



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ DÖNEMİNDE LENFOMA
TANISI ALAN HASTALARIN EVRELERİNİN VE SOSYODEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif AVŞAR ATABERK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Güven ÇETİN

İSTANBUL- HAZİRAN 2023



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID 19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ DÖNEMİNDE LENFOMA
TANISI ALAN HASTALARIN EVRELERİNİN VE SOSYODEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif AVŞAR ATABERK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Güven ÇETİN

İSTANBUL – HAZİRAN 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Elif AVŞAR ATABERK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ DÖNEMİNDE LENFOMA TANISI ALAN HASTALARIN EVRELERİNİN VE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Güven ÇETİN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Meltem GÜRSU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet ZORLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : / / 2023

Savunma Tarihi : / / 2023

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “COVID-19 Pandemisi Öncesinde ve Pandemi Döneminde Lenfoma Tanısı Alan Hastaların Evrelerinin ve Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Güven ÇETİN’in sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Elif AVŞAR ATABERK

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren bilgisi, disiplinli çalışma temposu, hasta ve yakınları ile diyaloglarıyla örnek aldığım, nevi şahsına münhasır kişiliği ile hekimliği sanata çeviren kendisini tanımaktan ve asistanı olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Güven ÇETİN'e çok teşekkür ederim.

Kendisini tanımaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim lider kişiliği ile hekimliği buluşturan değerli rektör hocamız Prof. Dr. Rumeysa KAZANCIOĞLU'na teşekkür ederim. Asistanlık eğitimimizin en verimli toplantıları olan Cuma vaka toplantıları ile yıllardır bizzat ilgilenen gerek servislerde gerek polikliniklerde her zaman yanına çekinmeden gidip hasta danışabildiğimiz ve dahiliyeci kimliği ile örnek aldığımız anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK' a çok teşekkür ederim. Anabilim dalı başkanı olduğu dönemde hep sorunlarımızla ilgilenen bizlere yardımcı olan, birlikte poliklinik yapma fırsatı bulduğumuzda hastayı ayrıntılı değerlendirmeyi ve gereksiz tetkik istememeyi bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'e çok teşekkür ederim. Eğitimimize çok önem veren, sınavlar düzenleyen, bize karşı hep şefkatli ve güler yüzlü olan hocamız Prof. Dr. Mesut ŞEKER'e, servis yaptığımız dönemde çok şey öğrendiğim bilgisiyle ve kişiliğiyle örnek olan hocamız Prof. Dr. Mehmet ZORLU'ya, gastroenteroloji eğitimimde büyük katkıları olan Doç.Dr Elmas BİBERCİ KESKİN ve Uzm. Dr. Koray KOÇHAN'a, asistanlığımın değişik dönemlerinde çalışma, hasta danışma fırsatı bulduğum Dr.Öğr. Üyesi Abdusselam ŞEKERCİ, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Serra Artan, Uzm Dr. Nang Hseng Kyio, Uzm. Dr Şafak MİRİOĞLU'na ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Mesleğini aşkla yapmanın ne demek olduğunu öğrendiğim, her zaman dinamik ve bilimsel kişiliğiyle geriatriyi sevdiren hocam Prof. Dr. Pınar SOYSAL'a çok teşekkür ederim.

Hekimliği en güzel şekilde yapan, her hastayı özenle muayene eden, ayrıntılara önem veren ve hastalarla iletişiminden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Meltem GÜRSU'ya çok teşekkür ederim.

Nefrolog olmasına rağmen pek çok konuda bilgi öğrendiğim, her zaman sorularıma cevap veren, eğitimi ve mütevazı kişiliği ile hem hocam hem abim olan değerli Doç.Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Bilgi ve birikimleri ile tezimde büyük katkıları olan üniversite yıllarımdan bu yana çok sevdiğim canım arkadaşım Dr Öğr. Üyesi Meryem Merve ÖREN ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimin bana hediyesi olan birlikte pek çok sıkıntının üstesinden geldiğimiz Dr. Diana Carolina DEMİRTAŞ'a, yıllardır bendeki yeri çok özel olan tanıdığım için şanslı olfduğum Dr Sevde SAĞLAM'a çok teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. Leyla YALÇIN, Uzm Dr Tuba YILMAZ'a, Dr Arzu VALİYEVA, Dr. Tuba ÖZTOPRAK, Dr Elvin ZEYNALOV, DR. Burak Barış ÖZTÜRK'e ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimde katkıları olan Ömer ÖZCAN'a, Abdusselam MENTEŞ'e ve tüm hematoloji poliklinik ekibine çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük rolü olan aileme, her zaman yanımda olan sevgili eşime ve hayatıma anlam ve neşe katan biricik oğluma çok teşekkür ederim.

Dr. Elif AVŞAR ATABERK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN FORMU.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ	IX
ÖZET.....	X
SUMMARY	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Lenfoma	6
2.1.1 Patofizyoloji	6
2.2 Hodgkin Lenfoma	7
2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma.....	7
2.2.2 Etyoloji.....	9
2.2.3 Klinik	10
2.2.4 Tedavi.....	10
2.2.5 Tanı ve Evreleme	11
2.3 Non-Hodgkin Lenfoma	12
2.3.1 Tanım ve Sınıflandırma.....	12
2.3.2 Epidemiyoloji.....	14
2.3.3 Etyoloji.....	16
2.3.4 Klinik	17

2.3.5 Tanı	17
2.3.6 Evreleme ve Tedavi Öncesi Değerlendirme	18
2.3.7 Tedavi.....	20
2.4 Covid-19.....	22
2.4.1 Covid-19 Hastalığı Epidemiyoloji	22
2.4.2 Türkiye’de Covid-19 Pandemisi	23
2.4.3 Covid-19 Pandemisi Döneminde Kanser Teşhis ve Tedavi Süreci	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri	25
3.2 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği.....	26
3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1 Genel Bulgular	27
4.2 Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Karşılaştırması .	30
4.3 Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ile Pandemi Dönemi Hastaları Karşılaştırılması	32
4.4 Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Karşılaştırılması	35
4.5 Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ile Pandemi Dönemi Hastaları Karşılaştırması	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKÇA	50

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DBBL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
HL	: Hodgkin Lenfoma
KHL	: Klasik Hodgkin Lenfoma
MR	: Manyetik Rezonans
NHL	: Nonhodgkin Lenfoma
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (DSÖ)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: 15-24 Yaş Gruplarında En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [31]	9
Şekil 2: Reed-Stenberg Hücresi (baykuş gözü görünümü) [49]	12
Şekil 3: GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Türkiye Genelindeki En Sık Kanserlerin İnsidans ve Ölüm Oranları	15
Şekil 4: Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [31]...	16
Şekil 5: Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [31]...	16
Şekil 6: Tüm Hastaların Evrelere Göre Dağılımı.....	29

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ Hodgkin Lenfoma Sınıflaması [28]	8
Tablo 2: Geçmişten Günümüze Lenfoma Sınıflandırmasında Kullanılan Sistemler ..	13
Tablo 3: DSÖ 2016 Nonhodgkin Lenfoma Sınıflaması.....	14
Tablo 4: Lugano Sınıflandırması(Ann Arbor Evrelemesi Cotswolds Modifikasyonu)	19
Tablo 5: Demografik Özellikler (Tüm Hastalar)	27
Tablo 6: Hastaların yaş dağılımı	28
Tablo 7: Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ve Pandemi Dönemi Karşılaştırması	28
Tablo 8: Tüm Hastalar Evrelere Göre Dağılım.....	29
Tablo 9 : Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Yaş Ortalaması Karşılaştırması	30
Tablo 10: Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi 2 Yıl ve Pandemi Dönemi 2 yıl Karşılaştırması.....	31
Tablo 11: Hodgkin Lenfoma Yaş Ortalaması	32
Tablo 12: Hodgkin Lenfoma Covid Öncesi Ve Covid Dönemi Yaş Dağılımı	32
Tablo 13: B Semptomlarına Göre Hodgkin Lenfoma Hastalarının Evrelendirilmesi	33
Tablo 14: Hodgkin Lenfoma Tanılı Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ve Pandemi Dönemi Hastaları Karşılaştırması	34
Tablo 15: Nonhodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Karşılaştırılması	36
Tablo 16: Nhl Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Yaş Ortalaması.....	37
Tablo 17: Non-Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi ve Sonrası Yaş Aralığı Dağılımı	37
Tablo 18: NHL Tanılı Tüm Hastalar Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Karşılaştırması.....	38
Tablo 19: NHL Tanılı Hastalarda B Semptomlarına Göre Evreleme	39
Tablo 20: NHL Alt Tipleri Karşılaştırması.....	41

COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ DÖNEMİNDE LENFOMA TANISI ALAN HASTALARIN EVRELERİNİN VE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Lenfomalar B lenfosit, T lenfosit veya NK hücrelerinin klonal aşırı çoğalması ile oluşan erken aşamada saptandığında kür olma ihtimali olan tümörlerdir. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor kriterleri (Lugano sınıflaması) kullanılır. COVID -19 pandemisi dünyada yaygın bir sorun oluşturmuş, sağlık sektörü başta olmak üzere pek çok alanda hizmetleri sekteye uğratmıştır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi malign hastalıklarda da tarama, tanı ve tedavi sürecinin her aşamasında aksamalar olmuştur. Çalışmamızda pandemi döneminde Lenfoma hastalarının ileri aşamada tanı alma, daha geç hastaneye başvurma ihtimalini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamıza Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran, pandemi döneminde (Mart 2020-Mart 2022) 143 ve pandemi öncesi dönemde (Mart 2012- Mart 2020) 502 olmak üzere 645 lenfoma hastası dahil edildi. 138 HL ve 507 NHL hastasının yaş, cinsiyet, lenfoma tipi, evre, B semptomları, dalak ve kemik iliği tutulumu bilgilerine ulaşıldı. Pandemi sonrası dönemdeki iki yılda başvuran hastalar; hem pandemi öncesindeki iki yıl başvuran hastalar (Mart 2018-Mart 2020) ile hem de pandemi öncesi dönemde başvuran tüm hastalar (2012 mart-2020 mart) ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm hastaların %68'inin ileri evrede tanı aldığını saptadık. Sıklık sırasına göre evre dağılımları: Evre 1 (%8,6), Evre 2 (%22,9), Evre 3 (%22,6), Evre 4 (%46). HL tanılı hastalardan hem pandemi öncesi 2 yılda başvuranlar hem de pandemi öncesi tüm hastalar, pandemi dönemi hastalarla, cinsiyet, evre, B semptomu, kemik iliği ve dalak tutulumu açısından karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). HL hastalarında pandemi sonrası hastalarının yaş ortalaması pandemi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı. Nodüler lenfosit predominant HL pandemi sonrasında yüksek saptandı ($p=0,036$). NHL tanılı hastalardan hem pandemi öncesi 2 yıldaki hem de pandemi öncesi tüm hastalar, pandemi dönemi hastalarla yaş, cinsiyet, evre, kemik iliği tutulumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Dalak

tutulumu pandemi sonrası daha yüksek orandaydı ($p<0,001$). NHL alt tiplerinden alt tiplendirmesi yapılamamış B hücreli yüksek dereceli(agresif) lenfoma pandemi sonrasında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: HL hastalarında pandemi sonrası hastalarının yaş ortalamasının düşük saptanması pandemi tedbirleri nedeniyle ileri yaştaki nüfusun daha izole kalmasına ya da yaşlı nüfusun Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle lenfoma tanısı almadan vefatına bağlı olabilir. HL alt tiplerinden nodüler lenfosit predominant HL pandemi sonrasında istatistiksel olarak yüksek bulunsa da pandemi öncesi ve sonrası hasta sayısının az olması nedeniyle genellenememektedir. Pandemi sonrasında NHL hastalarında alt tiplendirmesi yapılamamış B hücreli yüksek dereceli lenfomanın daha fazla görülmesinin ve dalak tutulumunun artmasının hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirmesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Lenfoma, Evreleme, Covid-19 pandemisi, Tanıda gecikme

COMPARISON OF THE STAGES AND SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH LYMPHOMA BEFORE AND DURING THE COVID 19 PANDEMIC

SUMMARY

Introduction and Aim: Lymphomas are tumors caused by clonal overproliferation of B lymphocytes, T lymphocytes or NK cells, which can be cured if detected at an early stage. Revised Ann Arbor criteria (Lugano classification) are used for staging. The COVID -19 pandemic has created a widespread problem in the world, disrupting services in many areas, especially in the health sector. As with all diseases, there have been disruptions at every stage of the screening, diagnosis and treatment process in malignant diseases. In our study, we aimed to investigate the possibility of lymphoma patients to be diagnosed at a later stage and to be admitted to the hospital later during the pandemic.

Materials and Methods: In our retrospective study, 645 lymphoma patients, 143 during the pandemic period (March 2020-March 2022) and 502 in the pre-pandemic period (March 2012-March 2020), were included in Bezmialem Foundation University Hospital Hematology Department. Information on age, gender, lymphoma type, stage, B symptoms, spleen and bone marrow involvement were obtained from 138 HL and 507 NHL patients. Patients admitted in the two years after the pandemic were statistically compared with both patients admitted in the two years before the pandemic (March 2018-March 2020) and all patients admitted in the pre-pandemic period (March 2012-March 2020).

Results: We found that 68% of all patients were diagnosed at advanced stage. Stage distribution in order of frequency: Stage 1 (8.6%), Stage 2 (22.9%), Stage 3 (22.6%), Stage 4 (46%). Among patients diagnosed with HL, both those who presented in the 2 years before the pandemic and all patients before the pandemic were compared with pandemic patients in terms of gender, stage, B symptom, bone marrow and spleen involvement, and no statistically significant difference was found ($p>0.05$). The mean age of HL patients after the pandemic was found to be statistically significantly lower

than before the pandemic. Nodular lymphocyte predominant HL was found to be higher after the pandemic ($p=0.036$). When all patients diagnosed with NHL both in the 2 years before the pandemic and before the pandemic were compared with pandemic patients in terms of age, gender, stage and bone marrow involvement, no statistically significant difference was found ($p>0.05$). Spleen involvement was higher after the pandemic ($p<0.001$). Among the NHL subtypes, B-cell high-grade (aggressive) lymphoma without subtyping was significantly higher after the pandemic ($p<0.001$).

Conclusion: The low average age of HL patients after the pandemic may be due to the fact that the elderly population remained more isolated due to pandemic measures or that the elderly population died before being diagnosed with lymphoma due to Covid-19 infection. Although nodular lymphocyte predominant HL, one of the HL subtypes, was statistically higher after the pandemic, it cannot be generalized due to the small number of patients before and after the pandemic. We think that the higher incidence of B-cell high-grade lymphoma without subtyping and increased spleen involvement in NHL patients after the pandemic may be related to the Covid-19 infection of the patients.

Keywords: Lymphoma, Staging, Covid-19 pandemic, Delay in diagnosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada ölümlerin en sık ve önemli nedenlerinden biridir. Son yüzyılda ortalama insan ömrünün uzamasına rağmen bunun kısıtlayan önemli bir etkidir [1]. Hematolojik maligniteler içinde yer alan lenfomalar, pek çok diğer kanser türü gibi erken aşamada saptandığında kür olma ihtimali tümörlerdir [2].

Lenfomalar B lenfosit, T lenfosit veya NK hücrelerinin klonal aşırı çoğalması ile oluşan malign tümörlerdir. Hodgkin ve Nonhodgkin lenfomalar olarak iki büyük gruba ayrılır. Evrelemede Ann Arbor kriterlerinin Cotswolds modifikasyonu ile uyarlanmış Lugano sınıflaması kullanılır. Bu evreleme sisteminde sistemik semptomların olup olmaması, tümör yerleşim yeri ve sayısı dikkate alınır. Hastalığın yaygınlık derecesine göre hastalar erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) olarak incelenmiştir. İleri evre, ileri yaş, B semptomları, ektranodal tutulum, oldukça büyük lenfoid kitle ile başvuran (bulky) olguların sağ kalım oranlarının diğerlerine göre düşük olduğu gösterilmiştir [3, 4, 5]. Erken teşhis lenfomalarda önemlidir. Çünkü erken evrede genellikle iyileştirici tedaviler mevcuttur [5]. Covid-19 Pandemisi Dünyada yaygın bir sorun olmuş, sağlık sektörü başta olmak üzere pek çok alanda hizmetleri sekteye uğratmıştır. Bu dönemde kanser tarama, tetkik, tanı ve tedavi her aşamasında aksamalar olmuştur [6, 7].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Wuhan şehrinde görülen ve etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını 31 Aralık 2019'da bildirmiştir. Kısa süre içerisinde vakalar hızla artmaya başlamıştır [8]. Hastalardan alınan örneklerin incelenmesiyle etkenin SARS (2002) ve MERS (2012) gibi Coronavirus ailesinden bir virüs olduğu anlaşılmıştır. Bu özelliklerinden dolayı virüse Yeni Coronavirus 2019 COVID-19) adı verilmiştir. Yeni Koronavirüs hastalığı (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-COV-2)'den kaynaklanmaktadır [9, 10, 11].

Salgın sadece birkaç ay içinde Çin'e hızla yayılarak ciddi bir ulusal halk sağlığı krizine dönüşmüş ve aynı semptomlara sahip hastalar diğer ülkelerde de belgelenmiştir [12]. Salgının uluslararası yayılımı dünya için büyük tehdit oluşturmuş ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 30 Ocak 2020'da Covid-19 salgınına “halk sağlığı acil durumu” 11 Mart 2020'de ise “pandemi” ilan etmiştir. Böylece hastalık belli başlı ülkelerin sorunu olmaktan çıkmış tüm dünyayı yakından ilgilendiren bir krize dönüşmüştür. Bu süreçte ülkeler COVID-19 salgının yayılmasını önlemek için kendi politikalarını

belirlemiştir. Virüsün yayılmasını sınırlamak için yetkililer tarafından sıkı halk sağlığı önlemleri önerilmiştir. Sağlık, iş, toplum, teknoloji, eğitim ve ulaşım dahil olmak üzere pek çok alanda yeni düzenlemelere gidilmiş ve önlemler alınmıştır. Bu önlemlerin başında karantina tedbirleri, vardiyalı çalışma sistemine geçilmesi gelmektedir [11].

11 Mart 2020’de DSÖ tarafından pandemi ilan edildiğinde Türkiye’de ilk doğrulanmış Covid-19 vakasının görülmüştür. Türkiye’de de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi virüsün yayılmasını önlemeye yönelik çeşitli tedbirler alınmış ve uygulamaya konulmuştur. “Covid PCR uygulamaları”, “temaslı izlemi”, “maske takma zorunluluğu”, “Uluslararası seyahat kontrolleri”, “toplu taşımada kısıtlama”, “evde kal uygulaması” ve “iş yerlerinin kapanması” bu tedbirlerden bazılarıdır. 65 yaş ve üstü kişilerin ve kronik hastalığı olanların dışarı çıkmaları sınırlandırılmıştır. Aralıklı sokağa çıkma kısıtlamaları getirilmiştir [13, 14]. Okul ve üniversitelerde eğitime ara verilmiştir. Bünyesinde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, göğüs hastalıkları, iç hastalıkları uzmanı hekimlerden en az ikisinin bulunduğu 3. basamak erişkin yoğun bakım yatağı bulunan tüm hastaneler "pandemi hastaneleri" olarak tanımlanmıştır [13, 14]. Pek çok hastane pandemi hastanesi olarak çalışmaya ve Covid-19 hastalarına hizmet vermeye başlamıştır. Salgınla mücadele sürecini iyi yönetebilmek için elektif ameliyatlar ertelenmiş, rutin muayeneler pek çok hastanede yapılamamıştır. Sağlık sistemi tümüyle, diğer birçok dünya ülkesinde olduğu gibi Covid-19 enfeksiyonu ile meşgul olmuş, sağlık bakım hizmetlerinin çoğunda Covid-19 hastalarını tedavi etmek için yeniden düzenlemeye gidilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinin Covid-19 nedeniyle yoğunluğu ve biyopsilerin yapılamaması gibi durumlar kanser tanısında aksaklıklara neden olmuştur [7, 15]. Ayrıca hastaların Covid-19 enfeksiyonu kapma endişesi ile hastane başvuruları da azalmıştır. Sadece Türkiye’de değil pek çok dünya ülkesinde özellikle yaşlı hastalar Covid-19 enfeksiyonundan korunmak için kendilerini evlerinde izole etmiştir [16]. Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde Covid-19 dışında hastalığı olanların tanı ve tedavi sürecinde çeşitli aksamalar meydana gelmiştir.

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi olarak hematoloji ve onkoloji poliklinikleri, diğer bölüm poliklinikleri ile hizmet vermeye devam etmiş ve takipli hastaların dışında yeni hasta başvuruları da kabul edilmiştir. Bu dönemde Hematoloji polikliniğine başvuran lenfoma tanılı hastaların daha ileri aşamada tanı aldığını, daha

geç hastaneye başvurduğunu gözlemlediğimizden Covid-19 Pandemisi döneminde ve Pandemi öncesinde tanı alan hastaların evre ve demografik özellikler bakımından karşılaştırıldığı bir çalışma yapmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Lenfoma

Lenfomalar gelişimin farklı aşamasındaki lenfositlerden köken alan bağışıklık sisteminin solid tümörleridir. Lenf nodları veya lenfatik organları tutabileceği gibi ekstralenfatik tutulum da görülebilir. Hem köken aldıkları hücreye hem de tutulum yerine göre çok farklı histolojik görünümlere ve klinik özelliklere sahip heterojen bir hastalık grubudur.

2.1.1 Patofizyoloji

Tüm lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklıdır. Geriye kalanların ise büyük çoğunluğunu T hücreleri, küçük bir bölümünü ise NK hücreleri oluşturmaktadır [17].

Normal koşullarda B hücre gelişimi kemik iliğinde başlar. B-lenfoid kök hücre (progenitor B hücre) kemik iliğinde pre-B ve immatür B hücrelere farklılaşır. Bu süreç kemik iliğinde antijenik uyarı olmaksızın gerçekleşir ve B hücre öncüllerinin bir grubunda kesintiye uğrarsa ve klonal proliferasyon meydana gelirse oluşan kanser B lenfoblastik lenfoma olarak adlandırılmaktadır [18].

B hücre gelişiminde immatür B hücreler yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese eden olgun, antijenle karşılaşmamış naif-B hücrelerine dönüşerek kemik iliğini terk eder ve önce dolaşıma oradan da periferik lenfoid dokulara (lenf düğümleri ve dalak) geçer. Yüzeylerinde CD5 eksprese eden bu hücreler istirahat halindedir (uyarılmamış durumdadır). Primer lenfoid foliküllere ve foliküllerin dış bölgelerine (mantle zon) yerleşirler. Primer lenfoid dokularda antijenle karşılaşmamış bu hücre grubunun klonal proliferasyonu mantle hücreli lenfomaya neden olur.

Periferik lenfoid dokularda toplanan CD5(+), yüzey IgM, IgD(+) naif hücrelerin antijenle karşılaşması sonucu blastik transformasyon oluşur. Yüzey IgD ekspresyonlarını kaybeden blastik hücreler primer foliküllerin merkezlerine göç

eder ve burada yerleşik foliküler antijen sunan hücrelerin (dendritik hücrelerin) çevresinde germinal merkezleri oluştururlar. Sentroblast adını alan CD10(+) ve BCL6(+) bu hücreler yüzey immünoglobulin ekspresyonlarını kaybederler, ayrıca BCL2 ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak apoptoza eğilimli hale gelirler. Germinal merkezlerde sentroblastların immünoglobulin ağır ve hafif zincirlerinde somatik hipermutasyonlar gerçekleşir. Bu durum her biri yüzeyindeki immünoglobulin ile farklı bir antijeni (epitopu) tanıma kapasitesine sahip daha olgun B hücrelerin oluşmasını sağlar. Sentrosit olarak isimlendirilen bu hücreler yüzeylerinde bulunan immünoglobulin aracılığı ile germinal merkezlerdeki foliküler dendritik hücrelerin (FDH) sunduğu antijenlerle etkileşime girerler. Germinal merkezlerde daha sonra immünoglobulin sınıf değişimi gerçekleşir ve bazı sentrositlerde IgM, IgG veya IgA'ya dönüşür. Antijenik uyarı sonrası germinal merkezlerde gerçekleşen bu süreçte meydana gelen beklenmedik mutasyonlar, aksama veya duraksamalar bu evrede yer alan hücrelerden foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur [19, 20].

Foliküler lenfoma en yaygın olarak t (14;18) translokasyonundan kaynaklanır; bu translokasyon BCL2 ekspresyonuna yol açar. BCL-2 anti-apoptotik bir proteindir ve t(14;18) translokasyonu, apoptotik hücre ölümünü bloke eder. BCL-2'nin belirgin şekilde artmış ekspresyonuyla Foliküler lenfomanın tanımlayıcı bir patojenik özelliğidir [21].

Mantle hücreli lenfoma siklin D1'in düzensiz ekspresyonuna yol açan t(11;14) translokasyonu ile karakterize edilir. Burkitt lenfoma t(8;14) translokasyonu veya varyantlarının bir sonucu olarak MYC'yi aşırı eksprese eder [17].

2.2 Hodgkin Lenfoma

2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma

Hodgkin lenfoma (HL) tarihte ilk kez 1832 yılında hastalığın babası olarak kabul edilen patolog Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır. Carl Sternberg ve Dorothy Reed birbirinden bağımsız olarak, 1898 ve 1902 yıllarında HL dokularında

hastalık için patognomonik olan Reed-Stenberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır ve böylece hastalığın tanısı ile ilgili önemli bir gelişme kaydedilmiştir [22, 23].

Hodgkin lenfoma, çoğunluğu B lenfositlerden köken alan lenfoid dokuların malign tümörüdür. Sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişmekle birlikte, GLOBOCAN (Uluslararası Kanser Araştırmaları) 2018 verilerine göre tüm yeni tümörlerin %0,4'ünü HL oluşturmaktadır. 2018 yılında dünya çapında 79.990 yeni HL vakası ve HL ilişkili 26.167 ölüm (tüm kanser ölümlerinin %0,3'ü) saptanmıştır [24, 25]. Hodgkin lenfoma (HL) tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır [26]. Türkiye de yapılmış bir çalışmada 2000-2017 arasında tanı almış 4239 lenfoma hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiş ve tüm lenfomalar arasında HL sıklığı %20 saptanmıştır [27].

Hodgkin lenfoma hücresel dağılım ve histolojik özelliklerine göre sınıflandırılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflamasına göre Hodgkin lenfoma, Klasik HL(KHL) ve Nodüler Lenfosit Baskın HL olarak 2 ana gruba ayrılır. KHL ise nodüler sklerozan, mikst selüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir olmak üzere 4 alt gruba ayrılır [27, 28, 29].

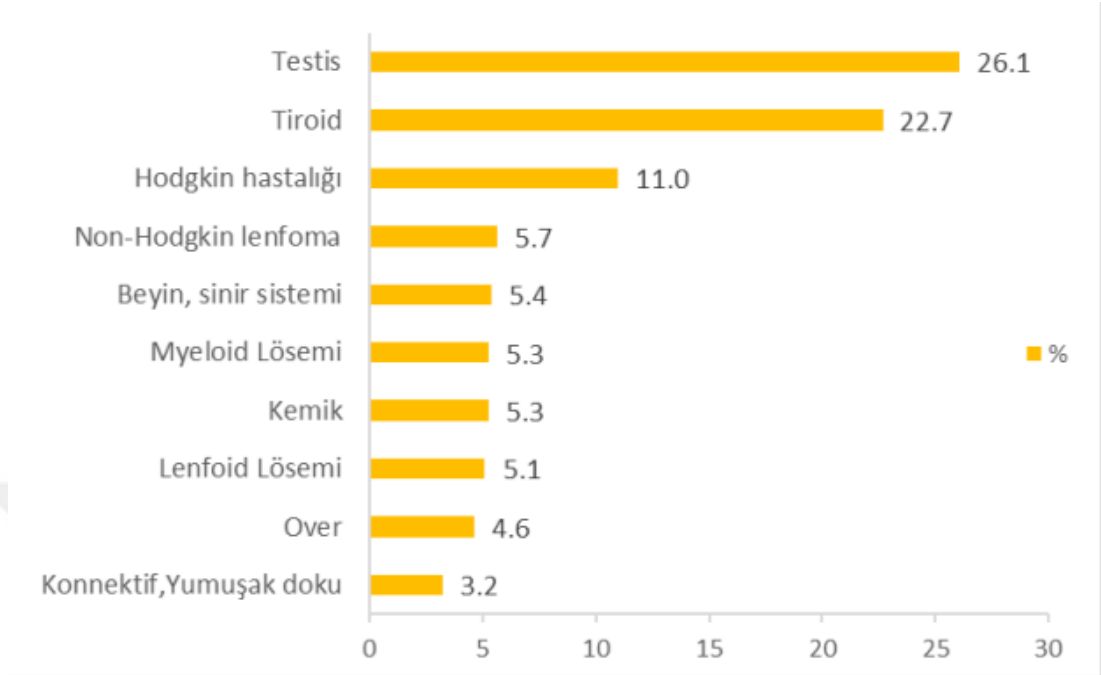
Tablo 1: DSÖ Hodgkin Lenfoma Sınıflaması [28]

1- Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)	
	Nodüler Sklerozan HL (NS-HL)
	Mikst Sellüler Tip HL (MS-HL)
	Lenfositten Zengin Tip HL
	Lenfositten Fakir Tip HL
2- Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma	

Hodgkin lenfoma erkeklerde daha sık görülür [29].

Hastalık genç yetişkinlerde (15-44 yaş) sık görülür ve ekonomik olarak gelişmiş toplumlarda 55 yaş üstü kişilerde ikinci bir pik yaparak bimodal dağılım gösterir [30].

Türkiye kanser istatistiklerine göre 15-24 yaş arası kişilerde 3. sıklıkta görülen kanserdir. (şekil:1)



Şekil 1: 15-24 Yaş Gruplarında En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [31]

2.2.2 Etyoloji

HL etyolojisi için açıkça tanımlanmış tek bir risk faktörü yoktur. HL ile ilişkili olduğu gösterilen faktörler arasında ailesel faktörler, viral maruziyetler ve immunsupresyon yer almaktadır [32]. HL'li hastaların aynı cinsiyetten kardeşlerinin hastalığa yakalanma riski topluma göre 10 kat daha artmıştır [33]. Yapılan çalışmalarda Epstein-Barr virüsünü (EBV) genomu HL'li hastalardan alınan bazı tümör dokularında tespit edilmiştir ve EBV ile HL ilişkisi gösterilmiştir [34]. EBV mikst selüler ve lenfositten fakir KHL tiplerinde %70-80 görülürken; noduler sklerozan KHL' de %10-25 pozitif saptanmıştır [35]. HL ile ilişkisi gösterilen diğer virüs HIV'dir. HIV pozitif kişilerde HL riski artmıştır. Mikst selüler ve lenfositten fakir KHL'nın HIV ile ilişkisi gösterilmiştir [36].

Noduler sklerozan KHL sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlar toplumlarında daha sık görülür. Mikst selüler ve lenfositten fakir KHL ise gelişmekte olan toplumlarında daha sıktır [35].

Hepsini toplarsak genetik faktörler, belirli sosyoekonomik çevrelerdeki alışkanlıklar ve viral enfeksiyonlar gibi dış etkilerin kombinasyonu hastalık riskini artırıyor gibi görünmektedir.

2.2.3 Klinik

Hodgkin lenfomalı hastalar çoğu zaman ağrısız lenfadenopati ile başvururlar. Çoğunlukla servikal, aksiller, ön mediastinal, supraklaviküler lenf bezlerinde tutulum vardır. İnguinal bölge daha az tutulur. Mikst selüler HL da ise infradiyafragmatik ve periferik lenfadenopati daha sık görülür. Hastaların yaklaşık üçte birinde B semptomları görülür. B semptomları ateş, gece terlemesi (çoğunlukla çamaşır ve çarsaf değiştirecek boyutta) ve kilo kaybını (son 6 ayda vücut ağırlığının %10 kaybı) içeren sistemik semptomdan oluşur. Birçok hastada kronik kaşıntı da mevcuttur. Hastalık en sık komşu lenf nodu gruplarını tutarken, doğrudan invazyon veya hematojen yayılım yoluyla ektranodal dokuları da etkileyebilir. En sık tutulan ektranodal bölgeler dalak, akciğerler, karaciğer ve kemik iliğidir [37, 38, 39].

2.2.4 Tedavi

Hodgkin lenfoma (HL) günümüzde en iyi tedavi edilebilir malignitelerden biri haline gelmiştir. Bu durum özellikle erken evre hastalığı olan hastalar için geçerlidir [42]. HL'de tedavi seçimini belirleyenler esas olarak: hastalık evresi (erken/sınırlı, ileri evre vs.), yaş, B semptomlarının varlığı ve geniş mediastinal tutulum gibi ek risk faktörlerinin varlığıdır [43]. Uluslararası Prognostik Skor (IPS), ileri evre KHL'de risk değerlendirmesi için altın standart olmuştur ve tekrarlayan hastalık riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılmaktadır [44].

Günümüzde hastaların çoğu kemoterapi ve ardından tutulu alan radyoterapisi kombinasyonu ile tedavi edilmektedir.

Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) HD10 çalışması gibi daha yeni klinik çalışmalar, iki kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ve ardından 20 Gy tutulu alan radyoterapisinin (IF-RT) bile yeterli

olduğunu ve hastaların %90'ından fazlasının iyileşmesiyle sonuçlandığını göstermiştir [45].

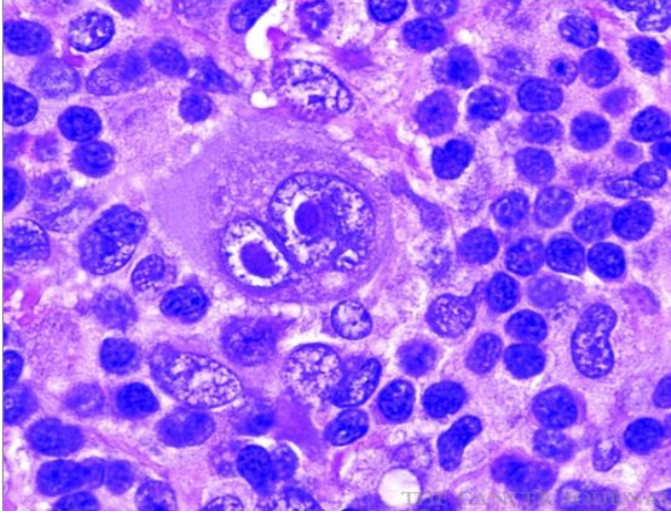
Erken evre olumsuz risk faktörü olan hastalar için mevcut tedavi ya dört kür ABVD ile 30 Gy IF-RT kombinasyonu ya da iki kür BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve ardından iki kür ABVD ve IF-RT'dir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC), iki kür ABVD'den sonra interim PET pozitif hastalarda tedavinin iki kür BEACOPP ve tutulu alan radyoterapiye değiştirilmesinin sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir [42].

2.2.5 Tanı ve Evreleme

HL'nin tanısı eksizyonel lenf nodu biyopsi ile konulur. İnce iğne aspirasyonu veya tru-cut biyopsi çoğunlukla yetersizdir. Çünkü klasik HL'da tümör hücreleri, hücrel popülasyonun küçük bir bölümünü oluşturur ve yetersiz bir biyopsi, örnekte malign hücreleri içermeyebilir. Tanıyı patolojik olarak doğrulamak için, normal reaktif lenfositler, eozinofiller ve histiyositlerden oluşan hücrel ortam içinde foliküler merkez B hücresi kökenli malign Reed-Sternberg hücresini tanımlamak gerekir [46, 47, 48]. (şekil 1)

Ayrıntılı anamnez alınmalı ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır [40].

Kan değerlendirmesi hemogram,, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyonu, böbrek fonksiyonu, laktat dehidrogenaz, hepatit serolojisi HIV testini içermelidir. Hastalar boyun, göğüs, karın ve pelvisi kapsayan kontrastlı bir BT taraması ile evrelendirilmelidir. İlk PET/BT taraması, sonraki taramaların yorumlanması için bir temel oluşturduğundan ve az sayıda vakada hastaların evresini yükseltip planlanan tedaviyi değiştirebileceğinden şiddetle tavsiye edilir [41].



Şekil 2: Reed-Stenberg Hücresi (baykuş gözü görünümü) [49]

2.3 Non-Hodgkin Lenfoma

2.3.1 Tanım ve Sınıflandırma

Hodgkin lenfoma (HL) tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturmakta, geriye kalan %90'ını ise Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) oluşturmaktadır. NHL gelişimin çeşitli aşamalarındaki lenfositlerden kaynaklanırlar. NHL alt tiplerindeki heterojenite, bu hücrelerin normal farklılaşmasının ve olgunlaşmasının birçok aşamasıyla ilişkilidir. Spesifik lenfoma alt tipinin özellikleri, kaynaklandıkları hücrenin özelliklerini yansıtır [26, 50].

NHL'lar, lenfoid dokudan kaynaklanan çeşitli klinik, immunolojik, genetik ve histolojik özelliklere sahip heterojen bir malignite grubudur. Hastalığın farklı alt tiplerinin daha iyi tanınmasının ardından NHL'yi sınıflandırmak için, birçok sistem geliştirilmiştir [51]. NHL, B ve T/NK hücreli neoplaziler olmak üzere ikiye ayrılır. Sonrasında histolojik özelliklerine, lenfosit gelişim evresine ve klinik özelliklerine göre alt gruplara ayrılır.

Tablo 2: Geçmişten Günümüze Lenfoma Sınıflandırmasında Kullanılan Sistemler

Rappaport (1956)
Luke's-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Revize Edilmiş Avrupa Amerika Lenfoma Sınıflandırması) (1994)
WHO Sınıflaması (2001) / (2008) / (2016)

Güncel olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) -2016 hematopoetik ve lenfoid neoplazmlar sınıflandırması kullanılmaktadır [52].

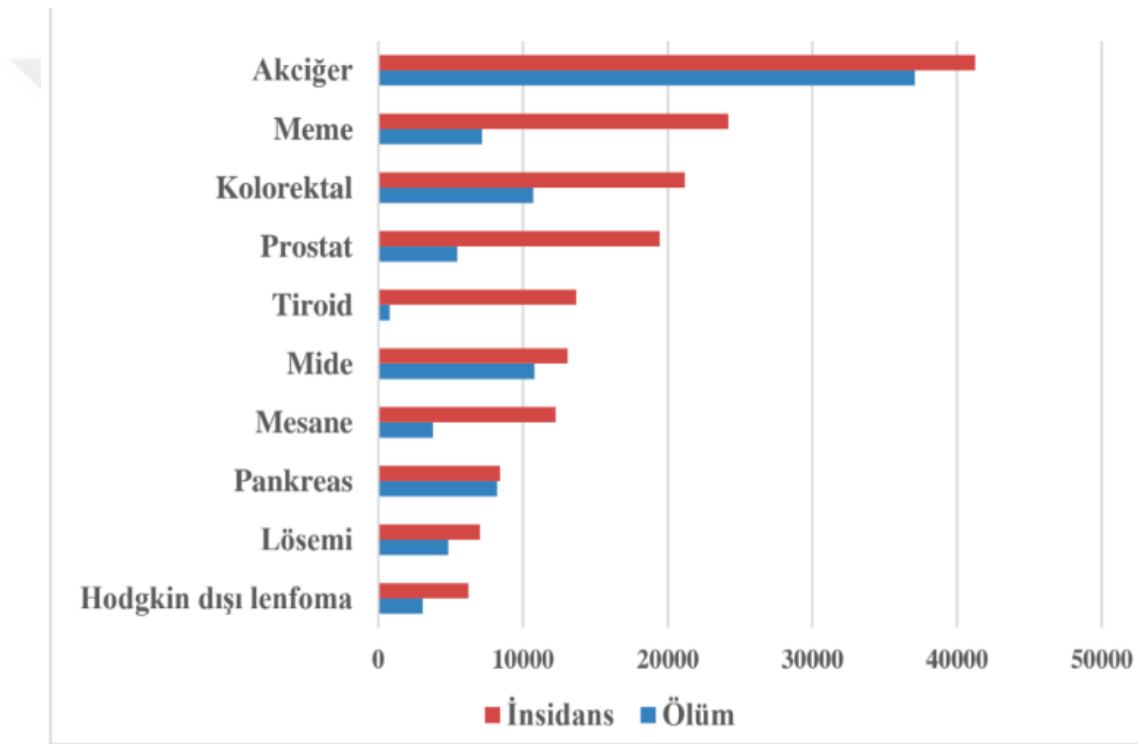
Tablo 3: DSÖ 2016 Nonhodgkin Lenfoma Sınıflaması

B HÜCRE NEOPLAZİLERİ	NK/T HÜCRE NEOPLAZİLERİ
Prekürsör B Hücreli Neoplaziler Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	Prekürsör T Hücre Neoplaziler Prekürsör T hücreli Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
Olgun B Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma B Hücreli Prolenfositik Lenfoma Lenfoplazmositik Lenfoma/ Waldenström Makroglobulinemisi Splenik Marjinal Zon B-Hücreli Lenfoma Hairy Cell (Tüylü Hücreli) Lösemi Plazma Hücre Neoplazileri Plazma Hücreli Myelom Plazmositom Monoklonal İmmunoglobulin Depo Hastalığı Ağır Zincir Hastalığı Primer Ekstranodal Neoplaziler Ekstranodal Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma (MALT Lenfoma) Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma Primer Efüzyon Lenfoması Lenfomatoid Granülomatosis Predominant Nodal Neoplaziler Nodal Marjinal Zon B hücreli Lenfoma Foliküler Lenfoma Mantle Hücreli Lenfoma Büyük B Hücreli Lenfoma Burkitt Lösemi/Lenfoma	Olgun T Hücre Neoplazileri Predominant Dissemine/Lösemik Neoplaziler T Hücreli Prolenfositik Lenfoma T Hücreli Large Granüler Lenfoma Agresif NK Hücreli Lösemi Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma Primer Ekstranodal Neoplaziler Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip Enteropati Tipi T Hücreli Lenfoma Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma Subkutan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma Blastik NK Hücreli Lenfoma Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu Primer Kutanöz CD30 Pozitif T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalık Predominant Nodal Neoplaziler Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma Periferik T Hücreli Lenfoma, Belirtilmemiş Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.3.2 Epidemiyoloji

GLOBOCAN verilerine göre, 2018 yılında dünya genelinde tahmini 509.600 yeni NHL vakası saptanmış olup, bu vakalar dünya genelindeki kanser teşhislerinin %2,8'ini oluşturmaktadır. En sık görülen kanserler arasında erkeklerde onuncu, kadınlarda onikinci sırada yer almaktadır. 2018'de NHL'ye bağlı tahmini 248.700 küresel ölüm gerçekleşmiştir ve tüm onkolojik ölümlerin %2,6'sını oluşturmaktadır [24].

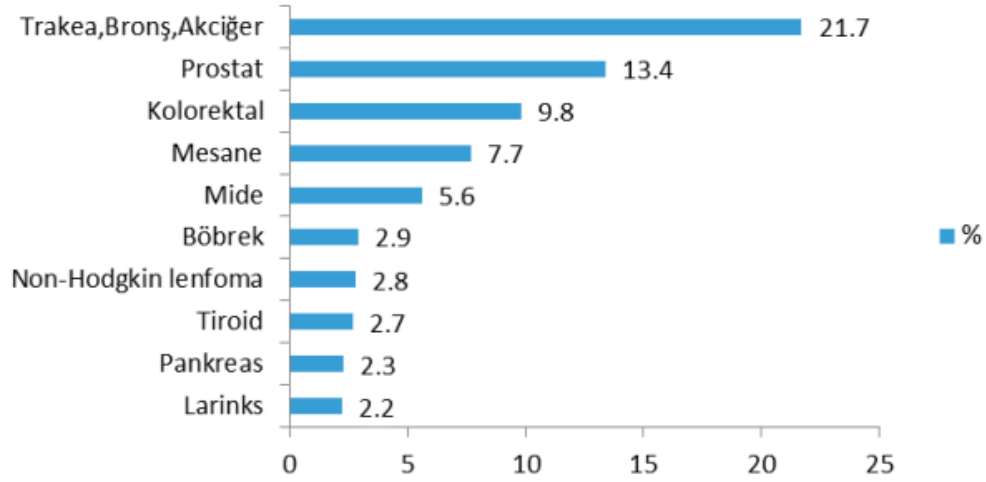
GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye'de onuncu sırada en sık görülen kanser NHL'dir.



Şekil 3: GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Türkiye Genelindeki En Sık Kanserlerin İnsidans ve Ölüm Oranları

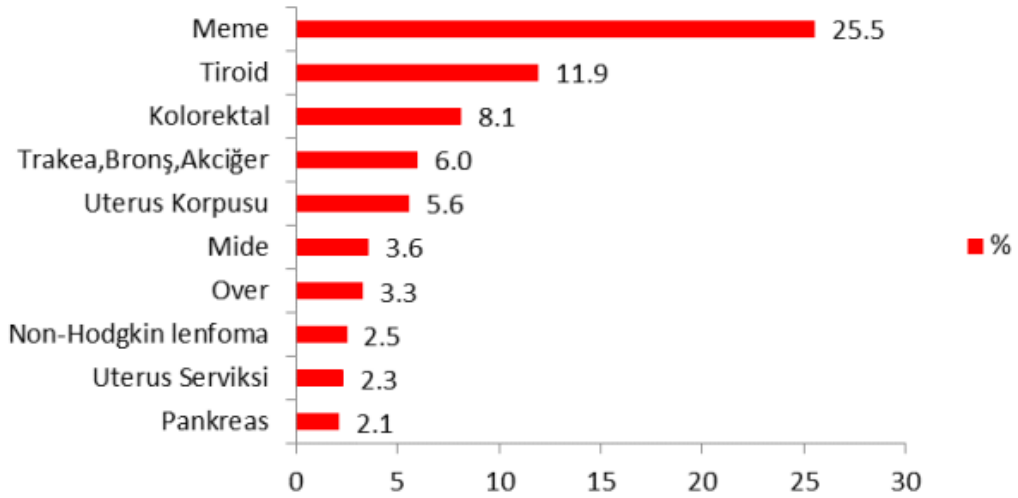
Türkiye kanser istatistiklerine baktığımızda en sık görülen kanserler arasında erkeklerde 7. kadınlarda 8. sırada NHL gelmektedir. (şekil)

ERKEK



Şekil 4: Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [31]

KADIN



Şekil 5: Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [31]

2.3.3 Etyoloji

Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen, NHL'in nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak NHL için belirlenmiş risk faktörleri arasında; ailede

hematolojik malignite öyküsü, kalıtsal immün yetmezlik bozuklukları, edinilmiş immünosupresyon durumları (HIV, organ nakli), genetik faktörler, bazı enfeksiyöz ajanlar (EBV, HTLV-1, HHV-8, H. pylori) ve bazı otoimmün bozukluklar (RA, Sjögren sendromu, SLE, Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı/dermatitis herpetiformis) bulunmaktadır [53, 54, 55, 56, 57, 58]. Yapılan bazı çalışmalarda Obezitenin DBBL için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [59].

Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar Hodgkin dışı lenfomaların gelişimi ile yakından ilişkilidir. Helicobacter pylori gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomalarının çoğuna neden olmaktadır. Epstein-Barr virüsü hem Burkitt lenfoma hem de nazal NK-T-hücreli lenfoma ile yakından ilişkilidir. Hepatit C virüsü splenik marjinal zon lenfoma ve DBBL ile ilişkilendirilmiştir [60, 61, 62].

2.3.4 Klinik

NHL'lı hastaların çoğu ağrısız lenfadenopati ile başvurur ve ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Bununla birlikte, NHL vücudtaki herhangi bir organı tutabildiğinden, pek çok farklı klinikle prezente olabilir. Semptomlar çok çeşitlidir ve başka hastalıkları taklit edebilir. Örneğin plevral efüzyon yapan bir lenfoma vakası plöretik tipte göğüs ağrısı ile başvururken, beyin tutulumu olan bir NHL hastası nörolojik semptomlarla prezente olabilir [4, 47, 63].

2.3.5 Tanı

Lenfomanın doğru teşhisi kritik önem taşır çünkü patoloji sonucu genellikle hastanın yönetimini belirler. Tanı, tercihen hastalık tutulumunun olduğu lenf bezinin veya ektranodal organdaki tümörün eksizyonel biyopsisinin deneyimli bir hematopatolog tarafından incelenmesi ile konulmalıdır. NHL'ın birçok alt tipi olduğundan ayırıcı tanısı geniştir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ve genetik çalışmalar için yeterli miktarda doku elde edilmesi, patoloğun doğru tanıya ulaşma şansını artıracaktır. Lenfomanın patolojik tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün lenfoid neoplazmlar sınıflandırmasına göre konulur. Lenfomanın doğru teşhisi kritik önem taşır çünkü patoloji sonucu genellikle hastanın yönetimini belirler. [17, 64, 65].

2.3.6 Evreleme ve Tedavi Öncesi Değerlendirme

Nonhodgkin lenfomalar tedavi edilebilir ve çoğu zaman iyileştirilebilir malignitelerdir. En uygun tedavinin seçilmesi için dikkatli bir evreleme değerlendirmesi gerekir [66].

Ayrıntılı öykü alınmalı, komorbid durumlar belirlenmelidir. Hastalar B semptomları açısından sorgulanmalıdır. Sistemik fizik muayene yapılmalıdır. Lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali muayenesi yapılmalıdır.

Kemik iliği ve diğer organların işlevini değerlendirmek için laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Tamkansayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, laktat dehidrojenaz (LDH), ürik asit dahil olmak üzere biyokimyasal testler yapılmalıdır.

Kemoimmünoterapi Hepatit B reaktivasyonu riskini artırdığı için Hepatit B yüzey antijeni (HBsAG) ve çekirdek antikoru (anti-HBc IgG) bakılmalıdır. Hepatit C (ANTİ-HCV) ve HIV (ANTİ-HIV) testleri yapılmalıdır.

Görüntüleme için hem BT hem de PET taramaları önemli bilgiler sağlayabilir, ancak kombine PET-BT genellikle en yararlı görüntüleme yöntemidir [5]. PET-BT taramaları, DBBL dahil olmak üzere bazı non-Hodgkin lenfoma alt tiplerinde kemik iliği tutulumunu belirlemede kemik iliği biyopsisi kadar hassas görünmektedir. Foliküler lenfoma gibi daha indolent lenfomalarda kemik iliği tutulumunu belirlemek için kemik iliği biyopsisi tercih edilmeye devam etmektedir [67].

Ann Arbor evreleme sistemi Hodgkin hastalığının evrelendirilmesinde kullanılmak üzere oluşturulmuştur. Günümüzde NHL için önerilen evrelendirme sistemi Ann Arbor evreleme sisteminin gözden geçirilerek oluşturulan Lugano sınıflandırmasıdır [5, 68].

Evreleme sisteminde tümör bölgelerinin sayısı, tümörün yeri, özellikle nodal veya ektranodal tutulum ve konstitüsyonel semptomların varlığı veya yokluğu kullanılır. Son zamanlarda PET-CT'nin lenfoma evrelemesine dahil edilmesiyle yapısal semptomların önemini azalmıştır ve Non-Hodgkin lenfoma için A veya B son eklerinin çıkarılması önerilmiştir [65].

Tablo 4: Lugano Sınıflandırması (Ann Arbor Evrelemesi Cotswolds Modifikasyonu)
[52].

EVRE 1	Tek lenf nodu veya lenfatik dokunun tutulması
EVRE 2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodunun tutulmuş olmasıdır. Hiler nodlar lateralize olarak değerlendirilir. Bilateral tutulduğunda evre2 olarak tanımlanır. Tüm mediastinal lenf nodları tek bir anatomik bölge olarak düşünülür ama hiler lenf nodu ek bir lenf nodu olarak değerlendirilir.
EVRE 3	Diyaframın her iki tarafında birden fazla lenf nodu veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü tutulumu ifade eder.
EVRE 4	Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun olmasın bir ya da daha fazla ektranodal organ ya da dokunun yaygın veya ilerlemiş hastalığı ifade eder.
Tüm vakalar için B semptomlarının bulunması (B) veya bulunmaması(A) E tanımı komşuluk yolu ile ektranodal tutulumu ifade eder. Yaygın ektranodal tutulum ilerlemiş evre 4 hastalığı ifade eder. Bulky hastalık (X tanımı):BT de nodal kitle çapının 10 cm den daha büyük veya herhangi bir torasik vertebranın çapının üçte birinden den daha büyük olmasıdır. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal tutulum olarak kabul edilir.	

Ann Arbor Evreleme sistemi, birçok NHL alt tipi için yeterli prognostik bilgi sağlamamaktadır ve tedavi kararları vermek için çoğu zaman yeterli değildir. Lokalize hastalığı bilmek tüm lenfoma türleri için önemlidir, ancak çoğu zaman Nonhodgkin lenfomalar lokalize değildir. Bazı agresif NHL alt tipleri için tedavi sonucunu tahmin etmede başka faktörlerin önemli olduğunun kabul edilmesiyle ek çalışmalar yapılmıştır. 1993 yılında ABD, Avrupa ve Kanada'daki 16 sağlık kuruluşunda, 1982 ve 1987 yılları arasında antrasiklin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimi ile tedavi edilen agresif NHL'lı 2.000'den fazla hasta, genel sağkalım ve nüksüz sağkalımı öngören klinik özellikler açısından değerlendirilmiş ve Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir. Başlangıçta agresif lenfomalı hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmış olsa da bu indeks tüm NHL türleri için faydalıdır ve yaygın olarak uygulanmaktadır [3, 66, 68].

2.3.7 Tedavi

Non-Hodgkin lenfomanın alt tiplerinin biyolojik davranışı ve klinik sonuçları birbirinden çok farklıdır. NHL indolen bir seyir gösteren lenfoma alt tiplerini içerdiği gibi oldukça agresif seyreden alt tiplerini de içermektedir. Bu nedenle tedavi ve hastalık seyri daha ziyade alt tiplere göre belirlenir [64].

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, en yaygın histolojik alt tiptir. Tüm Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık üçte birini oluşturur. Geçmişte bu lenfomanın tek bir hastalık olduğuna inanılmakta iken günümüzde alt grupları tanımlanmıştır. Bu lenfoma, genellikle biyopsi örneğinde değişken sayıda normal T hücresi bulunan, yüksek mitotik orana sahip daha büyük malign lenfoid hücrelerin yaygın bir şekilde çoğalması ile kendini gösterir. Aktive B-hücre (ABC) tipi ile Germinal merkez B Hücre (GCB) alt tipinin değerlendirilmesi gerekir. Bunun yanında Myc gen yeniden düzenlemeleri için ek değerlendirme, Myc ile Bcl-2 veya Bcl-6 yeniden düzenlemelerini içeren birbir değerlendirme "double hit" bir lenfoma olasılığını dışlamak için de önemlidir, çünkü bu genetik yeniden düzenlemeler kötü prognozla ilişkilidir [65, 69].

Biri Myc olmak üzere birden fazla onkogeni aktive eden tekrarlayan kromozomal kırılma noktalarına sahip lenfomalar genellikle "Dual Hit" veya "Double Hit" (DH) lenfomalar olarak adlandırılır [70].

DBBL'li hastalarda Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılarak risk değerlendirmesine yapılır. IPI, 60 yaş üstü, artmış serum laktat dehidrogenaz seviyeleri, ileri evre hastalık veya kötü performans skorunu kötü prognostik faktörler olarak tanımlar. IPI skorunun yanı sıra hastalığın evresi de tedavi seçiminde önemlidir [65]. Lokalize büyük B hücreli lenfomalı hastalar nispeten nadirdir. Bu hastalar genellikle kemoimmünoterapi ve tutulu alan radyasyon tedavisi kombinasyonu ile tedavi edilir. Kemoimmünoterapi 3 ile 4 küre kısaltılabilir ve ardından tutulu alan RT uygulanır. Bu yaklaşımı destekleyen veriler, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, Oncovin (vinkristin) ve prednizon (CHOP) kemoterapisi ile CHOP kemoterapisi artı tutulu alan radyasyon tedavisini karşılaştıran randomize bir çalışmaya dayanmaktadır [71]. Rituksimab ve CHOP (R-CHOP) kemoterapisi alan hastalarda elde edilen daha yeni veriler, ilgili alan radyasyon tedavisinin faydasının daha önce düşünülenenden daha

az olabileceğini göstermektedir. Büyük kitleleri olan hastalarda, radyasyon tedavisinin eklenmesi daha iyi sonuçlanabilir [72, 73].

İleri evre yaygın DBBL'li hastalar için standart yaklaşım rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) kemoterapisi ile tedavidir. 30 Bu yaklaşım hem 60 yaş üstü hem de 60 yaş altı hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmektedir [74].

R-CHOP kemoterapisinden sonra ilerleyici hastalığı olan hastalarda hastalığın nüksettiğini doğrulamak için tekrar biyopsi yapılmalıdır. Hastaların çoğu daha sonra kombinasyon kurtarma kemoterapisi ile tedavi edilir. Tedaviye yanıt verenlere daha sonra otolog kök hücre nakli yapılır. Belirli bir kurtarma rejiminin diğerine üstünlüğü belirlenmemiştir ve sisplatin ve/veya gemesitabin içeren rejimler yaygın olarak kullanılmaktadır. Rituksimab, ifosfamid, karboplatin ve etoposid kemoterapisini rituksimab, deksametazon, sitarabin ve sisplatin (R-DHAP) kemoterapisi ile karşılaştıran bir çalışmada, bu 2 rejimle yanıt oranları, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından genel olarak bir fark bulmamıştır. Bununla birlikte, GCB fenotipi olan hastalarda R-DHAP kemoterapisinin kullanımının daha iyi bir sonuçla sonuçlanabileceğine dair bir öneri vardı. Yanıt veren hastalarda müteakip otolog kök hücre nakline geçilmesi standart tedavidir [75].

Otolog nakilden sonra hastalığı ilerleyen hastaların prognozu çok kötüdür. Allojeneik kök hücre nakli nüks eden veya refrakter hastalığı olan hastalarda sıklıkla düşünülmektedir ancak agresif hastalık seyri ve yüksek başarısızlık olasılığı nedeniyle nüks eden diffüz büyük B hücreli lenfoma için genellikle tercih edilmemektedir.

2.4 Covid-19

2.4.1 Covid-19 Hastalığı Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Wuhan şehrinde görülen ve etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını 31 Aralık 2019'da bildirmiştir. Vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral pnömonik infiltrasyon ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Wuhan'da bildirilen nedeni bilinmeyen pnömöni vakalarının ardından ve hastaların Huanan deniz ürünleri pazarına ortak maruziyet öyküsü göz önünde bulundurularak, 31 Aralık 2019 tarihinde yerel sağlık otoritesi tarafından epidemiyolojik bir uyarı yayınlandı ve deniz ürünleri pazarı 1 Ocak 2020 tarihinde kapatıldı. Bu arada, ateş ve kuru öksürüğü olan 59 şüpheli vaka 31 Aralık 2019 tarihinden itibaren belirlenen bir hastaneye nakledilmiştir. Aларının ardından kısa süre içinde doktorlar, epidemiyologlar, virologlar ve hükümet yetkililerinden oluşan uzman bir ekip oluşturulmuştur [8]. Kısa süre içerisinde vakalar hızla artmaya başlamıştır. Hastalardan alınan örneklerin incelenmesiyle, hastalığa neden olan virüsün SARS (2002) ve MERS (2012) gibi Coronavirus ailesinden olduğu anlaşılmıştır. Bu özelliklerinden dolayı virüse Yeni Coronavirus 2019 (COVID-19) adı verilmiştir. Yeni Koronavirüs hastalığı (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2(SARS-COV-2)'den kaynaklanmaktadır [9, 10, 11].

Virüsün insandan insana bulaşması, solunum damlacıkları (öksürme veya hapşırma yoluyla) ve enfekte bir hastayla doğrudan temas veya çevresindeki fomitlerle dolaylı temas yoluyla gerçekleşir [76].

Doğrulanmış vakaların ortak belirtileri arasında ateş, halsizlik, kuru öksürük, nefes darlığı, miyalji/artraljidir. Laboratuvar parametrelerinde lenfopeni, uzamış protrombin zamanı, yüksek C-reaktif protein ve yüksek laktat dehidrojenaz yer almaktadır [77, 78]. Covid-19 hastalarının çoğunda hafif ile orta şiddette solunum semptomları görülmektedir; ancak Covid-19 hastalarının %13,8'i çeşitli semptomlarla kritik bir şekilde hastalanmakta, bu da çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açmaktadır [79].

Salgın sadece birkaç ay içinde Çin'e hızla yayılarak ciddi bir ulusal halk sağlığı krizine dönüşmüş ve aynı semptomlara sahip hastalar diğer ülkelerde de belgelenmiştir [12]. Salgının uluslararası yayılımı dünya için büyük tehdit oluşturmuş ve Dünya Sağlık

Örgütü 30 Ocak 2020'de Covid-19 salgınına ‘‘halk sağlığı acil durumu’’, 11 Mart 2020’de ise ‘‘pandemi’’ ilan etmiştir. Böylece hastalık belli başlı ülkelerin sorunu olmaktan çıkmış tüm dünyayı yakından ilgilendiren bir krize dönüşmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020 tarihinde yeni tip koronavirüs (COVID-19) salgınına küresel bir pandemi olarak ilan etmiştir [80].

2.4.2 Türkiye’de Covid-19 Pandemisi

11 Mart 2020’de DSÖ tarafından pandemi ilan edildiğinde Türkiye’de ilk doğrulanmış COVID-19 vakasının görülmüştür.

Türkiye’de de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi virüsün yayılmasını önlemeye yönelik çeşitli tedbirler alınmış ve uygulamaya konulmuştur. Sağlık Bakanlığı Pandemi Bilim Kurulu tarafından hazırlanan ulusal rehber eşliğinde önlemler alınmış, fiyasyon, korunma ve tedavi uygulamaları yapılmıştır. ‘‘Uluslararası seyahat kontrolleri’’, ‘‘toplu taşımada kısıtlama’’, ‘‘evde kal uygulaması’’, ‘‘iş yerlerinin kapanması’’, ‘‘test (PCR) uygulama politikası’’, ‘‘maske takma zorunluluğu’’, ‘‘sosyal mesafe’’ ve ‘‘temaslı izlemi’’ bu tedbirlerden bazılarıdır. 65 yaşı ve üstü kişilerin ve kronik hastalığı olanların dışarı çıkmaları sınırlandırılmıştır. Aralıklı sokağa çıkma kısıtlamaları getirilmiştir [13, 14]. Okul ve üniversitelerde eğitime ara verilmiştir. Bünyesinde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, göğüs hastalıkları, iç hastalıkları uzmanı hekimlerden en az ikisinin bulunduğu 3. basamak erişkin yoğun bakım yatağı bulunan tüm hastaneler ‘‘pandemi hastaneleri’’ olarak tanımlanmıştır [13, 14]. Pek çok hastane pandemi hastanesi olarak çalışmaya ve COVID-19 hastalarına hizmet vermeye başlamıştır. Salgınla mücadele sürecini iyi yönetebilmek için elektif ameliyatlara ertelenmiş, rutin muayeneler pek çok hastanede yapılamamıştır. Tüm sağlık sistemi, diğer birçok dünya ülkesinde olduğu gibi Covid-19 enfeksiyonu ile mücadele sürecine girmiş, sağlık bakım hizmetlerinin çoğunda Covid-19 hastalarını tedavi etmek için yeniden düzenlemeye gidilmiştir.

Görüntüleme yöntemlerinin Covid-19 nedeniyle meşgul olması ve biyopsilerin yapılamaması gibi durumlar kanser tanısında gecikmelere neden olmuştur [15]. Ayrıca hastaların Covid-19 enfeksiyonu bulaşması endişesi ile hastane başvuruları da azalmıştır.

Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde Covid-19 dışında hastalığı olanların tanı ve tedavi sürecinde çeşitli aksamalar meydana gelmiştir [7].

2.4.3 Covid-19 Pandemisi Döneminde Kansere Teşhis ve Tedavi Süreci

Kanser günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Son yüzyılda ortalama insan ömrünün uzamasına rağmen bunun kısıtlayan önemli bir etkidir [1]. GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde 19 milyon yeni kanser vakası saptanmış ve 10 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. 2040 yılında kanser vaka sayısının 28 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Kansere mücadele konusunda ciddi ilerlemeler sağlansa da genel olarak tarama, teşhis ve tedavi sürecinde hasta ve hekim açısından pek çok zorluk bulunmaktadır [7]. Covid-19 pandemisi bu özel hasta grubu için de ciddi risk oluşturmuştur. Tüm dünyada kanser taramalarının nasıl yapılacağı tartışılmış, taramalar kısıtlanmıştır.

Kanser araştırma projelerinin bütçelerinin bir bölümü Covid-19'a yönelik ilaç ve aşı uygulamalarına kaydırılmıştır.

Kanser teşhis ve takibinde görüntüleme tetkikleri önemli bir yer tutmaktadır. Covid-19 pandemisi sürecinde yaşanan olumsuzluklardan pek çok ülkede görüntülemeler de etkilenmiştir. Pek çok kanser türü için evreyi belirlemede ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılan PET-CT bazı hastanelerin pandemi hastanesi olarak hizmet vermesi ve hizmet kısıtlamaları nedeniyle yapılamamıştır. Bazı merkezlerde de hastane başvuruların azalması ya da polikliniklerin sınırlandırılması nedeniyle yapılan PET-CT çekimlerinde azalma olmuştur. Özdoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Nisan 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında pandemi döneminde yapılan PET-CT çekimleri ile Nisan 2019- Aralık 2019 tarihleri arasında pandemi öncesi dönemde çekilen tetkikleri karşılaştırmıştır. Pandemi döneminde PET-CT çekimlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düştüğü saptanmıştır. Bu çalışmada yapılan çekimler tanı ve evreleme amaçlı çekim, tedaviye yanıt- yeniden evreleme çekimi olarak kategorize edildiğinde tanı ve evreleme çekimlerinde hem sayısal hem de oransal olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Tedaviye yanıt değerlendirme çekimleri ise pandemi döneminde sayısal olarak azalsa da tüm çekimler için de oran olarak artmıştır [81].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2020 Mart ayında Türkiye’de ilk COVID-19 vakasının görülmesinin ve aynı zamanda DSÖ tarafından COVID-19 salgınının pandemi ilan edilmesinin ardından pek çok hastane pandemi hastanesi olarak çalışmaya başlamıştır. Pandemi koşulları gereği aralıklı karantina uygulamaları başlatılmış, kısmi ve tam kapanmalara gidilmiş, elektif ameliyatlara ertelenmiş, rutin muayeneler pek çok hastanede yapılamamıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi olarak hematoloji ve onkoloji poliklinikleri hizmet vermeye devam etmiş ve takipli hastaların dışında yeni hasta başvuruları da kabul edilmiştir. Hematoloji polikliniğine başvuran lenfoma tanısı alan hastaların daha ileri aşamada tanı alma, daha geç hastaneye başvurma ihtimalinden dolayı COVID-19 Pandemisi döneminde ve Pandemi öncesinde tanı alan hastaların evre ve demografik özellikler bakımından karşılaştırıldığı bir çalışma yapmayı planladık.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalından akademik kurul onayı, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden etik kurul ve hastane onayı alınarak Mart 2012- Mart 2022 tarihleri arasında hastanemizde lenfoma tanısı alan ve Hematoloji bölümü takibine alınan hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastane bilgi işletim sisteminde protokol numaraları ile hastalar tarandı. Hematoloji hasta takip dosyaları incelendi. Hastaların tanı tarihi, lenfoma alt tipleri, evreleri, kemik iliği ve dalak tutulumu, demografik özellikleri ile ilgili bilgiler alındı.

3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya Mart 2012- Mart 2022 tarihleri arasında hastanemizde lenfoma tanısı alan ve Hematoloji bölümü takibine alınan hastalar dahil edilmiştir. Hastane bilgi işletim sistemi (Nükleus sistemi) ve hematoloji hasta takip dosyaları incelenerek gerekli veriler elde edilmiştir. Verileri eksik olanlar ya da başka merkezde takipte iken hastanemize başvuran hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Küçük hücreli lenfositik lenfoma, saçlı hücreli lösemi, dendritik hücre neoplazileri, plazma hücre diskrazileri tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Türkiye’de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü Mart 2020 ve sonrasındaki hastalar pandemi dönemi hastaları, Mart 2020 öncesinde tanı alanlar pandemi öncesi hastalar kabul edilmiştir. Pandemi

sonrası dönemdeki iki yılda başvuran hastalar; hem pandemi öncesindeki iki yıl başvuranlar ile hem de pandemi öncesi dönemde başvuran tüm hastalar (2012 Mart-2020 Mart) ile karşılaştırılmıştır. Pandemi dönemi hastaları, pandemi öncesi hastalar ile evre, B semptomlarının varlığı, lenfoma tipleri, dalak tutulumu, kemik iliği tutulumu ve demografik özellikler ile karşılaştırılmıştır.

3.2 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği

Çalışmamız Bezmialem Üniversitesi İç hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 06/09/2022 tarihinde Etik Kurul Karar No: 2022/271 onaylı olup ek bütçe talebinde bulunulmamıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Retrospektif olarak topladığımız veriler excel programına kaydedilerek sonrasında SPSS v21.0 programına aktarılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS v 21.0 programı kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında sürekli veriler için normal dağılıma uygunluk kolmogorov simirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplarda sürekli verilerin karşılaştırılmasında iki grup varlığında Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında pandemi dönemi oranları, pandemi öncesi dönem verilerinden referans alınarak tek örneklemde kıkare testi ile karşılaştırması yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05 in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Genel Bulgular

Mart 2012- Mart 2022 tarihleri arasında hastanemizde lenfoma tanısı alan ve Hematoloji bölümü takibine alınan hastalar tarandı ve çalışmaya 502 pandemi öncesi 143 pandemi dönemi olmak üzere 645 hasta alındı. Hastaların %40'ı 60 yaş üzerinde idi. (tablo: 6) Hastaların yaş ortalaması 54.1 ± 17.1 (en düşük 18, en yüksek 91) idi. Hastaların %51 i erkek idi. (tablo:5)

Tablo 5: Demografik Özellikler (Tüm Hastalar)

	Sayı	Yüzde
Yaş (ortalama standart $\pm$ sapma)	54.1 $\pm$ 17.1	
Cinsiyet		
Kadın	316	49.0%
Erkek	329	51.0%
Lenfoma türü		
Hodgkin Lenfoma	138	21.4%
Non-Hodgkin Lenfoma	507	78.6%
Hücre tipi		
B hücreli	460	90.7%
T hücreli	47	9.3%
Tanı yılı		
2012	32	5.0%
2013	43	6.7%
2014	42	6.5%
2015	69	10.7%
2016	78	12.1%
2017	57	8.8%
2018	79	12.2%
2019	93	14.4%
2020	76	11.8%
2021	68	10.5%
2022	8	1.2%
Hastalık tanı zamanı		
Covid öncesi	502	77.8%
Covid dönemi	143	22.2%
Dalak tutulumu		
Yok	561	87.0%
Var	84	13.0%
Kemik iliği tutumu		
Yok	483	74.9%
Var	162	25.1%

Tablo 6: Hastaların yaş dağılımı

Yaş grubu	HL		NHL	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<60 yaş	115	83.3%	268	52.9%
≥60 yaş	23	16.7%	239	47.1%

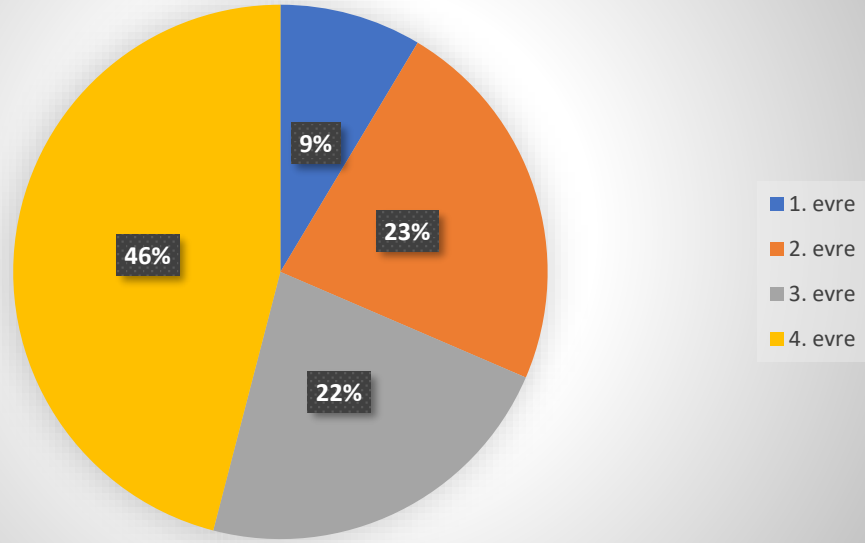
Pandemi öncesi hastaların %22'si (111), pandemi dönemi hastaların %21'i (27) olmak üzere toplam 138 Hodgkin Lenfoma tanılı hasta saptandı. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde HL ve NHL dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 7: Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ve Pandemi Dönemi Karşılaştırması

	Covid Öncesi		Covid dönemi		TOPLAM		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
HL	111	22.1%	27	18.9%	138	21.4%	0.406
NHL	391	77.9%	116	81.1%	507	78.6%	
Total	502	100.0%	143	100.0%	645	100.0%	

Hastaların çoğu ileri evrede tanı almıştır. Evrelerine göre dağılımları: evre 1 (%8.6), evre 2 (%22,9), evre3 (%22,6), evre 4 (%46). Tüm hastaların %35'inde B semptomları mevcuttu.

Tüm Hastaların Evrelere Göre Dağılımı



Şekil 6: Tüm Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Tablo 8: Tüm Hastalar Evrelere Göre Dağılım

	HODGKİN LENFOMA		NONHODGKİN LENFOMA	
EVRE	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE
1A	9	6.5%	38	7.5%
1B	0	0.0%	6	1.2%
EVRE 1	9	6,5%	44	8,7%
2A	38	27.5%	59	11.6%
2B	16	11.6%	35	6.9%
EVRE 2	54	39.1%	94	18,5%
3A	20	14.5%	79	15.6%
3B	12	8.7%	35	6.9%
EVRE 3	32	23.2%	114	22,5%
4A	17	12.3%	157	31.0%
4B	26	18.8%	98	19.3%
EVRE 4	43	31.1%	255	50.3%
TOPLAM	138	100%	507	100%

HL tanılı 138 hastanın %5' i Nodüler lenfosit predominant HL iken, %95 i klasik HL tanılı idi. Klasik HL tanısı alan hastaların arasında en sık görülen tip nodüler sklerozan HL idi. (%55,8).

NHL tanılı hastaların %51'ini DBBL oluşturmaktaydı. En sık görülen ikinci NHL alt tipi Foliküler lenfoma (13.8) idi.

4.2 Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Karşılaştırması

HL tanılı hastalardan pandemi öncesi 2 yılda tanı alan hastaları (2018 Mart-2020 Mart), pandemi dönemindeki 2 yılda (2020 Mart-2022 Mart) tanı alan hastalarla karşılaştırdığımızda; pandemi öncesi 30 hastanın yaş ortalaması 45 ± 20 (ortanca 44), pandemi dönemi 27 hastanın yaş ortalaması ise 37 ± 13 (ortanca 34) idi. Pandemi dönemindeki hastaların yaş ortalaması pandemi öncesine göre istatistiksel olarak olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. (p :0.004)(tablo: 9)

Tablo 9: Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Yaş Ortalaması Karşılaştırması

Covid Öncesi					Covid Dönemi					p
Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min	Max	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min	Max	
45.4	19.8	44.0	18	82	36.9	13.8	34.0	18	18	0.004

Pandemi öncesi hastaların kadın ve erkek dağılımı eşit iken, pandemi döneminde hastaların %51,9'u erkek saptandı. Cinsiyet dağılımı pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,847). Pandemi öncesi hastaların %6,7 si, pandemi dönemi hastaların %11,1'i Lenfosit Predominant HL gerisi Klasik HL idi. Her iki grupta da en sık görülen nodüler sklerozan HL idi. Alt tiplerin dağılımı pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,355). (Tablo)

Tablo 9: Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi 2 Yıl ve Pandemi Dönemi 2 yıl Karşılaştırması

		HL				P
		COVID ÖNCESİ (n=30)		COVID SONRASI (n=27)		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
CİNSİYET	KADIN	15	50%	13	48.1%	0.884
	ERKEK	15	50%	14	51.9%	
SINIFLANDIRMA	KLASİK HL	28	93.3%	24	88.9%	
	NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HL	2	6.7%	3	11.1%	0.036
ALT TİPLER	NODÜLER SKLEROZAN	17	56.7%	15	55.6%	
	KLASİK TİP- SINIFLANDIRILAMAMIŞ	7	23.3%	4	14.8%	
	MİKST SELÜLER	4	13.3%	4	14.8%	
	KLASİK LENFOSİTTEN ZENGİN TİP	0	0.0%	1	3.7%	
	KLASİK LENFOSİTTEN FAKİR TİP	0	0.0%	0	0.0%	
	NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT	2	6.7%	3	11.1%	
	EVRE	1	2	6.7%	1	3.7%
2	12	40.0%	13	48.1%		
3	7	23.3%	6	22.2%		
4	9	30.0%	7	25.9%		
B SEMPTOMU	YOK	19	63.3%	18	66.7%	0.446
	VAR	11	36.7%	9	33.3%	
DALAK TUTULUMU	YOK	24	80.0%	20	74.1%	0.285
	VAR	6	20.0%	7	25.9%	
Kİ TUTULUMU	YOK	26	86.7%	22	81.5%	0.447
	VAR	4	13.3%	5	18.5%	

*Hücrelere düşen veri yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

4.3 Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ile Pandemi Dönemi Hastaları Karşılaştırılması

Tablo 10: Hodgkin Lenfoma Yaş Ortalaması

HODGKİN LENFOMA YAŞ ORTALAMASI										P: 0.049
COVID ÖNCESİ					COVID DÖNEMİ					
Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Max	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Max	
42.4	17.3	43	18	85	36.9	13.8	34	18	66	

HL tanılı hastaların pandemi öncesi yaş ortalaması 42 ± 17 pandemi dönemi hastaların ise 37 ± 13 saptandı. Pandemi sonrası hastalarının yaş ortalaması pandemi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı. ($p=0,049$)

Tablo 1211: Hodgkin Lenfoma Covid Öncesi Ve Covid Dönemi Yaş Dağılımı

Yaş grubu	Covid Öncesi		Covid Dönemi		P 0.351
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<60 yaş	91	82.0%	24	88.9%	
≥60 yaş	20	18.0%	3	11.1%	

Pandemi öncesi dönemde başvuran tüm hastalar (2012mart-2020 mart) ile pandemi dönemi başvuran hastaları karşılaştırdığımızda toplam 138 HL tanılı hastanın 27 si pandemi dönemi tanı almıştır. Pandemi öncesi hastaların %50,5'i erkek iken, pandemi dönemi erkek oranı %51.9 saptandı. Cinsiyet dağılımı pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,884$).

Pandemi öncesi hastaların %3,6'sı, pandemi dönemi hastaların %11,1 i Lenfosit Predominant HL gerisi Klasik HL idi. Pandemi dönemi Nodüler Lenfosit Predominant HL tanısı anlamlı oranda daha yüksek saptandı ($p=0,036$). Her iki grupta da en sık

görülen Klasik HL alt tipi nodüler sklerozan HL idi; PÖ %55,9, pandemi dönemi %55,6 saptandı.

Pandemi öncesi tüm HL hastalara baktığımızda evrelere göre dağılım evre 1 % 7, evre 2 %37, evre 3 %23, evre 4 % 33saptandı. Pandemi dönemi evre 1 % 4, evre 2 % 49, evre 3 %22, evre 4 %26 saptandı. Evrelere göre dağılım pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,62).

B semptomu pandemi öncesi hastaların %40'ında var iken, pandemi dönemi hastaların %33'ünde pozitif idi. B semptomu varlığına göre pandemi öncesi dönemden istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,446).

Tablo 12: B Semptomlarına Göre Hodgkin Lenfoma Hastalarının Evrelendirilmesi

B Semptomlarına Göre Evre	HL				P
	Covid Öncesi		Covid Dönemi		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
1A	8	7.2%	1	3.7%	
1B	0	0.0%	0	0.0	
2A	28	25.2%	10	37.0%	
2B	13	11.7%	3	11.1%	
3A	16	14.4%	4	14.8%	
3B	10	9.0%	2	7.4%	
4A	14	12.6%	3	11.1%	
4B	22	19.8%	4	14.8%	0,876

Pandemi öncesi tüm HL hastalarında dalak tutulumu %18 görülürken, pandemi dönemi %26 saptandı. Kemik iliği tutulumu ise PÖ %13,5 iken pandemi dönemi %18

saptandı. Dalak ve kemik iliği tutulumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla; p=0,285; p=0,447).

Tablo 14: Hodgkin Lenfoma Tanılı Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ve Pandemi Dönemi Hastaları Karşılaştırması

		HL				p
		COVID ÖNCESİ (n=111)		COVID DÖNEMİ (n=27)		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
CİNSİYET	KADIN	55	49.5%	13	48.1%	0.884
	ERKEK	56	50.5%	14	51.9%	
SINIFLANDIRMA	KLASİK HL	107	96.4%	24	88.9%	0.036
	NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HL	4	3.6%	3	11.1%	
ALT TİPLER	NODÜLER SKLEROZAN	62	55.9%	15	55.6%	*
	KLASİK TİP- SINIFLANDIRILAMAMIŞ	28	25.2%	4	14.8%	
	MİKST SELÜLER	16	14.4%	4	14.8%	
	KLASİK LENFOSİTTEN ZENGİN TİP	1	0.9%	1	3.7%	
	KLASİK LENFOSİTTEN FAKİR TİP	0	0.0%	0	0.0%	
	NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT	4	3.6%	3	11.1%	
EVRE	1	8	7.2%	1	3.7%	0.626
	2	41	36.9%	13	48.1%	
	3	26	23.4%	6	22.2%	
	4	36	32.4%	7	25.9%	
B SEMPTOMU	YOK	66	59.5%	18	66.7%	0.446
	VAR	45	40.5%	9	33.3%	
DALAK TUTULUMU	YOK	91	82.0%	20	74.1%	0.285
	VAR	20	18.0%	7	25.9%	
Kİ TUTULUMU	YOK	96	86.5%	22	81.5%	0.447
	VAR	15	13.5%	5	18.5%	

*Hücrelere düşen veri yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

4.4 Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Karşılaştırılması

Nonhodgkin lenfoma tanılı hastalardan pandemi öncesi 2 yılda tanı alan hastaları (2018 Mart-2020 Mart), pandemi dönemindeki 2 yılda (2020 Mart-2022 Mart) tanı alan hastalarla karşılaştırdığımızda; pandemi öncesi 138 hastanın yaş ortalaması 58.1 pandemi dönemi 116 hastanın yaş ortalaması ise 59.5 saptandı. Yaş dağılımı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p 0.69). Pandemi öncesi hastaların %51'i erkek iken, pandemi dönemi hastaların %53'ü erkek idi. Cinsiyet dağılımı pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,76)

Hem pandemi öncesi hem de pandemi dönemi dönemde tanı alan NHL'lı hastaların %90'ı B hücreli, %10'u T hücreli idi. Pandemi öncesi hastalarda en sık NHL alt tipleri sırasıyla DBBL %47, Foliküler Lenfoma %14,5, Marjinal zon lenfoma %13 idi. Pandemi dönemi hastalarda ise sırasıyla DBBL %46, Foliküler lenfoma %13 T hücreli lenfoma %10.3 idi.

Evrelere göre hastaların dağılımına baktığımızda pandemi öncesi hastalarda evre 1 % 7.5, evre 2%17.5, evre 3 %18, evre 4 %57 saptanırken pandemi dönemi hastalarda evre 1 %9, evre 2%14, evre 3 % 23, evre 4 %54 saptandı. Evrelere göre dağılım pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,385).

B semptomu pandemi öncesi hastaların %35'inde pozitif iken, pandemi dönemi hastaların %27'sinde pozitif idi. B semptomu varlığına göre PÖ dönemden istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.06). Pandemi öncesi hastalarda dalak tutulumu %10 görülürken, pandemi dönemi %20,7 saptandı. Dalak tutulumu PÖ dönemden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlardaydı (p<0,001).

Kemik iliği tutulumu ise pandemi öncesi %34 iken pandemi dönemi %31 saptandı. Kİ tutulumu pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,49).

Tablo 13: Nonhodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Pandemi Öncesi 2 Yıl ile Pandemi Dönemi Karşılaştırılması

		COVID ÖNCESİ		COVID DÖNEMİ		p
		SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE	
CİNSİYET	KADIN	68	49.3%	55	47.4%	0.688
	ERKEK	70	50.7%	61	52.6%	
HÜCRE TİPİ	B HÜCRELİ	124	89.9%	104	89.7%	0.943
	T HÜCRELİ	14	10.1%	12	10.3%	
EVRE	1	10	7.2%	10	8.6%	0.385
	2	24	17.4%	16	13.8%	
	3	25	18.1%	27	23.3%	
	4	79	57.2%	63	54.3%	
DALAK TUTULUMU	YOK	124	89.9%	92	79.3%	<0,001
	VAR	14	10.1%	24	20.7%	
Kİ TULUMU	YOK	91	65.9%	80	69.0%	0.492
	VAR	47	34.1%	36	31.0%	
B SEMPTOMU	YOK	90	65.2%	85	73.3%	0.068
	VAR	48	34.8%	31	26.7%	
ALT TİPİ	T HÜCRELİ	14	10.1%	12	10.3%	0.029
	DBBL	65	47.1%	53	45.7%	
	FOLİKÜLER	20	14.5%	15	12.9%	
	MARJİNAL ZON LENFOMA	18	13.0%	9	7.8%	
	MANTLE HÜCRELİ LENFOMA	7	5.1%	5	4.3%	
	B HÜCRELİ YÜKSEK GRADE LENFOMA	8	5.8%	10	8.6%	
	B HÜCRELİ DİĞER	6	4.3%	12	10.3%	

4.5 Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Pandemi Öncesi Tüm Hastalar ile Pandemi Dönemi Hastaları Karşılaştırması

Tablo 1614: Nhl Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Yaş Ortalaması

Covid Öncesi					Covid Dönemi					p
Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min	Max	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min	Max	
56.9	16.0	58.0	18.0	91.0	59.5	13.5	59.0	20.0	88.0	0.04

Nonhodgkin lenfoma tanılı tüm hastalardan pandemi öncesi tanı alanları (2012 Mart-2020 Mart), pandemi dönemi (2020 Mart-2022 Mart) tanı alan hastalarla karşılaştırdığımızda; pandemi öncesi hastaların yaş ortalaması $56,9 \pm 16$ iken pandemi dönemi $59,5 \pm 13$ saptandı. Pandemi dönemi hastaların yaş ortalaması pandemi öncesine göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. (Tablo: 16) pandemi öncesinde hastaların %46'sı 60 yaş üstü iken pandemi döneminde %49'u 60 yaş üstünde saptandı ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo :17)

Tablo 17: Non-Hodgkin Lenfoma Pandemi Öncesi ve Sonrası Yaş Aralığı Dağılımı

Yaş grubu	Covid Öncesi		Covid Dönemi		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<60 yaş	209	53.5%	59	50.9%	0.569
≥60 yaş	182	46.5%	57	49.1%	

Pandemi öncesi 391 hastanın %51'i erkek iken, pandemi dönemi %53'ü erkek idi. Cinsiyet dağılımı pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,675$). (Tablo :17)

Pandemi öncesi dönemde tanı alan NHL'lı hastaların %91'i B hücreli, %9'u T hücreli idi. Pandemi dönemi hastaların %90'ı B hücreli, %10'u T hücreli idi. B hücreli veya T hücreli alt tiplerin dağılımı COVID öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,599$). Pandemi öncesi hastalarda en sık NHL alt tipleri sırasıyla DBBL %54, Foliküler Lenfoma %14 Marjinal zon lenfoma %11,5 idi. Pandemi dönemi hastalarda ise sırasıyla DBBL %46, Foliküler lenfoma % 13, T hücreli lenfoma %10,3 idi.

Tanı anındaki evrelere baktığımızda pandemi öncesi tüm NHL hastalarda evre 1 % 9, evre 2 %20, evre 3 %22, evre 4 %49 saptanırken pandemi dönemi hastalarda evre 1 %9, evre 2 %14, evre 3 % 23, evre 4 %54 saptandı. Evrelere göre dağılım pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,407$). B semptomu pandemi öncesi hastaların %37'inde pozitif iken, pandemi dönemi hastaların %27'sinde pozitif idi. B semptomlarının varlığı pandemi öncesi dönemden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük oranlardaydı ($p=0,028$). (Tablo:17)

Pandemi öncesi tüm NHL hastalarında da dalak tutulumu %8,4 görülürken, pandemi dönemi %20,7 saptandı. Pandemi dönemi dalak tutulumu pandemi öncesi dönemden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlardaydı ($p<0,001$). (Tablo:17)

Kemik iliği tutulumu ise pandemi öncesi %27 iken, pandemi dönemi %31 saptandı. Kİ tutulumu açısından pandemi sonrası oran yüksek olsa da pandemi öncesi dönemle benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,342$).

Tablo 18: NHL Tanılı Tüm Hastalar Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Karşılaştırması

	COVID ÖNCESİ	COVID DÖNEMİ	P
--	--------------	--------------	---

		(n=391)		(n=116)		
		SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE	
CİNSİYET	KADIN	193	49.4%	55	47.4%	
	ERKEK	198	50.6%	61	52.6%	0.675
HÜCRE TİPİ	B HÜCRELİ	356	91.0%	104	89.7%	
	T HÜCRELİ	35	9.0%	12	10.3%	0.599
EVRE	1	34	8.7%	10	8.6%	
	2	78	19.9%	16	13.8%	
	3	87	22.3%	27	23.3%	
	4	192	49.1%	63	54.3%	0.407
DALAK TUTULUMU	YOK	358	91.6%	92	79.3%	
	VAR	33	8.4%	24	20.7%	<0,001
Kİ TULUMU	YOK	285	72.9%	80	69.0%	
	VAR	106	27.1%	36	31.0%	0.342
B SEMPTOMU	YOK	248	63.4%	85	73.3%	
	VAR	143	36.6%	31	26.7%	0.028
NHL ALT TİPİ	T HÜCRELİ	35	9.0%	12	10.3%	
	DBBL	210	53.7%	53	45.7%	
	FOLİKÜLER LENFOMA	55	14.1%	15	12.9%	
	MARJİNAL ZON LENFOMA	44	11.3%	9	7.8%	
	MANTLE HÜCRELİ LENFOMA	22	5.6%	5	4.3%	
	B HÜCRELİ YÜKSEK GRADE LENFOMA	12	3.1%	10	8.6%	
	B HÜCRELİ DİĞER	13	3.3%	12	10.3%	<0,001

Tablo 19: NHL Tanılı Hastalarda B Semptomlarına Göre Evreleme

B semptomlarına göre evre	NONHODGKİN LENFOMA		
	Covid öncesi	Covid dönemi	P

	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
1A	30	7.7%	8	6.9%	0.04
1B	4	1.0%	2	1.7%	
2A	49	12.5%	10	8.6%	
2B	29	7.4%	6	5.2%	
3A	60	15.3%	19	16.4%	
3B	27	6.9%	8	6.9%	
4A	109	27.9%	48	41.4%	
4B	83	21.2%	15	12.9%	



Tablo 20: NHL Alt Tipleri Karşılaştırması

	NHL			
	COVID ÖNCESİ(N=391)		COVID SONRASI (n=116)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA	210	53.7%	53	45.7%
FOLİKÜLER LENFOMA	55	14.1%	15	12.9%
MARJİNAL ZON LENFOMA	44	11.3%	9	7.7%
EKSTRANODAL MARJİNAL ZON LENFOMA	18	4.6%	3	2.6%
NODAL MARJİNAL ZON LENFOMA	14	3.6%	2	1.7%
SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA	11	2.8%	4	3.4%
KUTANÖZ MARJİNAL ZON LENFOMA	1	0.3%	0	0.0%
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA	22	5.6%	5	4.3%
B HÜCRELİ AGRESİF LENFOMA	12	3.1%	10	8.6%
B HÜCRELİ İNDOLEN LENFOMA	5	1.3%	5	4.3%
B HÜCRELİ LENFOMA	2	0.5%	3	2.6%
PRİMER SSS LENFOMASI	2	0.5%	3	2.6%
PRİMER EFÜZYON LENFOMASI	2	0.5%	0	0.0%
BURKİT LENFOMA	1	0.3%	1	0.9%
PRİMER MEDİASTİNEL BÜYÜK B H LENFOMA	1	0.3%	0	0.0%
T HÜCRELİ LENFOMA	32	8.1%	12	10.3%
MİKOZİS FUNGOİDES	11	2.8%	3	2.6%
ANAPLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA	10	2.5%	0	0.0%
PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA	2	0.5%	6	5.2%
T HÜCRELİ LENFOMA-SINIFLANIRILMAMIŞ	5	1.3%	2	1.7%
T HÜCRELİ YÜKSEK DERECELİ LENFOMA	1	0.3%	1	0.9%
T HÜCRELİ LENFOBLASTİK LENFOMA	1	0.3%	0	0.0%
EXTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA (NAZAL TİP)	1	0.3%	0	0.0%
ANJİOİMMUNOBLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA	1	0.3%	0	0.0%

5. TARTIŞMA

Covid-19 enfeksiyonu 2019 yılının sonunda Çin’de ortaya çıkmış ve 11 Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından Pandemi ilan edilmiştir. Kısa sürede Antartika hariç tüm kıtalara yayılan hastalık uzun süre global bir sorun olmuş ve pek çok ülkede hayatı durma noktasına getirmiştir. Sağlık başta olmak üzere ekonomi, eğitim, ulaşım, turizm, teknoloji ve sosyal alanlar bu süreçten olumsuz etkilenmiştir.

Bu süreçte tüm ülkeler Covid-19 salgının yayılmasını önlemek için kendi politikalarını belirlemiştir. Virüsün yayılmasını sınırlamak için yetkililer tarafından sıkı tedbirler uygulanmıştır. Türkiye’de de tam ve aralıklı karantina uygulanmış, seyahat ve toplu taşımalara kısıtlamalar getirilmiştir. Covid-19 hastaları ve teması olanlar da evlerinde izole edilmiştir. Pek çok hastane pandemi hastanesi olarak çalışmaya ve Covid-19 hastalarına hizmet vermeye başlamıştır. Tüm sağlık sistemi, diğer birçok dünya ülkesinde olduğu gibi Covid-19 enfeksiyonu ile mücadele sürecine girmiş, sağlık bakım hizmetlerinin çoğunda Covid-19 hastalarını tedavi etmek için yeniden düzenlemeye gidilmiştir. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu kapma endişesi ile hastane başvuruları da azalmıştır. Hastanelerde yapılan covid-19 dışı görüntülemeler azalmıştır. Özdoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Nisan 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında pandemi döneminde yapılan PET-CT çekimleri ile Nisan 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında pandemi öncesi dönemde çekilen tetkikleri karşılaştırmıştır. Pandemi döneminde PET-CT çekimlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düştüğü saptanmıştır. Bu çalışmada yapılan çekimler tanı ve evreleme amaçlı çekim, tedaviye yanıt- yeniden evreleme çekimi olarak kategorize edildiğinde tanı ve evreleme çekimlerinde hem sayısal hem de oransal olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Tedaviye yanıt değerlendirme çekimleri ise pandemi döneminde sayısal olarak azalsa da tüm çekimler içinde oran olarak artmıştır [81].

Pandemi döneminde Covid-19 dışında hastalığı olanların tanı ve tedavi sürecinde çeşitli aksamalar meydana gelmiştir. Hematolojik malignitelerin önemli bir bölümünü oluşturan lenfomalarda tanı koyma süreci normal şartlarda da multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğinden sancılıdır. Lenfomalarda tutulan nodal veya ektranodal bölgeye göre ya da lenfoma alt tipine göre hastanın kliniği çok değişebildiğinden semptomlar başladıktan sonra hastanın başvurduğu hekim branşı çok değişken olabilir. Hasta başına düşen hematoloji uzmanı sayısı az olduğundan her hastanın tanı almadan

önce bir hematolog tarafından görülme şansı yoktur. Her hekim lenfoma konusunda çok deneyimli olmayabileceği gibi deneyimli bir hekime de başvurulsa da tanı sürecindeki diğer aşamalarda aksaklıklar meydana gelebilir. Yapılan görüntülemelerde yaşanan yoğunluklar nedeniyle hastalara ileri tarihli randevu verilmesi, yapılan görüntülemelerin resmi raporlarının çıkmasının uzaması ve hastaya ek tetkikler istenmesi vs süreci uzatabilir. Hastalara lenfoma tanısı konulabilmesi için eksizyonel bir lenf nodu biyopsisi ya da ektranodal tutulum olan bölgedeki dokudan biyopsi gerekli olduğundan hastaların cerraha ulaşma, ameliyat günü alma, anestezi değerlendirmesi ve bazen preop hazırlıkta komorbiditelerin yönetimi gibi durumlar nedeniyle vakit kaybı olabilmektedir. Biyopsiden sonra patolojideki tanı süreci de hastanenin yoğunluğuna göre uzayabilmektedir. Tanı koymak için iğne biyopsi veya tru-cut biyopsi yapılmış ise alınan materyal her zaman tanı koymak için yeterli olmayabilir ve bu durumda da tekrar biyopsi yapılması gerekmektedir. Tüm bu süreçlerde yaşanan aksaklıklar, hastanelerde randevu bulunamaması, tetkiklerde yaşanan yoğunluklar, herhangi bir aşamadaki hekimin ya da cihazların olmaması nedeniyle tetkiklerin dış merkezde yapılması ya da değerlendirilmesi gibi durumlar ya da hastadan kaynaklanan faktörler (biyopsi sonuçlarının takip edilmemesi, kontrole gidilmemesi vs.) hastaların daha ileri aşamada tanı almasına neden olabilir.

Normal koşullarda da tanısı zor konulan lenfoma hastalarının pandemi döneminde tanılarında gecikme ihtimalini araştırmak için böyle bir çalışma yaptık.

Tüm lenfomaların yaklaşık %90'ı B hücre kaynaklıdır. Geriye kalanların ise büyük çoğunluğunu T hücreleri, küçük bir bölümünü ise NK hücreleri kökenli lenfomalar oluşturmaktadır [17]. Hodgkin lenfomanın temel hücresi olan Reed-stenberg hücreleri de B hücre kökenlidir, nadir durumlarda T hücrelerinden köken almaktadır [22]. Bizim çalışmamızda NHL tanılı hastaların %90.7'si B hücre kökenli, geriye kalanlar T hücreli idi. Çalışmamız hücre kökeni bakımından literatür ile uyumlu saptandı.

Lenfoma hastalarının %40 kadarında başvuru sırasında dalak tutulumu görülür ve postmortem çalışmalarda ise bu oran %70'e çıkar [82]. Lenfomalarda dalak tutulumu evreyi değiştirip, tedavi seçeneklerini ve prognozu etkileyebileceğinden önemlidir. Bizim çalışmamızda ise bu oran literatüre göre anlamlı oranda düşük çıktı. Tüm hastaların %13'ünde dalak tutulumu mevcuttu.

Hodgkin ve Non-hodgkin lenfomalar klinik, morfolojik ve seyir olarak çok farklı özellikte oldukları için literatüre baktığımızda genel olarak çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirildiğini görmekteyiz. Demografik veriler bakımından birlikte değerlendirildiği çalışmaları dikkate aldığımızda; Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2009-2017 arasında kliniğe başvuran 228 lenfoma hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hodgkin lenfoma tanılı 38 hastanın ve Non-Hodgkin lenfoma tanılı 190 hastanın epidemiyolojik, histomorfolojik, tedaviye yanıt ve sağkalım verileri incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57 ± 17 ve çalışmaya alınan hastaların %51'i kadın %49'u erkek saptanmıştır. Hastaların %67'si ileri evrede tanı almıştır. Hastaların en sık tanı aldığı evre ise 4. Evredir (%37). [83]. Bizim çalışmamızdaki 645 hastanın yaş ortalaması 54.1 ± 17.1 ve %51'i erkek idi. Yaş ortalaması bakımından benzer olduğunu görmekteyiz. Hastalarımızın %21,4'ü Hodgkin lenfoma hastasıdır. Tüm hastaların %35,3'ünde B semptomları mevcuttu. Evre bakımından benzer olarak hastalarımızın %68'i ileri evrede tanı almıştır. En sık tanı 4.evrede konulmuştur (%46). Evrelerine göre göre dağılımları: evre 1 (%8.6), evre 2 (%22,9), evre 3 (%22,6), evre 4 (%46).

Hodgkin Lenfoma

Tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır [26, 50, 82]. Sağlam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 4239 lenfoma hastasının yaklaşık %20'sini Hodgkin lenfomalı hastalar oluşturmaktadır. Hodgkin lenfomanın tüm lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturduğunu belirten yayınlar da mevcuttur [48]. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların %21.4'ü (138 hasta) Hodgkin lenfoma hastasıdır. Pandemi öncesi hastaların %22'si (111), pandemi dönemi hastaların %21'i (27) Hodgkin lenfoma tanılıdır. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Literatüre baktığımızda Hodgkin lenfomalı hastaların %95'ini KHL, %5'ini Noduler lenfosit predominant HL olduğunu görmekteyiz [29, 48]. Bizim çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu olarak % 5'i (7 hasta) Noduler lenfosit predominant HL saptandı.

Küçüküyük ve arkadaşlarının çalışmasında Klasik Hodgkin lenfoma tanılı hastalardan pandemi öncesinde 2 yılda tanı alan 65 hasta pandemi döneminde ilk bir yılda tanı alan 25 hasta ile demografik özellikler, hastalık alt tipleri, tanı anındaki evre, risk skorları,

semptomdan tanıya gecen süre ve tanıdan tedavi başlanmasına kadar gecen süre açısından karşılaştırılmıştır. Demografik özellikler bakımından iki grup benzer saptanmıştır. Pandemi öncesinde ve pandemi döneminde Nodüler sklerozan HL (%47) en sık görülen HL iken ikinci sıklıkta saptanan mikst selüler HL (%36) olmuştur. Dalak tutulumu hastaların %38'inde görülürken kemik iliği tutulumu %4,4'ünde saptanmıştır. Pandemi öncesinde ileri evre hastalığı olanlar %54 iken pandemi döneminde % 64 saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre pandemi döneminde (16 hafta) pandemi öncesine (8 hafta) göre anlamlı ölçüde uzun saptanmıştır ancak tanıdan tedaviye kadar gecen ortalama süre açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır [84]. Bizim çalışmamızda ise Klasik HL hastalarının arasında en sık nodüler sklerozan HL saptandı (%55). Klasik lenfositten zengin HL ise 2 hastada saptandı. (%1,4). Klasik lenfositten fakir HL hastasına ise hiç rastlanmadı. Mikst selüler HL %14.4 saptandı. Geriye kalan %23'ü ise sınıflandırılmamış Klasik HL idi.

Küçüküyük ve arkadaşlarının çalışmasında HL tanılı pandemi öncesindeki hastaların ortalama yaşı 31 saptanırken pandemi döneminde HL tanılı hastaların ortalama yaşı 40 saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise pandemi öncesi hastaların yaş ortalaması 42 ± 17 pandemi dönemi hastaların ise 37 ± 13 saptandı. Pandemi sonrası hastalarının yaş ortalaması pandemi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı. ($p=0,049$) Pandemi öncesinde Hodgkin lenfoma hastalarının %18'i 60 yaş üstünde iken pandemi döneminde %11'i 60 yaş üstündedir. Pandemi tedbirleri nedeniyle ileri yaştaki nüfusun daha izole kalmasına ya da yaşlı nüfusun Covid-19 enfeksiyonu kapma endişesiyle hastaneye başvurularının azalmasına bağlı olabilir. Covid-19 enfeksiyonu yaşlı ve komorbiditesi olanlarda daha mortal seyrettiğinden ileri yaştaki hastalar lenfoma tanısı alamadan Covid-19 nedeniyle vefat etmiş de olabilir. İki çalışma birbirini desteklememektedir ve ikisinde de tek merkezde sınırlı sayıda hasta ile değerlendirme yapıldığı pandemi döneminin lenfomalı hastalarda yaş ortalaması ve yaş dağılımına etkisini gösteren daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

HL tanılı hastalardan hem pandemi öncesi 2 yılda başvuranlar hem de pandemi öncesi tüm hastalar, pandemi dönemi hastalarla, cinsiyet, evre, B semptomu, kemik iliği ve dalak tutulumu açısından karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Nodüler lenfosit predominant HL ise pandemi sonrasında yüksek saptandı

($p=0,036$). Ancak Nodüler lenfosit predominant HL hastalarının pandemi öncesi (4 hasta) ve pandemi sonrası (3 hasta) çok az olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı saptansa da genellenebilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Non-Hodgkin Lenfoma

Işıkdogan ve arkadaşlarının 490 NHL hastası ile yaptıkları çalışmada Türkiye'nin doğusunda NHL hastalarının epidemiyolojik ve demografik özelliklerini değerlendirmiştir. Çalışmadaki hastaların 314'ü (%64) erkek ve 176'sı (%36) kadın ve ortalama yaş 43 (aralık: 14-90) saptanmıştır [85]. Bizim çalışmamızda erkek hakimiyetinde olmasına rağmen oran bu çalışmaya göre daha düşük saptandı. Yaş ortalaması ise bizim çalışmamızda daha yüksek saptandı.

Bizim çalışmamızda ise Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda pandemi öncesi hastaların %51'i erkek, yaş ortalaması 57 ± 16 (18-91) iken; pandemi dönemindeki hastaların %53'ü erkek, yaş ortalaması 60 ± 14 (20-88) saptandı. Pandemi dönemindeki yaş ortalaması pandemi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. ($p=0,04$) Pandemi öncesinde hastaların %46'sı 60 yaş üstü iken pandemi döneminde %49'u 60 yaş üstünde saptandı ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0,56$).

Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda pandemi öncesi evre 1 % 9, evre 2 %20, evre 3 %22, evre 4 %49 saptanırken pandemi dönemi hastalarda evre 1 %9, evre 2 %14, evre 3 % 23, evre 4 %54 saptandı. NHL tanılı tüm hastalara baktığımızda tanı anındaki evre bakımından evre 4 hasta oranı pandemi sonrasında daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,407$). B semptomu pandemi öncesi hastaların %37'inde pozitif iken, pandemi dönemi hastaların %27'sinde pozitif idi. B semptomlarının varlığı pandemi öncesi dönemden istatistiksel olarak daha düşük oranlardaydı ($p=0,028$). (Tablo)

Tüm NHL hastalarında dalak tutulumu literatüre göre düşük oranda saptandı. Pandemi öncesi tüm NHL hastalarında da dalak tutulumu %8,4 görülürken, pandemi dönemi %20,7 saptandı. Pandemi dönemi dalak tutulumu pandemi öncesi dönemden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlardaydı ($p<0,001$). COVID-19 enfeksiyonunun dalakta tutulum yaptığını ve splenomegaliye neden olabildiğini

gösteren çalışmalar mevcuttur. Covid-19 nedeniyle vefat eden 6 vakasının otopsisinde lenf folikülü tükenmesi, dalak nodül atrofi, histiyosit hiperplazisi ve lenfosit azalması gibi ciddi doku hasarları görülmüştür. [86,87]. Pandemi dönemindeki dalak tutulumu artışı hastaların Covid-19 ile enfekte olmaları ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızda hastaların Covid-19 enfeksiyon durumuna bakılmadığından bu konuda net bilgi verilememektedir.

NHL tanılı hastalardan hem pandemi öncesi 2 yıldaki hem de pandemi öncesi tüm hastalar, pandemi dönemi hastalarla cinsiyet, evre, kemik iliği tutulumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). NHL hastalarda pandemi öncesi B semptomu daha yüksek oranda görülmekteydi ($p=0,028$). Dalak tutulumu pandemi sonrası daha yüksek orandaydı ($p<0,001$). NHL alt tiplerinden alt tiplendirmesi yapılamamış B hücreli yüksek dereceli (agresif) lenfoma pandemi sonrasında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

6. SONUÇ

Hematolojik malignitesi olan hastalar ve bunların içinde önemli bir bölümünü oluşturan lenfoma hastaları, tanı ve tedavi sürecindeki aksaklıklardan olumsuz yönde etkilenebilecek en hassas hasta gruplarından biridir. Gecikilen sürede hastalığın ilerlemesiyle tam kür olma ihtimalini azalmaktadır. Bunun yanında ilerlemiş hastalıkta, hastalığın tutulumuna bağlı komplikasyonlarla mücadele etmek de gerekir. Aynı zamanda hastaların immün sistemi baskılanmış olduğu için, hastalık dışı enfeksiyöz nedenlerle de kaybedilme ihtimali vardır. Covid-19 gibi çok ağır seyredebilen, özellikle komorbiditeleri olan ve immünsüprese kişilerde ölümle sonuçlanabilen bir hastalık bu hasta grubu için de büyük risk oluşturmuştur. Belki de bu hasta grubunun bir bölümü Covid-19 nedeniyle henüz malignite tanısı alamadan vefat etmiştir. Aynı zamanda Covid-19 pandemisi döneminde bulaşı azaltmak için alınan tedbirler ve hastaların kendilerini koruma endişesi ile evlerinde izole olmaları da hastaneye başvuru sürelerini geciktirmiş olabilir.

Bizim hasta popülasyonumuzda pandemi öncesi ve pandemi döneminde hastaların tanı aldıkları evre açısından fark bulunamadı. Yaptığımız çalışmada hastaların büyük bölümünün pandemi öncesi dönemde de ileri evrede tanı aldığını saptadık. Hastaları retrospektif olarak dosya ve hastane bilgi işletim sistemi üzerinden değerlendirdiğimiz için hastaların hepsine ait ilk semptomun başlangıcından sonra hastaneye başvurma süresi ve hastane süreçlerinde ilk başvuru ile tanının konmasına kadar geçen süre net olarak bilinmediğinden hastaların teşhisin hangi aşamasında gecikme olduğunu saptamak maalesef mümkün olmadı.

Çalışmamızda HL hastalarında pandemi sonrası hastalarının yaş ortalaması pandemi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı. Pandemi tedbirleri nedeniyle ileri yaştaki nüfusun daha izole kalmasına ya da yaşlı nüfusun Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle lenfoma tanısı almadan vefatına bağlı olabilir. Benzer bir çalışmada pandemi sonrası yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle pandemi döneminin lenfomalı hastalarda yaş ortalaması ve yaş dağılımına etkisini gösteren daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. HL alt tiplerinden Nodüler lenfosit predominant HL ise pandemi sonrasında yüksek saptandı. Ancak Nodüler lenfosit predominant HL hastalarının pandemi öncesi ve pandemi sonrası çok az

olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı saptansa da genellenebilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda NHL hastalarında pandemi dönemi dalak tutulumu pandemi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Literatürde COVID-19 enfeksiyonunun dalakta tutulum yaptığını ve splenomegaliye neden olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Pandemi dönemindeki dalak tutulumu artışı hastaların Covid-19 ile enfekte olmaları ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızda hastaların Covid-19 enfeksiyon durumuna bakılmadığından bu konuda net bilgi verilememektedir. NHL alt tiplerinden alt tiplendirmesi yapılamamış B hücreli yüksek dereceli (agresif) lenfoma pandemi sonrasında anlamlı olarak yüksek saptandı. Covid-19 enfeksiyonunun Lenfoma etyolojisinde rol alabileceğini ve bu durumun da bununla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Covid-19 enfeksiyonu ve Lenfoma ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır .

Çalışmamız pandemi döneminin sağlık sektörüne etkisini ve kısa vadeli sonuçlarını değerlendiren az sayıda çalışmadan biri olması nedeniyle değerlidir. Pandeminin kısa ve uzun vadeli etkisini araştırmak için çok merkezli büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: Global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nature reviews Clinical oncology*. 2021;18(10):663-72.
2. Armitage, J. O. (2010). Early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 363(7), 653-662.
3. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? 1994.
4. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2012;380(9844):848-57.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059.
6. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *The lancet oncology*. 2020;21(8):1023-34.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA oncology*. 2021;7(2):220-7.
10. WHO I. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.[Internet] WHO. World Health Organization [Cited 2020 Mar 16] Available at [https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). 2020.

11. ŞİRİN H, ÖZKAN S. Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 epidemiyolojisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. 2020;28(2).
12. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, Liang H-r, Chen Z-s, Li Y-m, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. European Respiratory Journal. 2020;55(5).
13. VAROL G, TOKUÇ B. Halk sağlığı boyutuyla Türkiye’de Covid-19 pandemisinin değerlendirmesi. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2020;8(3):579-94.
14. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 2020(1):62-79.
15. Saini KS, de Las Heras B, de Castro J, Venkitaraman R, Poelman M, Srinivasan G, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. The Lancet Haematology. 2020;7(6):e432-e5.
16. Hamilton W. Cancer diagnostic delay in the COVID-19 era: what happens next? The Lancet Oncology. 2020;21(8):1000-2.
17. Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., & Cavalli, F. (2017). Non-hodgkin lymphoma. The lancet, 390(10091), 298-310.
18. Chan, T. D., Gatto, D., Wood, K., Camidge, T., Basten, A., & Brink, R. (2009). Antigen affinity controls rapid T-dependent antibody production by driving the expansion rather than the differentiation or extrafollicular migration of early plasmablasts. The Journal of Immunology, 183(5), 3139-3149.
19. Lenz, G., & Staudt, L. M. (2010). Aggressive lymphomas. New England Journal of Medicine, 362(15), 1417-1429.
20. Shaffer, A. L., Yu, X., He, Y., Boldrick, J., Chan, E. P., & Staudt, L. M. (2000). BCL-6 represses genes that function in lymphocyte differentiation, inflammation, and cell cycle control. Immunity, 13(2), 199-212.
21. Kridel, R., Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2012). Pathogenesis of follicular lymphoma. The Journal of clinical investigation, 122(10), 3424-3431.
22. Küppers R, Hansmann M-L. The Hodgkin and reed/Sternberg cell. The international journal of biochemistry & cell biology. 2005;37(3):511-7.
23. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chir Soc Tr. 1832;17:68-114.

24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
25. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(4):322-34.
26. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. *Acta oncologica*. 2006;45(3):258-71.
27. Sağlam A, Esin E, Hayran M, BOYRAZ B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(5):1013-23.
28. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2009;9(3):206-16.
29. Townsend, W., & Linch, D. (2012). Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet*, 380(9844), 836-847.
30. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *International journal of cancer*. 1991;48(1):10-4.
31. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı Erişim: 08.06.2023. <https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-statistikleri.html>
32. Glaser SL, Jarrett RF. 1 The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillière's clinical haematology*. 1996;9(3):401-16.
33. Lynch HT, Marcus JN, Lynch JF. Genetics of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review: Genetics. *Cancer investigation*. 1992;10(3):247-56.
34. Weiss LM, Strickler JG, Warnke R, Purtilo D, Sklar J. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *The American journal of pathology*. 1987;129(1):86.
35. Karube K, Niino D, Kimura Y, Ohshima K. Classical Hodgkin lymphoma, lymphocyte depleted type: clinicopathological analysis and prognostic comparison with other types of classical Hodgkin lymphoma. *Pathology-Research and Practice*. 2013;209(4):201-7.

36. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006;108(12):3786-91.
37. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2020;95(8):978-89.
38. Ansell, S. M. (2015, November). Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, No. 11, pp. 1574-1583). Elsevier.
39. Gobbi, P. G., Ferreri, A. J., Ponzoni, M., & Levis, A. (2013). Hodgkin lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 85(2), 216-237.
40. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3048.
41. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. 2014;166(1):34-49.
42. Engert A, Raemaekers J, editors. *Treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. Seminars in hematology*; 2016: Elsevier.
43. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2016;91(4):434-42.
44. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1506-14.
45. Böll, B., Goergen, H., Behringer, K., Bröckelmann, P. J., Hitz, F., Kerkhoff, A., ... & Borchmann, P. (2016). Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(18), 2189-2192.
46. Küppers, R., & Rajewsky, K. (1998). The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annual review of immunology*, 16(1), 471-493
47. Bräuninger, A., Schmitz, R., Bechtel, D., Renné, C., Hansmann, M. L., & Küppers, R. (2006). Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *International journal of cancer*, 118(8), 1853-1861.

48. Schnitzer, B. (2009). Hodgkin lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 23(4), 747-768.
49. Eberle, F. C., Mani, H., & Jaffe, E. S. (2009). Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *The Cancer Journal*, 15(2), 129-137.
50. Jameson JL, K., Longo DL, F., & Hauser SL, L. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e.
51. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Annals of hematology*. 2005;84:1-12.
52. Project N-HsLC. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(11):3909-18.
53. Morgan G. Causal models of leukaemia and lymphoma. 2004.
54. Aboulafia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS READER-NEW YORK-*. 2004;14(11):605-17.
55. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Archives of internal medicine*. 2003;163(17):1997-2004.
56. Jeang K-T, Giam C-z, Majone F, Aboud M. Life, death, and tax: role of HTLV-I oncoprotein in genetic instability and cellular transformation. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(31):31991-4.
57. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy? is there an association? *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(4):185-8.
58. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):52-65.
59. Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, Furman M, Dalia S, Mitri J. Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2014;14(2):122-30.

60. Bayerdörffer E, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet*. 1995;345(8965):1591-4.
61. Saha A, Robertson ES. Epstein-Barr Virus–Associated B-cell Lymphomas: Pathogenesis and Clinical OutcomesEBV and B-Cell Lymphomas. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(10):3056-63.
62. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *Jama*. 2007;297(18):2010-7.
63. Evans, L. S., & Hancock, B. W. (2003). Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 362(9378), 139-146.
64. Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., & Vardiman, J. W. (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Vol. 2, p. 439). S. H. Swerdlow (Ed.). Lyon: International agency for research on cancer.
65. Ansell, S. M. (2015, August). Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, No. 8, pp. 1152-1163). Elsevier.
66. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(6):368-76.
67. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(1):61-7.
68. Project IN-HsLPF. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):987-94.
69. Stasik, C. J., Nitta, H., Zhang, W., Mosher, C. H., Cook, J. R., Tubbs, R. R., ... & Rimsza, L. M. (2010). Increased MYC gene copy number correlates with increased mRNA levels in diffuse large B-cell lymphoma. *haematologica*, 95(4), 597.
70. Aukema, S. M., Siebert, R., Schuurin, E. D., van Imhoff, G. W., Kluin-Nelemans, H. C., Boerma, E. J., & Kluin, P. M. (2011). Double-hit B-cell lymphomas. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(8), 2319-2331.
71. Miller, T. P., Dahlberg, S., Cassady, J. R., Adelstein, D. J., Spier, C. M., Grogan, T. M., ... & Fisher, R. I. (1998). Chemotherapy alone compared with chemotherapy

plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 339(1), 21-26.

72. Pfreundschuh, M., Ho, A. D., Cavallin-Stahl, E., Wolf, M., Pettengell, R., Vasova, I., ... & Kuhnt, E. (2008). Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *The lancet oncology*, 9(5), 435-444.

73. Lamy, T., Damaj, G., Gyan, E., Soubeyran, P., Bouabdallah, K., Cartron, G., ... & Delwail, V. (2014). R-CHOP with or without radiotherapy in non-bulky limited-stage diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): preliminary results of the prospective randomized phase III 02-03 trial from the Lysa/Goelams Group. *Blood*, 124(21), 393.

74. Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., ... & Gisselbrecht, C. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 346(4), 235-242.

75. Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D. S., Linch, D. C., Trneny, M., ... & Glass, B. (2012). Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(36), 4462.

76. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *Jama*. 2020;323(16):1610-2.

77. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese–Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *The American journal of Chinese medicine*. 2020;48(03):737-62.

78. Yang L, Chai P, Yu J, Fan X. Effects of cancer on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 63,019 participants. *Cancer Biology & Medicine*. 2021;18(1):298.

79. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2020;150:102972.
80. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta bio medica: Atenei parmensis*. 2020;91(1):157.
81. ÖZDOĞAN, Ö. (2021). Koronavirüs Hastalığı-2019 Pandemisi Sırasında Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi; Niteliksel ve Niceliksel Olarak Neler Değişti?. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35(3), 343-350.
82. Bhatia, K., Sahdev, A., & Reznek, R. H. (2007, February). Lymphoma of the spleen. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 28, No. 1, pp. 12-20). WB Saunders.
- 83 YILDIZ, A., Öztürk, H. B. A., Albayrak, M., Şahin, O., Öztürk, Ç. P., Maral, S., ... & Okutan, H. Erişkin lenfoma hastalarının epidemiyolojik ve sağkalım verileri: tek merkez deneyimi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 10(3), 240-246.
84. Küçükuyurt, S., Şahin, K., Yılmaz, U., Erçalışkan, A., Özkan Tekin, T., Ortaboz, D., Elverdi, T., Salihoğlu, A., Ar, M. C., Öngören, Ş., Başlar, Z., & Eşkazan, A. E. (2022). Diagnosis and Management of Classical Hodgkin Lymphoma During the COVID-19 Pandemic. *Current problems in cancer*, 46(6), 100913. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2022.100913>
85. Isikdogan, A., Ayyildiz, O., Buyukcelik, A., Arslan, A., Tiftik, N., Buyukbayram, H., & Muftuoglu, E. (2004). Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Annals of hematology*, 83, 265-269.
- 86 . Feng, Z., Diao, B., Wang, R., Wang, G., Wang, C., Tan, Y., ... & Chen, Y. (2020). The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*, 2020-03.
87. Tahtabasi, M., Hosbul, T., Karaman, E., Akin, Y., Konukoglu, O., & Sahiner, F. (2021). Does COVID-19 cause an increase in spleen dimensions? Possible effects of immune activation, hematopoietic suppression and microthrombosis. *Clinical Imaging*, 79, 104-109.



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-78392
Konu : 2022/271 Etik Kurul Kararı

20.09.2022

Sayın Prof.Dr. Güven ÇETİN

2022/271 numaralı "Covid 19 Pandemisi Öncesinde ve Pandemi Döneminde Lenfoma Tanısı Alan Hastaların Evrelerinin ve Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 06.09.2022 tarihli, 19 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSL4E0E7HC Pin Kodu :43252
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)
Fatih/İstanbul
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSL4E0E7HC&eS=78392>

Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR
Unvan: Sorumlu

