin 8-12 haftaları arasındaki sürecinde Hb F seviyesinde kaydedilen bir yükselme ile birlikte F hücresi sayısında da belirgin bir artış tespit etmişlerdir, bu

değerlerin yükselmesine paralel olarak HCG seviyesinde de belirgin bir yükselme dikkati çekmiştir. Bu durum Hb F yüksekliğini HCG seviyesindeki yükselmenin aktive ettiği görüşünü destekler niteliktedir, aynı yazar testiküler malignitelerde Hb F seviyesinin arttığını saptamıştır (4). JC Lee Mol Hidatiform'da vakaların %94'ünde HCG-Hb F arasındaki ilişkiyi tespit etmiştir (9). Wood'un çalışmasında ise bu iki değerlerin yükseklikleri arasında bir paralellik izlenememiştir. Çalışmamızda "F hücresi" sayısı ve HCG tayini yapılmamıştır.

Fetal Hemoglobin'in tirotoksikozlu bazı hastalarda yükseldiği bildirilmektedir, tñjolan'ın çalışmasında 13 tirotoksikozlu hastanın 3'ünde karbonuk anhidraz enzimi düşüklüğüyle birlikte belirgin Hb F yüksekliği saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda Nodüler Guatr teşhisiyle öpere edilen 30 vakanın Hb F ortalaması %1.90 olup, normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yükseklik anlamlı bulundu. Bu hastaların dışında daha önce tirotoksikoz sebebi ile tıbbi tedavi görmüş ve eutiroid hale getirilmiş, 6 hastanın ortalama Hb F değeri %1.83 olup, diğer N. Guatr hastalarından farklı bulunmadı.

Son yıllarda ülkemizde tumoral gelişimlerde Hb F seviyeleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. S. Özkaraoğlu 1988'de Mide, Kolon, Rektum, Over, Meme, Primer KC' ve Urogenital kanserlerde anlamlı Hb F yükselmeleri tespit etmiştir. Aynı araştırmacı Urogenital ve Primer KC kanserlerinde cerrahi öncesi Hb F değerlerindeki yükselmelerin cerrahi tedavi sonrasında anlamlı olarak düşüş gösterdiği sonucuna varmıştır (11,12).

Çalışmamızda 14 maliğniteli hastanın Fetal Hemoglobin değerleri ortalaması %3.04'dür. En yüksek değer %6.90 ile bir Kolon CA, en düşük değer ise %60 ile bir Mide CA vakasına aitti. Maliğnite gurubunda yer alan hasta adedi az olmasına rağmen bu vakaların 13'ünde (%93) Hb F değerleri normalin üst sınırı kabul edilen %1.70 değerini aşmaktadır. Fetal Hemoglobin değeri %2.00 ve daha yüksek olan (maliğn-beniğn her iki grup birlikte değerlendirildiğinde) vakaların %48'i maliğnitelidir. Değer %2.00'den düşük ise maliğnite oranı %6'ya düşmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan %2.00 Hb F değeri kritik bir rakam

teşkil etmekte olup, bu rakam maligniteler için %85,7 oranında hassas bulunmuştur.

Bizce önemli ve üzerinde durulması gereken bir bulgu da benign hastalık grubunda bulunan ortalama değerin malignite grubuna göre anlamlı olarak düşüş oluşudur (Tablo 1). Bu kıymetli bulgu malign ve benign hastalıkların ayırıcı teşhisinde önem kazanmaktadır.

Ayrıca malign hastalarda cerrahi tedavi sonrasında 1. aydan itibaren Hb F deki anlamlı düşüşler takip edilebilen üç hastanın tamamında tespit edilmiş olup, S. Özkaraoğlunun bulgularını destekler niteliktedir (Tablo 4) (11,12).

Çalışmamızda tespit edilen ve daha önce bildirilmemiş bir bulgu da benign hastalık taşıyan vakalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı Hb F yüksekliği tespit etmiş olmamızdır. N. Guatr, Taşlı Kolesistit, KC Kist Hidatığı, Hasimato Tiroiditi ve değerlerindeki yükselmelerin muhtemel bir immuno-kimyasal süreçle ilişkili olabileceği görüşünü taşımaktayız (13,15).

## SONUÇLAR

Hematolojik ve herediter bir hastalık söz konusu olmaksızın Fetal Hemoglobindeki yükselmelerin patolojik olayların teşhisinde bir yol gösterici olabileceği görüşünden hareket edilmiştir. Sağlıklı, benign hastalıklı, malign hastalıklı toplam 83 kişi üzerinde yapılan çalışmada elde edilen bulgular özetle şunlardır:

1. Hb F düzeyi birçok benign hastalıkta yükselmektedir.
2. Malign hastalıklarda Hb F yüksekliği, benign hastalıklara nazaran anlamlı olarak daha yüksektir.
3. Hb F düzeyi malign hastalıklarda başarılı bir cerrahi girişim sonrasında normale düşmektedir veya belirgin bir düşüş göstermektedir.
4. Fetal Hemoglobin tayini malign hastalıkların ön tanısında spesifitesi olmamakla birlikte hassasiyeti yüksek bir belirleyicidir.

## KAYNAKLAR

1. Ali MA, Walker JR: Hemoglobin Abnormalities in Neoplastic Hematological Disorders. Canadian Medical Association Journal 1973, 108:843-7.
2. Akdaş A, Müderrisoğlu C, Kansu H: Hemoglobin F levels in a Patients with Testicular Tumor. Br Journ Uro 1985, 57:471-3.
3. Chudwin DS, Rucknagel DL, Waldman TA: Fetal Hemoglobin and alpha-fetoprotein in various malignancies, Acta Haematologica 1977,58:288-93.
4. Daniak N, Hoffman R: Hemogloid n F Production in Testicular Malignancy. Cancer 1980,45:2177-280.
5. Dinçtürk C: Metastazlar ve Tümör Markörleri In: Melastatik Onkoloji. Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara 1988,111-36.
6. İnjoluan I, Lollander I: Carbonic Anhidrasü and Fetal Hemoglobin in Thyrotoxicosis. Blood 1967, 30:442-48.
7. Jonathan SK, Anlonio RR, Il'aul FM: Hrythroleukemia with High Fetal Hemoglobin After Thrapy for Ovarian Carcinoma, Amer. Society of Clin Path 1981,87:721-727
8. Kellen JV, Malkin A: Hemoglobin F Production in Testicular Malignancy, Cancer 1980,45:1448-50.
9. Lec JC, Havashi RII: Fetal Hemoglobin in Women with Normal and with Ilydalidiform Molar Pregnancy, American Journal of Hematology 1982, J3:131-9.
10. Müderrisoğlu C, Kansu H, Akdaş A: Hemoglobin F Levels in Urogenital Cancers. Br Journ Uro 1983,55:264-7.
11. Özkaraoğlu S: Kanserli Hastalarda Alkali Redüstant Hb F, Medica 1988,5:46-7.
12. Özkaraoğlu S: Urogenital Kanserli Hastalarda Hb F Seviyeleri, Medica 1988,5:39-40.
13. Rutlad BC, Pembrev M, MavicsT: The Estimation of Fetal Hemoglobin in Healthy Adults by RIA. Br Jour of Hematology 1983,55:264-7.
14. Wood WG, Lim G, Nute PL: F Cells in the adult: Normal Values and Levels in Individuals with Hereditary and Acquired Elevations of Fetal Hemoglobin. Blood 46:671-82.
15. Yasasever V, Onat II: Gastrointestinal Tümörlerde Tümör Belirleyicilerinin Tanı ve Takiple Değeri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1989,5:21-6.
16. Zipurrsky A, Neelands PS, Pallocc J: The Distribution of Fetal Hemoglobin in the Blood of Normal Children and Adults. Pediatrics 1962, 92:262-8.