



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

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ 17p
GENETİK DURUMU, EVRELERİNE GÖRE SAĞKALIM
ETKİSİ VE ALDIKLARI TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. MEHMET SİDDİK DİLEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ 17p
GENETİK DURUMU, EVRELERİNE GÖRE SAĞKALIM
ETKİSİ VE ALDIKLARI TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. MEHMET SİDDİK DİLEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

DİYARBAKIR-202

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ , Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Hüsna SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ ve Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN'a ayrıyeten teşekkürlerimi sunuyorum. Genetik verilerin elde edilmesinde değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ'e de teşekkürü borç bilirim.

Her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Dicle DİLEK, sevgili oğlum Bedirhan DİLEK, yetişmemde büyük emekleri olan annem, babam ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. MEHMET SİDDİK DİLEK

DİYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: KLL periferik kan, kemik iliği, lenf nodları ve dalakta neoplastik B lenfositlerin monoklonal proliferasyonu ve birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada kliniğimizde KLL tanısı almış hastaların demografik özelliklerini, hastalık evrelerini, 17p delesyonu durumlarını ve çeşitli faktörlere göre sağkalımlarını incelemeyi ve literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi iç hastalıkları hematoloji kliniğinde KLL tanısı almış 308 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki genel özellikleri, laboratuvar değerleri, hastalık evreleri, 17p delesyonu genetik sonuçları, tedavi seçenekleri ve sağkalım süreleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 308 hastanın 190'ı (%61,7) erkek 118'i (%38,3) kadındı. Erkek/kadın oranı 1.6/1, ortalama yaş 62,7 (ortanca yaş 63) ve standart sapma 10,7 olarak hesaplandı. Yaş aralığı 28 ile 86 arasında bulundu. 170 hastada 17p delesyonu çalışılmış olup 26 hastanın sonucu pozitif (%15,3) olarak belirlendi. Hastaların tanı anında Rai evrelemesine göre dağılımı incelendiğinde hastaların %8,4'ü evre 0, %42,2'si evre I, %30,5'i evre II, %12,5'i evre III, %6,5'i evre IV olarak belirlendi. Takip süresi ortanca değeri 68,1 ay (min-max=3,1-186,6 ay) olarak hesaplandı. Takipleri esnasında 9 (%2,9) hastada Richter transformasyonu, 31 (%10,1) hastada OiHA, 6 (%1,9) hastada İTP, 58(%18,8) hastada ise sekonder immün yetmezlik geliştiği gözlemlendi. Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde 109(%35,4) hastanın tedavi almadığı, 299(%64,6) hastanın ise tedavi aldığı görüldü. Tedavisiz sağkalım ortanca değeri 21,2 ay (%95CI=16,9-25,4) olarak hesaplanmıştır. Rai evresi arttıkça tedavisiz sağkalım süresinin kısaldığı gözlemlendi(p<0,001). LDH seviyesi normal olanların tedavisiz sağkalım süresi 29,4 ay (%95CI=20,6-38,3) iken LDH seviyesi yüksek olanların tedavisiz sağkalım süresi 13,9 ay (%95CI=10,5-17,4) olarak gözlemlendi(p=0,03). 17p delesyonu pozitif olan hastaların tedavisiz sağkalım süresi 10,5 (%95CI=0-21,3) iken negatif olanların tedavisiz sağkalım süresi 21 (%95CI=15,7-26,3) olarak görüldü(p=0,03).

Çalışmaya dahil olan 308 hastanın takipleri esnasında 118'i (%38,3) eksitus olmuştur. Hastaların total sağkalım ortanca süresi 117,2 ay (%95CI=104,-129,9) olarak hesaplandı. Hastaların Rai evresi arttıkça total sağkalımın kısaldığı gözlemlendi(p=0,001). LDH değeri yüksek olan hastaların total sağkalım ortanca değeri 84,5 ay (%95CI=70,2-98,7), normal olanların ise 128,7 (%95CI=114,5-142,8) ay saptandı(p<0,001). 17p delesyonu pozitif olan hastaların total sağkalım ortanca değeri 83,4 ay (%95CI=52,9-114) 17p delesyonu negatif olanların ise 116 ay (%95CI=92,6-139,4) olduğu görüldü(p=0,015). Richter transformasyonu olan hastaların total sağkalım ortanca değeri 90,1 ay (%95CI=20,5-159,4) iken Richter transformasyonu olmayan hastaların total sağkalım ortanca değeri 118,3 ay (%95CI=105,1-131,5) olduğu görüldü(p=0,037).

Sonuç: KLL ileri yaş hastalığı olup erkeklerde daha sık görülür. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın çoğu ileri yaş hasta olup erkek baskınlığı ön plandaydı. Hastaların 17p delesyonu pozitifliği %15,3 olup, 17p delesyonunun kötü prognostik faktör olduğu gözlemlendi. Hastaların evreleri arttıkça tedavisiz ve total sağkalımlarının kısaldığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositer lösemi, KLL, Küçük lenfositik lösemi, SLL

ABSTRACT

Purpose: CLL is a disease characterized by monoclonal proliferation and accumulation of neoplastic B lymphocytes in peripheral blood, bone marrow, lymph nodes and spleen. In this study, we aimed to examine the demographic characteristics, disease stages, 17p deletion status and survival according to various factors of patients diagnosed with CLL in our clinic and compare them with the literature.

Methods: The data of 308 patients diagnosed with CLL in the internal medicine hematology clinic of Dicle University between January 1, 2015, and January 1, 2021, were analyzed retrospectively. The general characteristics, laboratory values, disease stages, genetic results of 17p deletion, treatment options and survival times of the patients included in the study were investigated.

Results: Of the 308 patients included in the study, 190 (61.7%) were male and 118 (38.3%) were female. The male/female ratio was 1.6/1, the mean age was 62.7 (median age 63), and the standard deviation was 10.7. The age range was found to be between 28 and 86 years. 17p deletion was studied in 170 patients, and the result of 26 patients was determined as positive (15.3%). When the distribution of the patients according to Rai staging at the time of diagnosis was examined, 8.4% of the patients were stage 0, 42.2% stage I, 30.5% stage II, 12.5% stage III, 6.5% stage IV. The median value of the follow-up period was calculated as 68.1 months (min-max=3.1-186.6 months). During the follow-up, Richter transformation was observed in 9 (2.9%) patients, AIHA in 31 (10.1%) patients, ITP in 6 (1.9%) patients, and secondary immunodeficiency in 58 (18.8%) patients. It was observed that 109 (35.4%) patients did not receive treatment during their follow-up, and 299 (64.6%) patients received treatment. The median value of treatment-free survival was calculated as 21.2 months (95%CI=16.9-25.4). It was observed that the treatment-free survival time was shortened as the Rai stage increased ($p<0.001$). The treatment-free survival time of those with normal LDH levels was 29.4 months (95%CI=20.6-38.3), while the treatment-free survival time of those with high LDH levels was 13.9

months (95%CI=10.5-17.4) ($p=0.03$). The treatment-free survival time of patients with positive 17p deletion was 10.5 (95%CI=0-21.3), while those with negative 17p deletion had a 21 (95%CI=15.7-26.3) survival time ($p=0.03$).

During the follow-up of 308 patients included in the study, 118 (38.3%) died. The median value of overall survival time of the patients was calculated as 117.2 months (95%CI=104.-129.9). It was observed that as the Rai stage of the patients increased, the overall survival decreased ($p=0.001$). The median value of overall survival value of patients with high LDH value was 84.5 months (95%CI=70.2-98.7), and it was 128.7 (95%CI=114.5-142.8) months in patients with normal ($p<0.001$). The median value of overall survival time of patients with positive 17p deletion was 83.4 months (95%CI=52.9-114) and patients with negative 17p deletion were 116 months (95%CI=92.6-139.4) ($p=0.015$). The median value of overall survival of patients with Richter transformation was 90.1 months (95.CI=20.5-159.4), while the median total survival of patients without Richter transformation was 118.3 months (95.CI=105.1-131.5). observed ($p=0.037$).

Conclusion: CLL is a disease of advanced age and is more common in men. In our study, in accordance with the literature, most of our patients were elderly patients and male predominance was in the foreground. The 17p deletion positivity of the patients was 15.3%, and 17p deletion was observed to be a poor prognostic factor. It was observed that as the stages of the patients increased, their untreated and overall survivals were shortened.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, CLL, Small lymphocytic lymphoma

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLOLAR	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
1.2. Etyoloji	2
1.3. Klinik Özellikler	3
1.4. Laboratuvar Bulguları ve Patolojik Özellikler.....	4
1.5. Tanı.....	6
1.6. Evreleme.....	7
1.7. Prognoz.....	10
1.8. Komplikasyonlar	13
1.9. Tedavi	16
3. MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi.....	23
3.2. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	44

6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	57



SİMGELER VE KISALTMALAR

KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
SLL	Küçük Lenfositik Lenfoma
IGHV	İmmünglobulin Ağır Zincir Değişken Bölge Geni
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
LDH	Laktat Dehidrogenaz
IwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
NHL	Non-hodgkin lenfoma
IgG	İmmünglobülin G
IgE	İmmünglobülin E
IgA	İmmünglobülin A
IgM	İmmünglobülin M
LDH	Laktat dehidrogenaz
OİHA	Otoimmün hemolitik anemi
İTP	İmmün trombositopenik purpura
FC	Fludarabin siklofosamid
R-FC	Ritüksimab Fludarabin siklofosamid
R-Bendamustin	Ritüksimab Bendamustin
CVP	Siklofosamid vinkristin prednol
R-CVP	Ritüksimab siklofosamid vinkristin prednol
CHOP	Siklofosamid doksorubisin vinkristin prednol
R-CHOP	Ritüksimab siklofosamid doksorubisin vinkristin prednol
R-Klorambusil	Ritüksimab klorambusil
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
TFS	Tedavisiz sağkalım
OS	Total sağkalım

TABLolar

Tablo 1. KLL ve diğ er B hücreli malignitelerin immünfenotip özellikleri.....	5
Tablo 2. Rai Evreleme Sistemi	8
Tablo 3. Rai evrelemesine göre hasta oranı ve sağ kalım süresi.....	8
Tablo 4. Binet Evreleme Sistemi	8
Tablo 5. Binet evrelemesine göre sağ kalım süreleri	9
Tablo 6. İyi prognoz belirteçleri.....	11
Tablo 7. Kötü prognoz belirteçleri	12
Tablo 8. KLL’de anemi etyolojisi.....	14
Tablo 9. KLL hastalarında trombositopeni etyolojisi	15
Tablo 10. KLL’de ilk basamak tedavi.....	19
Tablo 11. Tedavi yanıtı değerlendirme	20
Tablo 12. Refrakter/relaps hastalıkta ikinci basamak tedavi seçimi	22
Tablo 13. Hastaların laboratuvar bulguları	25
Tablo 14. Hastaların coombs testi sonuçları	25
Tablo 15. Hastaların modifiye Rai evrelemesine göre dağılımı	26
Tablo16. Hastaların Rai evrelemesine göre dağılımı.....	26
Tablo 17. Hastaların Binet evrelemesine göre dağılımı.....	26
Tablo 18. Lenfosit ve LDH değerleri ve modifiye Rai evresi.....	27
Tablo 19. Hastaların komplikasyon gelişme oranları	27
Tablo 20. Hastaların immünglobülin düzeyleri	28
Tablo 21. 17p delesyonu sonuçları	28
Tablo 22. Binet evrelemesine göre tedavi oranları	29
Tablo 23. Rai Evrelemesine göre tedavi oranları.....	29
Tablo 24. Hastaların evreye göre tedavisiz sağ kalım süreleri.....	30
Tablo 25. Binet evresi ve tedavisiz sağ kalım.....	31
Tablo 26. Risk faktörleri ve tedavisiz sağ kalım.....	34
Tablo 27. Hastaların aldıkları tedavi basamak sayısı dağılımı	35
Tablo 28. Hastaların aldıkları tedaviler.....	35
Tablo 29. Hastaların ilk basamak tedavi dağılımı.....	36
Tablo 30. İbrutinib tedavi sonlanım şekli	36
Tablo 31. Total sağ kalım ve Rai evresi.....	38
Tablo 32. Total sağ kalım ve Binet evresi.....	39
Tablo 33. Risk faktörleri ve total sağ kalım.....	43

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tedavisiz sağkalım ve Rai evresi	30
Şekil 2. Binet evresi ve tedavisiz sağkalım	31
Şekil 3. Tedavisiz Sağkalım ve LDH	32
Şekil 4. Tedavisiz sağkalım ve Yaş	32
Şekil 5. Tedavisiz sağkalım ve 17p delesyonu	33
Şekil 6. Total sağkalım	37
Şekil 7. Rai evresi ve total sağkalım	38
Şekil 8. Binet evresi ve total sağkalım	39
Şekil 9. Total sağkalım ve cinsiyet	40
Şekil 10. Total sağkalım ve yaş	40
Şekil 11. Total sağkalım ve LDH seviyesi	41
Şekil 12. 17p delesyonu ve total sağkalım ilişkisi	42
Şekil 13. Richter transformasyonu ile total sağkalım	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik lenfositler lösemi (KLL) daha çok B, nadiren de T hücre lenfositlerin monoklonal birikimi ile karakterize bir lösemidir. Yetişkinlerde en sık görülen lösemidir. Batı toplumlarında yıllık görülme sıklığı 4/100.000'dir(1). Tanı anındaki ortalama yaş 72 olup erkekler kadınlardan(2/1) daha fazla etkilenmiştir(2).

Hastalık asemptomatik olabileceği gibi halsizlik, ateş, kilo kaybı, terleme, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, anemi ve trombositopeni benzeri semptom ve bulgular görülebilir(2). Prognoz belirleme ve tedavi tercihi yaparken genellikle Rai ve Binet evreleme sistemleri kullanılmaktadır(3).

KLL'de genetik anormallikler sık görülür. 13q delesyonu, 11q delesyonu ve 17p delesyonu en sık görülen anormalliklerdir. Son yıllarda KLL'nin genetik ve moleküler biyolojisinin daha fazla anlaşılmasıyla klasik evreleme sistemlerine ek olarak prognoz ve sağkalım belirleyen yeni genetik ve moleküler faktörler tanımlanmıştır. TP53 mutasyonu, IGHV (immunoglobulin heavy chain variable region gene) mutasyonu, ZAP-70, CD38, CD49d, NOTCH1, XPO1, KLHL6, MYD88 ve SF3B1 bunlara örnek verilebilir(2).

Erken evre hastalara tedavi verilmesi sağkalım üzerinde olumlu sonuç vermediği için erken evre hastalık tedavisiz izlenirken, semptomatik veya ileri evre hastalıkta tedavi endikasyonu mevcuttur(4).

Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Hastaneleri Hematoloji Bölümü'nde Ocak 2015 ve Ocak 2020 tarihleri arasında KLL tanısı konulan hastaların demografik özellikleri, prognostik faktörleri, 17p genetik delesyonu ve hastaların aldıkları tedavileri retrospektif incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

KLL periferik kan, kemik iliği, lenf nodları ve dalakta neoplastik B lenfositlerin monoklonal proliferasyonu ve birikimi ile karakterize bir hastalıktır(5). KLL ve Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) aynı hastalığın farklı varyasyonları olarak değerlendirilmektedir. SLL ve KLL’de görülen malign hücreler aynı patolojik ve immünofenotip özelliklere sahip olup hastalık primer olarak kemik iliği ve periferik kanda ise KLL, daha çok nod tutulumu belirgin ise SLL olarak kabul edilir(6).

KLL batı toplumunda erişkinlerde en sık görülen lösemidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa’da insidansı benzer olup yıllık 100,000 kişide 4-6’dır. İnsidansı yaşla birlikte artmakta olup hastaların %70’ten fazlası tanı anında 65 yaşın üstündedir. Tanı anında ortalama yaş 72 olmasına rağmen KLL son yıllarda gençlerde daha fazla tanı konulmakta olup neredeyse hastaların %15’i 55 yaş altındadır. Erkeklerde daha sık (erkek/kadın oranı 1.5-2.1) görülmektedir(7).

1.2. Etyoloji

KLL’nin risk ve etiyolojik faktörlerini ortaya koymak için yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonuç vermekten uzak kalmışlardır. Şimdiye kadar etiyolojik bir neden gösterilememiştir. Genetik yatkınlık olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bilinen en güçlü risk faktörü ailede KLL veya non-hodgkin lenfoma (NHL) gibi hematolojik malignite olmasıdır. Aile öyküsünde KLL olan kişilerin normal popülasyona göre KLL olma ihtimali 2-8 kat, NHL ihtimali ise 2 kat artmıştır(8,9). KLL vakalarının yaklaşık %10’u aynı ailede 2 veya daha fazla kişi etkilenmiş olup bu durum “ailesel” KLL olarak tanımlanmaktadır. Bu vakalar sporadik vakalar ile aynı klinik ve biyolojik özelliklere sahiptirler. KLL hastalığı Uzak Doğu ülkelerinde (Çin, Kore ve Japonya) daha az görülmekte ve bu ülkelerden batıya göç eden göçmenlerde de bu durum korunmaktadır. Ayrıca batıda doğan ve uzak doğuda doğan Asyalılar arasında görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır(10,11).

1.3. Klinik Özellikler

Hastaların çoğunluğu tanı anında asemptomatik olup, başka bir nedenle yapılan tam kan sayımı nedeniyle tespit edilmektedir. Bazı hastalar lenf nodu şişmesi ve ele gelmesi nedeniyle araştırılınca tanı almaktadır. Az sayıda hastada B semptomları (enfeksiyon olmaksızın en az iki hafta süren nedeni bilinmeyen 38 °C den yüksek ateş, son altı ay içinde %10 veya daha fazla istemsiz kilo kaybı, enfeksiyon olmadan bir aydan fazla süren gece terlemesi) bulunabilir. İleri yaş hastalarda anemiden dolayı yorgunluk ve egzersiz intoleransı, trombositopeniye bağlı kanama nadir görülür(7).

En sık fizik muayene bulgusu lenfadenopatidir, farklı çalışmalarda görülme sıklığı %50-90 arası olarak bulunmuştur. Lenfadenopati yaygın veya lokal olabilir, lenf nodu boyutları değişkenlik gösterir. Lenf nodları sert, yuvarlak, birbirinden ayırık, ağrısız ve palpasyonla hareketli gibi karakteristik özellikler gösterir. En sık servikal, supraklavikular ve aksiller bölgelerde lenf nodu tutulumu görülür(12,13).

İkinci en sık tutulan organ dalaktır. Vakaların %25-30'unda muayene ile splenomegali saptanabilir(12,13). Dalak tutulumu genellikle ağrısız keskin sınırlı, pürüzsüz ve sıkı yüzeye sahiptir. Splenik infarkt dolayısıyla ağrı görülmesi nadirdir(6).

Hepatomegali tanı zamanında hastaların %15-25'inde kaydedilmektedir(12,13). Karaciğer çoğunlukla hafif büyük, kostanın 2-6 cm altında, perküsyonla 10-16 cm olarak tespit edilmekte. Palpasyonla karaciğer genellikle ağrısız, sert ve pürüzsüz bir yüzeye sahiptir(6).

KLL bütün organları tutabilir, muhtemelen fizik muayenede tespit edilmesi daha kolay olduğu için tanı anında en sık tutulan lenfoid dışı doku deridir. Cilt lezyonları en sık yüzde görülür, makül, papül, plak, nodül, ülser, vezikül şeklinde olabilir(14). Cilt tutulumu biyopsi ile gösterilebilir. Hastaların %5'ten azında görülür ve biyopsi Richter transformasyonunu göstermediği sürece prognozu etkilemesi beklenmez(6).

Waldeyer halkası da dahil olmak üzere KLL tanı anında bütün lenfoid dokuları tutabilir. Diğer lenfomaların aksine gastrointestinal sistem mukozası tutulumu nadir

görülür. Benzer olarak meningeal lösemi de nadir olup KLL hastalarında insidansı %0,2 ile %2 arasındadır(15,16).

1.4. Laboratuvar Bulguları ve Patolojik Özellikler

En önemli laboratuvar bulgusu periferik kanda ve kemik iliğinde lenfositozdur. KLL tanısı için en az üç ay devam eden 5000/ μ L'den fazla lenfosit sayısı kabul edilmektedir(17). Hastaların önemli bir kısmında lenfosit sayısı 100,000/ μ L'e kadar yüksek saptanmaktadır(6). SLL hastalarında lenf nodu tutulumu ön planda olup lenfosit sayısı 5000/ μ L'den daha azdır(17).

Nötropeni, anemi ve trombositopeni tanı anında bulunabilir genellikle şiddetli değildirler. Bu bulgular hastalığın primer tutulumu olabileceği gibi KLL'nin otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni ve diğer komplikasyonları ile de ilişkili olabilir(6).

Hipogamaglobulinemi tanı zamanında hastaların yaklaşık %25'inde saptanabilir ve hastalığın seyri boyunca hastaların üçte ikisine kadar gelişebilir. Genellikle her 3 immünglobulin sınıfı (IgG, IgA ve IgM) seviyesi azalmıştır fakat bazı hastalarda bir veya ikisi düşük olabilir(18). Poliklonal gama globülin artışı hastaların yaklaşık %15'inde görülürken, monoklonal artış %5 kadar hastada görülebilir(18,19).

Biyokimya testlerinde karakteristik bir anormallik bulunmazken, yüksek LDH (laktat dehidrogenaz) ve beta mikroglobulin seviyeleri tedavi verilen ileri evre bir hasta serisinde yaklaşık %60 saptanmıştır(20). Hiperürisemi, yükselmiş AST (alanin aminotransferaz) ve ALT (aspartat aminotransferaz) seviyesi, daha nadiren de hiperkalsemi görülebilir(6).

Periferik yayma yapıldığında lenfositoz görülür. Lösemik hücrelerin çoğu tipik olarak küçük, koyu boyanmış çekirdekli, kısmen kromatini yoğun, çekirdekçiği ayırt edilemeyen olgun görünümlü lenfositlerden oluşur. Hafif bazofilik boyanmış dar halka şeklinde bir sitoplazmaya sahiptirler(17). Periferik yaymada sıklıkla parçalanmış, ezilmiş lenfositlere (smudge veya basket hücresi) rastlanmaktadır. Bu lenfositler cam üstüne periferik yayma yapılırken mekanik olarak lenfositlerin parçalanması ve dağılması sonucu oluşmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen KLL'de lenfositlerin normalden daha frajil olmasıdır(21).

İmmüfenotip analizi genellikle akım sitometri (flow sitometri) ile yapılır ve KLL tanısı için anahtar rolü vardır(22). CD5, CD19, CD20, CD23, kappa ve lambda immunoglobulin hafif zincir antikorları kullanılarak yapılan akım sitometride çoğu vaka tanımlanabilir(23).

Üç başlıca karakteristik immüfenotipik bulgu vardır(17,24):

- *B hücre ilişkili CD19, CD20 ve CD23 antijenlerinin ifade edilmesidir. CD20 antijeni genellikle düşük oranda ifade edilmektedir.*
- *T hücresi ve bazı olgun B hücresinde ifade edilen CD5 antijeni ifade edilmesi.*
- *Membran yüzey immünglobulin seviyesi düşüktür. Sıklıkla ifade edilen immünglobulin IgM veya IgM ve IgD birliktedir ve tipik olarak sadece bir immünglobulin hafif zincir (kappa veya lambda) ifade edilir.*

KLL hücreleri HLA-DR ifade ederken, genellikle siklin D1 ve CD10 negatiftir. FMC7, CD22 ve CD79b sıklıkla negatif veya zayıf ifade edilir(24).

Tablo 1. KLL ve diğer B hücreli malignitelerin immüfenotip özellikleri

Hastalık	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	Siklin D1
KLL	+	-	+	+ (düşük)	+	-
Mantle cell lenfoma	+	-	+	+ (yüksek)	-	+
Marjinal zon lenfoma	-/+	-	+	+ (yüksek)	-/+	-
Foliküler lenfoma	-	+	+	+	+	-

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi, başka bir endikasyon yok ise tanı için gerekli değildir. Eğer tanı anında kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılırsa genellikle normal-hipersellüller, çekirdekli hücrelerin %30'dan fazlasını lenfositler saptanır(6). Kemik iliğinde lenfosit artışının yanında tutulum açısından üç farklı infiltratif patern tanımlanmıştır: nodüller, interstisyel ve diffüz. Bazen de iki patern birlikte görülebilir. Tarihsel olarak diffüz patern kötü prognoza işaret ederken nodüller ve

interstisyel patern iyi prognoz olarak değerlendirilir(25,26). Fakat yeni prognostik faktörlerin kullanılmasıyla kemik iliği testlerinin prognostik değeri azalmıştır(6).

Etkilenmiş lenf nodlarının histolojisi incelendiğinde nodal mimarisi silinmiş ve dağılmış rezidü germinal merkezleri barındırırlar(17,24). Lenf nodu yoğun kromatinli, yuvarlak çekirdekli, küçük lenfositlerle infiltredir(27,28). Belirgin çekirdekçikli, gevşek kromatinli büyük lenfositler her zaman devamlı bulunur. Bu büyük lenfositler KLL için patognomik olan psödöfoliküllerde kümelenmişlerdir(6).

1.5. Tanı

Genellikle lenfositozisi olan yetişkin bireylerde KLL'den şüphelenir. Bu hastalar tam kan sayımı, dolaşımdaki lenfositlerin immünofenotipini belirleyen akım sitometri ve periferik yayma incelenmesi ile değerlendirilir(17). Kemik iliği incelemeleri tanı için gerekmez fakat açıklanamayan sitopeni araştırılmasında gerek duyulabilir(6).

SLL tanısı genellikle en sık servikal bölgede olmak üzere kendiliğinden geçmeyen ağrısız büyüyen lenf nodu olan kişilerde gündeme alınmalıdır. Bu hastalar genelde eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile değerlendirilir. Kemik iliği değerlendirilmesi ise sitopeni varlığında gerekebilir(6).

IwCLL'nin (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) belirlediği tanı kriterleri(17):

- *En az üç ay süren, olgun görünümlü lenfositlerin baskın olduğu 5000/ μ L'den fazla B lenfosit olması*
- *Dolaşımdaki B lenfositlerin monoklonal olduğu periferik kandan çalışılan akım sitometri ile gösterilmelidir. Lenfositlerin çoğunun membran yüzey immünglobülinleri (kappa veya lambda) seviyesi belirgin azalmıştır. B hücre ilişkili antijenler (CD19, CD20 ve CD23) ve T hücre antijeni CD5 pozitifdir.*

B lenfosit sayısı 5000/ μ L'den az olan hastalar lenfadenopati, hepatosplenomegali, hastalık ilişkili sitopeni ve hastalık ilişkili semptomlara göre üç kategoriye ayrılmaktadır(17).

- *Bu bulguların hiçbirisi yoksa monoklonal B lenfositozu olarak değerlendirilmektedir.*
- *Sitopeni olan hastalarda kemik iliği incelenmesinde tipik KLL tutulumu varsa periferik kandaki lenfosit sayısı veya lenfadenopati olmasına bakılmadan KLL olarak tanı konulur.*
- *Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeni olmadan nodal, splenik veya diğer ekstramedullar tutulum varsa SLL olarak tanı konulur.*

1.6. Evreleme

Rai ve Binet evreleme sistemleri fizik muayene ve tam kan sayımını kullanılarak hastaları evrelere ayırmaktadır. Başka bir endikasyon yoksa evreleme için rutin görüntüleme yapılmasına gerek yoktur. Hastaların sağkalım ve tedavi endikasyonlarını belirlemektedir(12,13). Rai (düşük, orta ve yüksek risk) ve Binet (Evre A, B ve C) sağkalım eğrileri incelendiğinde paralellik göstermektedirler. Hastanın evresi ilerledikçe sağkalımı azalmaktadır(29).

Rai evreleme sisteminde tam kan sayımı ve fizik muayene kullanılarak tahmini sağkalımı farklı beş evreye ayırmaktadır. Rai evreleme sistemi önemini korumakla beraber yeni tedaviler ile sağkalım süreleri dramatik olarak uzamıştır(29). 1975'te yayınlanan orijinal çalışmaya göre her evredeki hasta oranı ve tahmini medyan sağkalım süreleri tablo 2'de gösterilmiştir(13).

İlk çalışmada üç sağkalım paterni (evre0, evre1-2, evre3-4) olmasına rağmen evreler arasında bir farklılık olabileceğini prospektif olarak incelemek için beş evreye ayrılmıştır. 1980'li yıllarda prospektif randomize çalışmalarda 5 kategoriye ayırmanın pratik olmadığı gösterildikten sonra evreleme sistemi üç kategoriye göre modifiye edilmiştir(30).

Tablo 2. Rai Evreleme Sistemi

Risk	Evre	Tanım
Düşük	0	Periferik kanda veya kemik iliğinde lenfositoz
Orta	I	Lenfositoz + lenfadenopati
	II	Lenfositoz + splenomegali veya hepatomegali
Yüksek	III	Lenfositoz + anemi (Hgb <11 g/dL)
	IV	Lenfositoz + trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 μ L)

Tablo 3. Rai evrelemesine göre hasta oranı ve sağkalım süresi

Risk	Evre	Hasta Oranı	Medyan Sağkalım
Düşük	0	%18	>150 ay
Orta	I	%23	101 ay
	II	%31	71 ay
Yüksek	III	%17	19 ay
	IV	%11	19 ay

**Veriler 1975'teki orijinal çalışmadan alınmıştır.*

Binet evreleme sistemi de fizik muayene ve tam kan sayımını kullanarak hastaları sağkalımları farklı üç kategoriye evrelemektedir. Beş lenf nodu bölgesi muayene edilerek boyutu 1 cm'den büyük lenf nodları tutulum olarak değerlendirilir(29).

Tablo 4. Binet Evreleme Sistemi

Evre	Tanım
A	İki veya daha az bölge lenfadenopati tutulumu*
B	Üç veya daha fazla bölge lenfadenopati tutulumu*
C	Anemi (hgb <10gr/dL) veya trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 μ L)

**Beş bölge tutulabilir: Servikal, aksiller, ingiuno-femoral, dalak ve karaciğer*

Binet evreleme sistemi önemini korumakla beraber yeni tedaviler ile sağkalım süreleri dramatik olarak uzamıştır. 1981 ve 1977'deki orijinal çalışmalardan elde edilen verilere ışığında evrelere göre tahmini sağkalım süreleri tablo 4'te gösterilmiştir(12,31).

Tablo 5. Binet evrelemesine göre sağkalım süreleri

Evre	Medyan Sağkalım
A	Aynı yaştaki sağlıklı popülasyon ile benzer
B	84 ay
C	24 ay

**Veriler 1977 ve 1981'deki orijinal çalışmalara aittir.*

Tam kan sayımını etkileyen başka bir neden varsa (otoimmün sitopeni, ek hastalık ve önceki tedaviler) evreleme yapılırken dikkate alınmaz. Otoimmün nedenlerden dolayı sitopeni gelişen hastalar, kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeni olanlardan daha iyi prognoza sahiptir(32,33).

Evre ilerledikçe hastanın lösemik yükü de paralel olarak artmaktadır. Periferik kan ve kemik iliğinde (lenfositoz), progrese oldukça sırasıyla lenf nodu (lenfadenopati), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali) ve en sonunda kemik iliği disfonksiyonu (anemi ve trombositopeni) gelişmektedir(13). Fakat hasta başarılı bir tedavi ile hastalığı daha düşük evreye gerilerse hastanın sağkalımı artmaktadır(34). Bu evreleme sistemleri 40-50 sene önce tedavi edilen hastaların verilerine göre geliştirilmiştir. Son yıllarda geliştirilen yeni tedaviler ile her evrenin prognozu daha iyi olmuştur(35).

Klinik evreleme sistemleri mükemmel ve eksiksiz değildir. Bazı hastalar erken evre olmasına rağmen hızlı progrese olabilmektedir. Bu nedenle farklı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bazıları prognostik skorlamalara eklenmiştir(29).

Klinik olarak kullanılan başlıca prognostik belirteçler

- *Binet ve Rai Evreleme Sistemleri*

- *17p delesyonu ve TP53 mutasyon durumu*
- *IGVH mutasyon durumu*
- *Lenfosit sayısının iki katına çıkma süresi*
- *Beta-2 mikroglobülin*
- *11q delesyonu, 13q delesyonu ve trizomi 12*

CD38, ZAP-70, NOTCH1, BIRC3 ve SF3B1 mutasyonların klinik olarak kullanımı ve önemi daha azdır.

1.7. Prognoz

KLL hastalığının doğal seyri çok değişken olup tanı anından itibaren sağkalım 2-20 yıl arasında değişmekte ve ortalama sağkalım yaklaşık 10 yıldır(12,13).

Bazı hastalar klinik olarak hızlıca kötüleşip 2-3 sene içerisinde hastalık ilişkili veya hastalığın komplikasyonları ile ilişkili bir nedenden ölmektedir. Diğer bir kısım hasta 5-10 sene benign bir süreci izleyen ve iki üç sene süren bir terminal dönemden sonra hayatını kaybetmektedir. Hastaların daha az bir kısmı (<%30) 10-20 sene süren benign bir süre yaşadktan sonra KLL ilişkisiz bir nedenden ölebilir. Tedavisiz spontan remisyon olan vakalar nadirdir(36).

Prognostik ve prediktif belirteçler hastalığın seyrini ve tedavi tercihi belirlemeye yarayan değişkenlerdir. Prognostik belirteçler verilen tedaviye bakmaksızın hastalığın sağkalım, tümör yükü, yayılım ve büyüme hızı gibi klinik sonuçları ile ilişkilidir. Örneğin Rai Evreleme sistemi hastanın hangi tedaviyi aldığına bakılmaksızın hastanın klinik sonuçlarını belirlemeye yardımcı bir prognostik faktördür(37).

Prediktif belirteçler ise hastanın hangi tedaviye daha iyi yanıt vereceğini belirlemeye yardımcı ve tedavi tercihinde kullanılan belirteçlerdir. Bu belirteçler hedef tedavilerin direk etkilediği bir etken de olabilir. Örnek olarak KLL’de 17p delesyonu pozitif hastalar DNA hasar yanıtı azaldığından kemoimmünoterapiye yanıtı az iken hedef tedavilere daha iyi yanıt verirler(37).

Bir belirteç aynı zamanda hem prognostik hem de prediktif özellik taşıyabilir(37). Örnek olarak 17p delesyonu KLL’de hem hedef tedavilere daha iyi yanıt verdiği için

prediktif, hem de verilen tedaviden bağımsız olarak pozitif kişilerin klinik sonuçları negatif kişilerden daha kötü olduğu için aynı zamanda prognostik bir faktördür(38).

17p delesyonu veya TP53 (lokasyonu: 17p.13.1) mutasyonu ile tümör süpresör gen olan p53 (lokasyonu: 17p.13.1) geninin DNA hasar yanıtı bozulur veya kaybolur. 17p delesyonu ve TP53 mutasyonu her tedavi basamağı öncesi rutin değerlendirilmeli ve tedavi seçimini etkilemektedir. 17p delesyonu veya TP53 mutasyonu olan kişiler kemoimmünoterapiye göre hedef tedavilere daha iyi yanıt verdikleri için bu iki genetik anormallik prediktif belirteçlerdir. Hangi tedavi aldığı fark etmeksizin 17p delesyonu veya TP53 mutasyonuna sahip kişiler diğer hastalara göre daha kötü prognoza sahip oldukları için bu iki genetik faktör aynı zamanda prognostik belirteçlerdir(29).

Tablo 6. İyi prognoz belirteçleri

İyi Prognoz Belirteçleri
Rai ve Binet evresinin düşük olması
Lenfosit sayısının iki katına çıkma süresi >12 ay
Kemik iliği infiltrasyon paterninin interstisyel veya nodüller olması
CD38 negatifliği
IGHV mutasyonu olması
ZAP-70 negatifliği (seviyesinin düşük olması)
13q14 delesyonu olması

Tedavi almamış hastalarda 17p delesyonu sıklığı %7-10 iken hastalığın progrese relaps, refrakter olduğu vakalarda daha yüksektir(39,40). TP53 mutasyonu tedavi almamış hastalarda yaklaşık %10 iken ileri hastalık evresi ve tedavi almış hastalar da eklendiğinde %10 ile %37 arasında değişmektedir(41).

17p delesyonu ve TP53 mutasyonu sonucu DNA hasar yanıtı bozulduğundan bu genetik anormalliğe sahip hastalar kemoimmünoterapiye göre hedef tedavilere daha iyi yanıt vermektedirler. 17p delesyonu ve TP53 mutasyonu prediktif değerleri

randomize kontrollü çalışmalarda incelenmiş olmasa da randomize olmayan çalışmalara dayanılarak genel kabul görmektedir(29). Ayrıca bu mutasyona sahip kişiler aynı hedef ajanlar ile tedavi verildiğinde mutasyona sahip olmayanlara göre prognozları daha kötüdür(38).

Tablo 7. Kötü prognoz belirteçleri

Kötü Prognoz Belirteçleri
İleri Rai ve Binet evre
Kemik iliği infiltrasyon paterninin diffüz olması
Lenfosit sayısının iki katına çıkma süresi <12 ay
CD38 pozitifliği
IGVH mutasyonu olmaması
ZAP-70 pozitifliği (yüksek seviye)
11q23 delesyonu
17p delesyonu veya TP53 mutasyonu
TNF- α , Beta-2 mikroglobülin, LDH yüksekliği

IGVH mutasyonu incelenmesi tedavi öncesi rutin değerlendirmenin parçası olmalıdır ve tedavi tercihini etkileyebilen bir faktördür. IGVH mutasyonu hastalık seyri boyunca değişmez ve bir defa çalışılması yeterlidir(29). Periferik kanda veya kemik iliğinden çalışılabilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde pozitifdir(35,42,43). IGVH mutasyonu prediktif önemi mutasyona sahip hastalar hedef tedaviye göre kemoimmünoterapiye daha iyi yanıt alınmasıdır. Mutasyona sahip hastalar kemoimmünoterapi ile negatif hastalardan daha uzun remisyon süresine ulaşmaktadır(20,44). Prognostik değeri ise IGVH mutasyonu taşımayan hastalar daha erken tedavi başlama endikasyonu, tedavi sonrası daha yüksek relaps riski ve daha kısa sağkalım süresine sahiptirler(45–48). ZAP-70 (zeta chain associated protein 70) ve CD38 kısmen IGVH mutasyon durumu ile korelasyon göstermekte. Birçok çalışmada ZAP-70 ve CD38 ifade edilmesi IGVH mutasyon negatifliği, ileri klinik

evre, progresyon ihtimalinin daha yüksek olması, tedavi yanıtının daha düşük olması ve daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(42,48). Bu korelasyon mükemmel değil ve ZAP-70 cut-off değeri henüz net değildir(49,50).

NOTCH1 mutasyonu bakılması KLL’de rutin değil ve bu mutasyonun prognostik ve prediktif değeri tartışmalıdır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(29). NOTCH1 mutasyonu IGVH mutasyon negatifliği ile korele olup, bağımsız bir prognostik değeri olduğu net değildir(51).

Lenfosit sayısının iki katına çıkma süresi, mutlak lenfosit sayısının iki katına çıkma süresinin kaç ay içerisinde gerçekleştiğidir. Çalışmalarda bu süre 12 aydan kısa ise hastalık daha agresif olduğu görülmüştür(45,52,53). Erken dönemde tedavi gerektirmeyen erken evre hastalarda kullanımı yaygın iken, ölçülmesi için belli bir süre gerektirdiğinden tedavi endikasyonu olan hastalarda kullanımı pratik değildir(29).

Beta-2 mikroglobülin seviyesi, hastalık evresi ve hastaların tümör yükü ile korelasyon gösterir. Beta-2 seviyesi yükseldikçe prognoz daha kötü seyretmektedir(35,54,55).

13q delesyonu KLL/SLL hastalarının %50-60’ında pozitifdir. Tek başına bulunduğu iyi prognoza işaret eder(40). Kemoimmünoterapi ile tedavi edilen geniş katımlı çalışmada izole13q delesyonu olan hastalar tahmini 10 yıl yaşam beklentisi olup aynı özellikteki sağlıklı popülasyonla ile benzerdir(56).

Trizomi 12 KLL/SLL hastalarının %10-20’sinde pozitifdir. Bir çalışmada Trizomi 12 agresif hastalık ile ilişkili saptanmıştır(57). Başka bir çalışmada ise trizomi 12 mutasyona sahip KLL hastaların prognozu genetik mutasyonu bulunmayan hastalar ile benzer olduğu bildirilmiştir(40).

1.8. Komplikasyonlar

KLL hastalığı disfonksiyonel monoklonal lenfositlerin progressif birikimi ile karakterizedir. Hastalığın seyri sırasında başlıca otoimmün, enfeksiyon ve sekonder malignite olmak üzere komplikasyonlar gelişebilmektedir(58).

Richter transformasyonu KLL/SLL'nin başlıca diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olmak üzere lenfomaya dönüşmedir(58). KLL hastaları arasında insidansı %2-10 arasında değişmektedir. Medyan gelişme süresi 2-4 yıldır(59).

Hastanın klinik olarak kötüleşmesi, lenfadenopati boyut ve tutulum bölgelerinin belirgin artması, B semptomlarının artması durumlarında Richter transformasyonundan şüphelenmek gerekir(60). Hodgkin lenfoma varyantında da klinik benzerdir. Richter transformasyonu sonrasında klinik seyir agresif olup medyan sağkalım 6-8 aydır(59).

Tanı için şüpheli lenf nodundan biyopsi alınarak histolojik olarak tanı konulur(60). %90 oranında DBBHL varyantı hakimdir. Vakaların az bir kısmında Hodgkin lenfoma olarak bildirilmiştir(59).

KLL hastalarında hücrel ve humoral bağışıklık yanıtında nicel ve nitel yetersizlik gelişmektedir. Bu nedenle hastaların sık enfeksiyon gelişme riski doğmaktadır. Enfeksiyon ve enfeksiyon ilişkili nedenler KLL hastalarında ciddi mortalite ve morbidite nedeni olduğundan enfeksiyonları önlemede aşı, intavenöz immünglobülin, profilaktik antibiyotik ve myeloid büyüme faktörleri kullanılmaktadır(58).

KLL hastalarında anemi ileri evre hastalığın yaygın bir komplikasyonu olup nedeni multifaktöriyeldir. KLL'de anemi nedenleri tablo 6'da gösterilmiştir(58).

Tablo 8. KLL'de anemi etyolojisi

KLL'de Anemi Nedenleri
Hipersplenizm
Kemoterapiye sekonder kemik iliği supresyonu
Hemolitik anemi
Hastalığa bağlı kemik iliği tutulumu
Red blood cell aplazi

KLL hastalarında anemi değerlendirilmesi tam kan sayımı, retikülosit sayımı, direk antiglobülin testi, serum bilirubin, LDH, demir parametreleri, haptoglobülin ve periferik yayma testlerini içermelidir. İleri araştırmalarda kemik iliği biyopsi ve aspirasyon gerekebilir(58).

KLL hastalarında OİHA (otoimmün hemolitik anemi) insidansına karar vermek zor olabilir. Hastalığın seyri boyunca aldığı tedaviden bağımsız olarak hastaların üçte birinde OİHA gelişebilir. Fakat çoğu seride bu oran %4-10 olarak bildirilmiştir(61,62). OİHA insidansı hastalık evresi ilerledikçe artmaktadır. Yaklaşık olarak Binet evre A 'da %4 evre B ve C'de ise %10 olarak görülmektedir. Pürin analogları ile tedavi verildiğinde OİHA insidansı artarken , fludarabin siklofosfamid ve/veya ritüksimab ile kombine edildiğinde azalmaktadır(58).

OİHA izole hemoglobin düşüklüğü olan hastalarda direk antiglobülin, indirek bilirubin, retikülosit sayımı, haptoglobülin ve LDH testleri ile değerlendirilir. Hastaların bir kısmında direk antiglobülin testi negatif olabildiği için tanı diğer parametreler ile konulabilir. KLL'de gelişen OİHA tedavisi, OİHA gelişen diğer hastalar ile benzerdir(58).

KLL hastalarında trombositopeni hastalığın seyri boyunca çeşitli nedenlerden dolayı gelişebilir. Trombosit sayısının 50.000/µL'nin altına inmesi genelde ileri evre hastalıkta görülür. KLL hastalarında trombositopeni nedenleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 9. KLL hastalarında trombositopeni etyolojisi

KLL Hastalarında Trombositopeni Nedenleri
Hastalığa bağlı kemik iliği tutulumu
Otoimmüniteye bağlı yıkım
Hipersplenizm
Enfeksiyon
Kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonu

KLL’de klinik olarak immün trombositopeni %2-5 oranında görülür(63). Vakaların üçte birinde OİHA eşlik eder ve bu kombinasyona Evans sendromu denir. İmmün trombositopeni tanısı kemik iliği yetersizliği ve hipersplenizm olmadan trombosit sayısında ani düşme ile konulur. Kemik iliği incelenirse megakaryositer serinin artmış olduğu gözlenir. Tedavi KLL hastası olmayan hastalar ile benzerdir(58).

1.9. Tedavi

Asemptomatik erken evre hastalar izle-gör stratejisi ile tedavisiz izlenirken, ileri evre ve semptomatik hastalar tedavi edilmektedir. Birçok çalışmada erken evre hastalığı tedavi etmenin sağkalım üzerine etkisi olmadığı için bu yaklaşım benimsenmiştir(4).

Tedavi başlama kriterleri şu şekilde sıralanabilir. Tedavi başlamak için en az bir kriter karşılanmalıdır(17).

- *Kemik iliği yetersizliğinin anemi ve/veya trombositopeni ile kendini göstermesi. (Hgb <10 gr/dL, trombosit <100.000/μL)*
- *Masif (kostanın 6 cm altında) veya progressif veya semptomatik splenomegali*
- *Masif lenf nodu (uzun çapı 10 cm), veya progressif veya semptomatik lenfadenopati*
- *Hastalıkla ilişkili olarak lenfosit sayısının 2 ay içinde %50 artması veya 6 ay içinde iki katına çıkması*
- *Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen OİHA veya immün trombositopeni gibi otoimmün komplikasyonlar*
- *Semptomatik veya fonksiyonel ektranodal tutulum (cilt, böbrek, akciğer, spinal)*
- *Hastalık ilişkili B semptomları (istemsiz kilo kaybı, şiddetli halsizlik, gece terlemesi, ateş)*

Kemoterapi ve kemoimmünoterapi KLL için standart tedavilerdir. 65 yaş altı hastalar için altın standart tedavi nükleozid analogu fludarabin ile alkileyici ajan

siklofosfamid ve anti-CD20 monoklonal antikor ritüksimab (R-FC) ile kombinasyonudur. Faz3 çalışmasında R-FC kombinasyonu total yanıt %93, tam yanıt %44 olarak ortaya çıkmıştır. Çoğunlukla IGVH mutasyonu ve genetik prognoz riski iyi olan hastalarda 10 yıldan fazla remisyon süresi sağlamıştır. R-FC tedavi rejiminin etkinliğine rağmen toksisite gelişimi kullanımını kısıtlamaktadır. Kısa dönemde gelişebilen önemli toksisite, myelosupresyon ile ilişkili nötropeni ve enfeksiyonlardır. R-FC ile kür sağlayabilecek hastalarda hedef tedavi ile R-FC rejimini karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaşlı veya komorbid hastalığı olan hastalar için R-FC rejimi toksisiteden dolayı uygun tedavi tercihi değildir. Bu hastalar için alkilleyici bir ajan olan klorambusil ile anti-CD20 antikor obinutuzumab kombinasyonu veya bendamustin ile ritüksimab kombinasyonu (R-Bendamustin) uygun tedavi seçenekleridir. R-FC kadar remisyon süresi sağlamasa da bu iki tedavi seçeneği çoğu hastada 2-3 yıl remisyon sağlamaktadır. Bu tedavilerin R-FC kadar olmasa da myelosupresyon riski mevcuttur(64).

Monoklonal antikorlar tek başına veya kemoterapi ile kombine edilerek başarılı sonuçlar alınmıştır. Anti-CD20 monoklonal antikorlar ritüksimab, ofatumumab ve obinutuzumab KLL'de kullanılmaktadır. Ritüksimab sağkalım avantajı sağlayan ilk ajandır, R-FC rejimi FC kemoterapi rejimine göre sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Ofatumumab ve obinutuzumab her iki ajan da tek başına etkili olmasına rağmen genellikle kombinasyon şeklinde uygulanma eğilimi mevcuttur(64).

B hücre reseptör sinyal inhibitörü olarak PI3K (phosphoinositide-3-kinase) inhibitörü idelalisib ve BTK (Bruton tirozin kinaz) inhibitörü ibrutinib klinik kullanıma girmişlerdir. İdelalisibin klinik çalışmalarda sağkalım ve tedavi yanıtı etkinliği gösterilmiştir(64).

İbrutinib göreceli olarak B hücrelerine selektif ve irreversible BTK inhibitörüdür. Başlangıç tedavisi olarak klorambusil ile karşılaştırılmasında takipte progresyon riski %84 azalmış, ibrutinib alanların %90'ı progresyonsuz 18 ay hayatta kalmış. Relaps hastalarda fazIII çalışmada ibrutinib, anti-CD20 olan ofatumumab ile karşılaştırıldığında progresyon ve ölüm riski ibrutinib alan hastalarda %78 azalmıştır(64). İbrutinib yan etkileri döküntü, diyare, dispepsi, artmış kanama riski

ve atrial fibrilasyondur. İdelalisib ve ibrutinibi kıyaslayan bir çalışma olmamasına rağmen ibrutinib daha uzun süre remisyon sağladığı gözlemlenmiştir. İdelalisib ve ibrutinib ile tedavi yanıtları yüksek fakat tam yanıt oranları az olduğu için indefinitif tedavilerdir (64).

Acalabrutinib selektif ve irreversibl ikinci jenerasyon Bruton tirozin kinaz inhibitörüdür. Acalabrutinib ve aktif metaboliti (ACP-5862) aktif BTK enziminde bulunan sistein rezidülerine bağlanarak BTK enzimini inhibe eder. Böylece B hücre proliferasyonu, kemotaksisi ve adezyonunda rolü olan BTK enzimi inhibe edilmiş olur. Dolayısıyla B hücreli malign hücrelerin proliferasyonu ve tümörün büyümesi azalmış olur(65). Yaşlı hasta grubunda yapılan çalışmalarda acalabrutinib tek ajan veya obinituzumab ile kombinasyonu, obinituzumab-klorambusil tedavi rejimi ile kıyaslandığında acalabrutinib içeren tedavilerin daha uzun progresyonsuz sağkalım sağladığı gösterilmiştir(66).

Antiapoptik bir ajan olan selektif BCL2 (B-cell lymphoma 2) inhibitörü venetoklaks umut vadeden oral bir tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmada relaps/refrakter hastalarda total yanıt %79, hastaların %69'u 15 ay progresyonsuz sağkalım göstermiştir. İbrutinib ve idelalisib tedavilerinin aksine venetoklaks tam yanıt sağlamada daha başarılıdır. Venetoklaks ile gelişen önemli yan etkiler nötropeni, diyare ve tümör lizis sendromudur. Tümör lizis sendromu riski, ilaç düşük dozda başlanıp tedricen doz artırılması ile azaltılabilir(2).

İlk basamak tedavi seçiminde hastanın performansı, yaşı ve prognostik faktörleri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Özellikle IGVH mutasyonu, 17p delesyonu ve TP53 mutasyonu olmak üzere hastanın genetik özellikleri de tedavi seçiminde değerlendirilmesi gerekli faktörlerdir(2). Avrupa Medikal Onkoloji Birliği (ESMO) kılavuzuna göre ilk basamak tedavi seçenekleri tablo 10'da özetlenmiştir(67).

Tablo 10. KLL’de ilk basamak tedavi

Mutasyon Durumu	Performansı iyi	Performansı Kötü
IGVH mutasyonu (-) 17p ve TP53 (-)	- İbrutinib - R-FC veya RB	- Venetoklaks+obitunuzumab - İbrutinib veya acalabrutinib - Klorambusil+obitunuzumab
IGVH mutasyonu (+) 17p ve TP53 (-)	- R-FC veya RB - İbrutinib	- Venetoklaks+obitunuzumab - Klorambusil+obitunuzumab - İbrutinib veya acalabrutinib
17p veya TP53 (+)	- İbrutinib veya acalabrutinib - Venetoklaks+obitunuzumab - Venetoklaks - Idelalisib+ritüksimab	

Fizik muayene, periferik kan ve gereğinde kemik iliği incelenmesi ile tedavi yanıtı değerlendirilir. Kemoimmünoterapi yanıtı tedavi tamamlanmasından 2 ay sonra değerlendirilmelidir. Sürekli tedaviler ise maksimum yanıt alındıktan 2 ay sonra tedavi yanıtı açısından değerlendirilmelidir(17).

Tam yanıt kriterleri;

- *Periferik kanda lenfosit sayısı <4000/μL*
- *1.5 cm’den büyük Lenfadenopati olmaması*
- *Splenomegali ve hepatomegali olmaması*
- *Hastalık ilişkili konsütüsyonel semptom olmaması*
- *Nötrofil >1500/μL, trombosit >100000/μL, hemoglobin >11g/dL*
- *Minimal rezidü hastalık değerlendirmesi*

Tablo 11. Tedavi yanıtı değerlendirme

Grup	Parametre	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Progressif Hastalık	Stabil Hastalık
A	Lenf nodu	Hepsi $\leq 1,5$ cm	≥ 50 azalma	≥ 50 artış	-%49 ile +%49 arası değişim
	Dalak/Karaciğer Boyutu	Dalak < 13 cm Kc normal	≥ 50 azalma	≥ 50 artış	-%49 ile +%49 arası değişim
	Konsitütisyonel Semptom	Yok	Var	Var	Var
	Lenfosit	Normal	≥ 50 azalma	≥ 50 artış veya $> \text{normal}$	-%49 ile +%49 arası değişim
B	Trombosit	$\geq 100.000/\mu L$	$\geq 100.000/\mu L$ veya $\geq 50 \uparrow$	≥ 50 azalma	-%49 ile +%49 arası değişim
	Hemoglobin	$\geq 11 \text{ gr/dL}$	$\geq 11 \text{ gr/dL}$ veya $\geq 50 \uparrow$	$\leq 2 \text{ gr/dL}$ azalma	$< 11 \text{ gr/dL}$ veya < 50 azalma veya $< 2 \text{ gr/dL}$
	Kemik iliği	Normal	KLL tutulumu veya yapılmamış	≥ 50 KLL hücrelerinde artış	Değişiklik yok

Parsiyel yanıt kriterleri; (tablo 11'e göre)

- *Eğer başta anormal ise en az 2 tane grup A parametresi ve 1 grup B parametresi sağlanmalıdır.*
- *Eğer başta 1 grup A 1 grup B parametresi anormal ise 1 tanesi iyileşmelidir.*
- *Konsititüsyonel semptomlar 1 ay sürmelidir.*

Progressif hastalık kriterleri (tablo 11'e göre)

- *En az 1 parametre veya Richter transformasyonu*

Stabil hastalık ise tam yanıt, parsiyel yanıt ve progressif hastalık tanımlarına uymayan durumdur.

Tedavi yanıtsızlığı ise tedavi sonrası tam yanıt ve parsiyel yanıt elde edilemeyen hastalardır.

Relaps ise tam yanıt veya parsiyel yanıt sağlanan hastanın en erken 6 ay sonra hastalığının progresyon göstermesi

Refrakter hastalık ise tedavi yanıtsızlığı veya tedaviden sonra 6 ay içinde progresyon olmasıdır(17).

Relaps/refrakter hastalarda ikinci basamak tedavi seçimi hastanın önceki tedavisi, yaşı, performans durumu ve prognostik faktörlerine göre seçilmelidir. 17p delesyonu ve TP53 mutasyonu açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir(2). Hastalık 3 yıldan daha uzun bir süre sonra nüks etmiş ise ilk basamakta verilen tedavi tekrar verilebilir. Fakat toksisite ve sekonder malignite riski yüksek olduğu için bu yaklaşım yalnızca R-FC için geçerli değildir(67). Hastalık tedavi refrakter veya 3 yıldan daha kısa sürede relaps olmuş ise ilk tedaviden farklı bir tedavi rejimi verilmelidir. Hastanın 2.basamak seçenekleri ESMO kılavuzuna göre tablo 12'de özetlenmiştir(67).

Tablo 12. Refrakter/relaps hastalıkta ikinci basamak tedavi seçimi

TP53 veya 17p delesyonu (+)	• İbrutinib veya acalabrutinib • Venetoklaks+ritüksimab (i) • Venetoklaks (ii) • İdelalisib+ritüksimab • Uygun hastada Allojenik KİT
Refrakter veya <3 yıl içinde nüks	• İbrutinib veya acalabrutinib • Venetoklaks+ritüksimab (i) • Venetoklaks (ii) • İdelalisib+ritüksimab
>3 yıl sonra nüks	• İlk basamak tedaviyi tekrarla (iii) • İbrutinib veya acalabrutinib • Venetoklaks+ritüksimab (i) • İdelalisib+ritüksimab

(i): ibrutinib sonrası

(ii): kemoimmünoterapi ve B-hücre reseptör inhibitörü sonrası

(iii): R-FC için tedavi tekrarı önerilmez

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışmada Ocak 2015- Aralık 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hematoloji Bilim Dal'ında KLL/SLL tanısı almış veya takibe girmiş 308 hastanın hasta kayıt sisteminde mevcut bilgileri geriye dönük olarak incelendi. KLL ve SLL tanısı IWCLL kriterlerine göre tekrar değerlendirildi. WHO sınıflandırmasına göre SLL ve KLL aynı hastalığın farklı evreleri olarak değerlendirildiği için SLL saptanan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri, ilk başvuru anında hastalardan gönderilmiş olan tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, LDH, lenfosit sayıları kaydedildi. Hastaların büyük bir kısmında yapılmış olan flow sitometri ile immünofenotipik değerlendirme incelenerek prognostik önemi olan yüzey belirteçleri ve eğer yapılmışsa sitogenetik inceleme sonuçları da kaydedildi. Görüntüleme ile saptanan organomegali ve lenfadenopatiler de kaydedildi.

Hastaların evrelendirilmesi Rai ve Binet evreleme sistemlerine göre yapıldı. Hastalar modifiye Rai kriterlerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere risk gruplarına ayrıldı.

Hastalara verilmiş olan kemoterapi protokolleri; Klorambusil, FC/R-FC, R-Bendamustin, CVP/R-CVP, R-Klorambusil, ibrutinib, venetoklaks olarak kategorize edildi. Birden fazla tedavi alan hastalarında ilk basamakta aldığı tedavi, kaç basamak tedavi aldığı ve aldığı diğer tedaviler incelendi.

Sağ kalım analizi yapılırken bazı kavramlar şu şekilde tanımlandı:

1. Total Sağkalım (OS): Tanı tarihinden son durumunun öğrenilme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre.

2. Tedavisiz Sağkalım (TFS): Tanı tarihinden 1. sıra tedaviye kadar geçen süre olarak değerlendirildi.

3.2.İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler Ki-kare ve sürekli veriler ise normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım hızlarının karşılaştırılması Log-rank testi ile hesaplandı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 308 hastanın 190'ı (%61,7) erkek 118'i (%38,3) kadındı. Erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak hesaplandı. Ortalama yaş 62,7 (ortanca yaş 63) ve standart sapma 10,7 olarak hesaplandı. Yaş aralığı 28 ile 86 arasında bulundu. Erkek ve kadınların yaş ortalaması ayrı hesaplandığında (erkek 62,7-kadın 62,8) arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların %59,4'ü 65 yaş ve öncesinde tanı almış. Hastaların 297'si B-KLL, 17 hasta ise T-KLL olarak izlendi.

Tablo 13. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortanca	Min-max değer
Lökosit (µL)	28,7	8,9-386
Lenfosit (µL)	21,2	5-311
Nötrofil (µL)	4,9	0,6-16,9
Hemoglobin (gr/dL)	13,1	6,3-17,8
Trombosit (µL)	195	14-447
Sedimentasyon (mm/h)	11	1-95
LDH (IU/L)	226	95-1056

Hastaların coombs testleri sonuçları tablo 14'te özetlenmiştir. Cinsiyet ile coombs sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Modifiye Rai evresi ile coombs sonuçları arasında da anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 14. Hastaların coombs testi sonuçları

	Pozitif		Negatif		Çalışılmamış	
Direk coombs	34	%11	217	%70,5	57	%18,5
İndirek coombs	8	%2,6	243	%78,9	57	%18,5

Hastaların tanı anında Rai evrelemesine göre dağılımı incelendiğinde 26 hasta evre 0, 130 hasta evre I, 94 hasta evre II, 38 hasta evre III, 20 hasta evre IV olarak belirlendi. Cinsiyet ile evre dağılımı arasında anlamlı fark saptanmadı. Modifiye Rai evrelemesine göre dağılım tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların modifiye Rai evrelemesine göre dağılımı

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Düşük risk	28	%9,1
Orta risk	223	%72,4
Yüksek risk	57	%18,5

Tablo16. Hastaların Rai evrelemesine göre dağılımı

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Evre 0	26	%8,4
Evre I	130	%42,2
Evre II	94	%30,5
Evre III	38	%12,3
Evre IV	20	%6,5

Hastaların Binet evrelemesine göre dağılımı tablo 17’te gösterilmiştir. Cinsiyet ile Binet evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 17. Hastaların Binet evrelemesine göre dağılımı

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
A	91	%25,5
B	176	%57,1
C	41	%13,3

Modifiye Rai evresi arttıkça hastaların lenfosit sayısı ve LDH seviyesi de yükselmektedir. Hastaların hastalık evresine göre lenfosit ve LDH seviyeleri tablo 18’de gösterilmiştir. Hastaların lenfosit sayısı ile modifiye Rai evresi anlamlı fark saptandı($p<0,001$). LDH seviyesi ile modifiye Rai evresi arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0,02$).

Tablo 18. Lenfosit ve LDH değerleri ve modifiye Rai evresi

Modifiye Rai Evresi	Lenfosit sayısı (μ L)		LDH seviyesi (IU/L)	
	Ortanca	Min-max	Ortanca	Min-max
Düşük risk	16,9	5,2-175	211	131-411
Orta risk	18,9	5-206	222	95-940
Yüksek risk	58,6	5,1-311	277	134-1056

Takipleri esnasında 9 (%2,9) hastada Richter transformasyonu, 31 (%10,1) hastada OİHA, 6 (%1,9) hastada İTP komplikasyonu gözlemlendi. Bir hastada ise pure red cell aplasia geliştiği tespit edildi. Komplikasyonların gelişimi ile modifiye Rai evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 19. Hastaların komplikasyon gelişme oranları

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Richter transformasyonu	9	%2,9
OİHA	31	%10,1
İTP	6	%1,9
Sekonder immün yetmezlik	58	%18,8

308 hastadan 197 hastada IgG, 181 hastada IgA, 191 hastada IgM ve 159 hastada IgE düzeyi bakılmıştı. Hastaların immünglobülin düzeyleri tablo 18’de gösterilmiştir. Hastaların takipleri esnasında 58 (%18,8) hastada hipogamaglobülinemi nedeniyle

sekonder immün yetmezlik geliştiğinden bu hastalara IVIG tedavisi verilmiştir. İmmün yetmezlik gelişimi açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20. Hastaların immünglobülin düzeyleri

	Ortanca değer	Min-mix değer
IgG (mg/dL)	1080	236-2920
IgA (mg/dL)	108	2-692
IgM (mg/dL)	46	4-339
IgE (IU/ml)	17	413

170 hastada 17p delesyonu çalışılmış olup 144 hastanın sonucu negatif, 26 hastanın ise pozitif (%15,3) olarak belirlendi. 17p delesyonu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 17p delesyonu ile hastalık evresi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların 17p delesyonu sonucu tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 21. 17p delesyonu sonuçları

	Pozitif	Negatif	Toplam
Erkek	15 (%14,2)	91	106
Kadın	11 (%17,2)	53	64
Toplam	26 (%15,3)	144	170

Çalışmamızda hastaların takip süresi ortanca değeri 68,1 ay (min-max=3,1-186,6 ay) olarak hesaplandı. Hastaların takipleri süresince aldıkları tedaviler incelendiğinde 109(%35,4) hastanın tedavi almadığı 299(%64,6) hastanın ise tedavi aldığı görüldü. Takip süresince tedavi alan ve almayan hastaların tanı anındaki evresine göre sınıflandırılması tablo 21 ve tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Binet evrelemesine göre tedavi oranları

	Tedavi almış	Tedavi almamış	Toplam
Evre A	34 (%37,4)	57	91
Evre B	133 (%74,3)	46	179
Evre C	32 (%84,2)	6	38
Toplam	109 (%64,6)	299	308

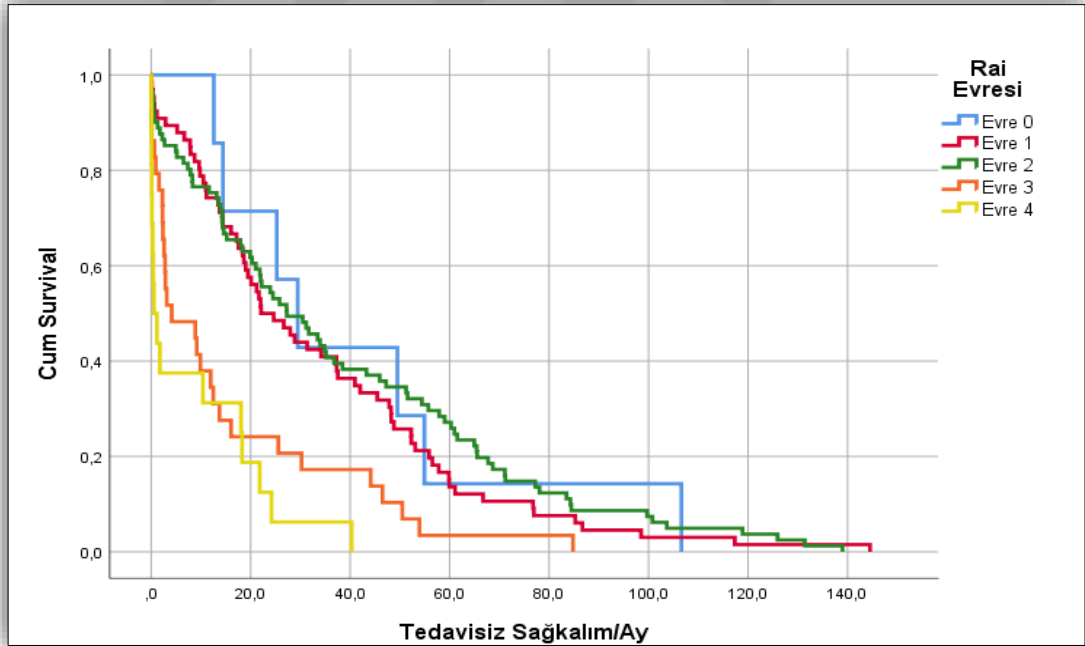
Tablo 23. Rai Evrelemesine göre tedavi oranları

	Tedavi almış	Tedavi almamış	Toplam
Evre 0	7 (%26,9)	19	26
Evre I	66 (%50,8)	64	130
Evre II	81 (%83,5)	16	97
Evre III	29 (%76,3)	9	38
Evre IV	16 (%94,1)	1	17
Toplam	199 (%64,6)	109	308

Hastanın tanı tarihi ile ilk basamak tedaviye başlama zamanı arasındaki süre tedavisiz sağkalım (TFS) olarak değerlendirildiğinde tedavisiz sağkalım süresi ortalama değeri 21,2 ay (%95CI=16,9-25,4) olarak hesaplanmıştır. Rai evresi arttıkça tedavisiz sağkalım süresinin kısaldığı gözlemlendi($p<0,001$). Hastaların evreye göre tedavisiz sağkalım durumları tablo 23'te gösterilmiştir. Tedavisiz sağkalım süresinin zamanla değişimi şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastaların evreye göre tedavisiz sağkalım süreleri

	Ortanca değer	Güven Aralığı	Min-max değer
Evre 0	29,4 ay	%95CI= 18,6-40,2	12,6 - 106,6 ay
Evre I	23,3 ay	%95CI= 13,3-30,8	0,1 - 144,5 ay
Evre II	27,2 ay	%95CI= 16,2-38,3	0 - 139 ay
Evre III	4,1 ay	%95CI= 0-14,6	0 - 84,8 ay
Evre IV	0,8 ay	%95CI= 0-2	0 - 40,3 ay
Toplam	21,2 ay	%95CI= 16,9-25,4	0 - 144,5 ay



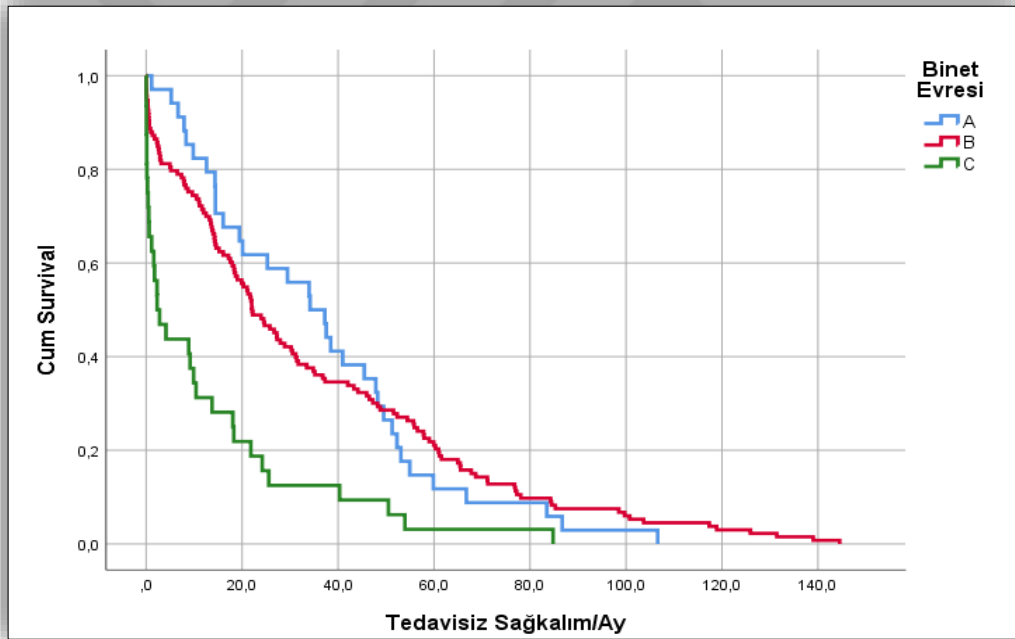
Şekil 1. Tedavisiz sağkalım ve Rai evresi

Hastaların tedavisiz sağkalım ile Binet evresi incelendiğinde; Binet evresi ilerledikçe tedavisiz sağkalım süresinin kısaldığı görüldü. Evreler arasında tedavisiz

sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi($p<0,001$). Binet evresine göre tedavisiz sağkalım ilişkisi tablo 24 ve şekil 2’de gösterilmiştir.

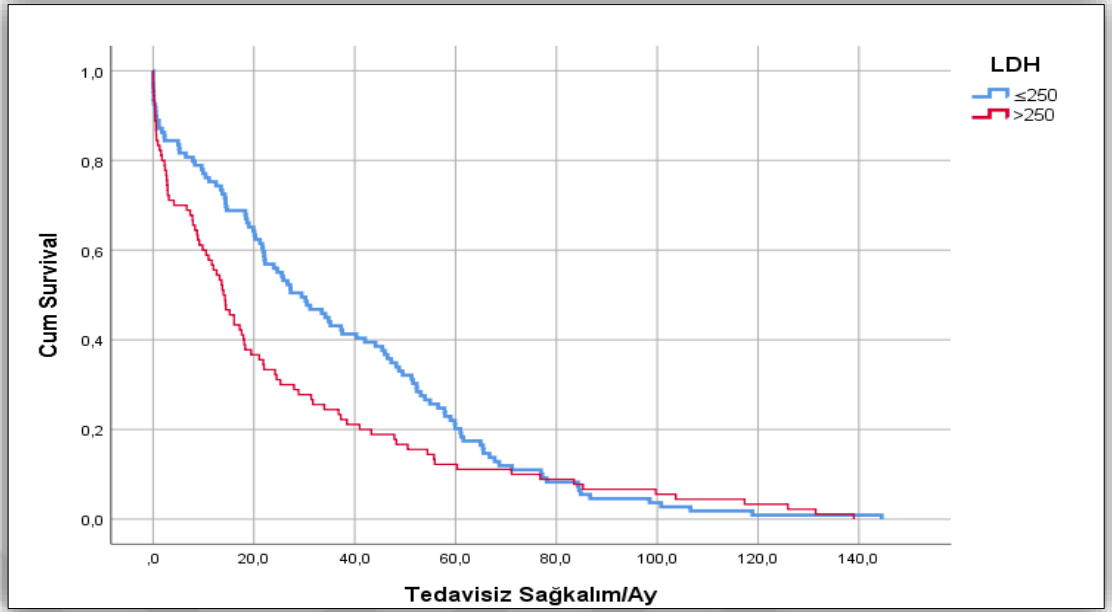
Tablo 25. Binet evresi ve tedavisiz sağkalım

	Ortanca Değer	Güven Aralığı	Min-max değer
Evre A	34,1 ay	%95CI= 22,6-45,6	1,2 – 106,6 ay
Evre B	22,1 ay	%95CI= 16,5-27,6	0 - 144,5 ay
Evre C	2,3 ay	%95CI= 0-5,5	0 – 84,8 ay
Toplam	21,2 ay	%95CI= 16,9-25,4	0 - 144,5 ay



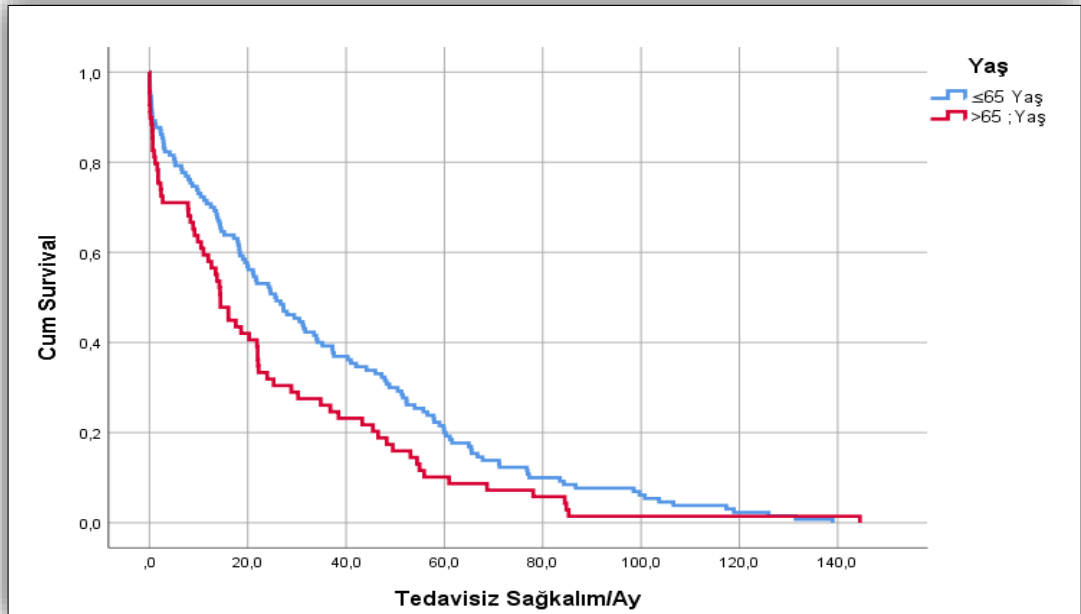
Şekil 2. Binet evresi ve tedavisiz sağkalım

LDH seviyesi 250 IU/L ve altında olanlar normal, 250 IU/L üstü olanlar yüksek olarak değerlendirildi. LDH seviyesi normal olanların tedavisiz sağkalım süresi ortanca değeri 29,4 ay (%95CI=20,6-38,3) iken LDH seviyesi yüksek olanların tedavisiz sağkalım süresi 13,9 ay (%95CI=10,5-17,4) olarak gözlemlendi($p=0,03$).



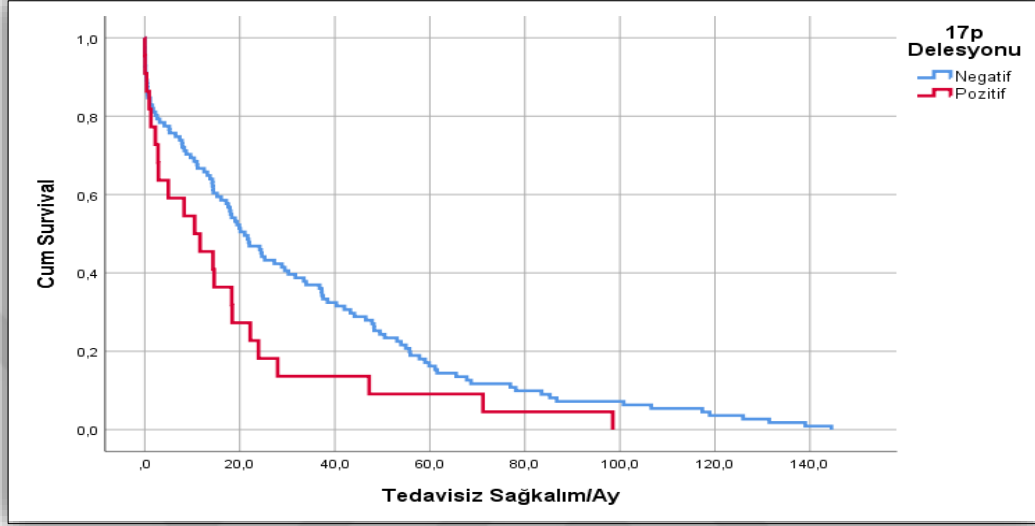
Şekil 3. Tedavisiz Sağkalım ve LDH

65 yaş ve altındaki hastaların tedavisiz sağkalım süresi 25,6 (%95CI=18-33,1) ay iken 65 yaş üstündeki hastaların sağkalım süresi 11,4 (%95CI=11,4-17,4) ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0,02$).



Şekil 4. Tedavisiz sağkalım ve Yaş

17p delesyonu pozitif olan hastaların tedavisiz sağkalım süresi 10,5 (%95CI=0-21,3) iken negatif olanların tedavisiz sağkalım süresi 21 (%95CI=15,7-26,3) olarak görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,03$).



Şekil 5. Tedavisiz sağkalım ve 17p delesyonu

Tedavisiz sağkalım açısından incelendiğinde cinsiyet, OİHA, İTP, Richter Transformasyonu, sekonder immün yetmezlik gibi komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Çeşitli risk faktörleri ve tedavisiz sağkalım (TFS) ilişkileri tablo 25’te incelenmiştir.

Tablo 26. Risk faktörleri ve tedavisiz sağkalım

Parametre		Ortanca TFS	P değeri
Cinsiyet	Erkek	21,8 ay	0,57
	Kadın	21 ay	
Yaş	≤ 65	25,5 ay	0,02*
	> 65	14,4 ay	
LDH	≤ 250 IU/L	29,4 ay	0,03*
	> 250 IU/L	13,9 ay	
17p delesyonu	Pozitif	10,5 ay	0,03*
	Negatif	21 ay	
OİHA	Var	22,2 ay	0,31
	Yok	20,2 ay	
Richter Transformasyonu	Var	7,9 ay	0,41
	Yok	21,2 ay	
Sekonder immün yetmezlik	Var	28,8 ay	0,13
	Yok	19 ay	
İTP	Var	23,9 ay	0,44
	Yok	21 ay	

Hastaların takipleri süresince aldıkları tedaviler incelendiğinde 199 (%64,6) hastanın tedavi aldığı 109 (%35,4) hastanın ise tedavi almadığı görüldü. Tedavi alan hastaların kaç basamak tedavi aldıkları tablo 26’te gösterilmiştir. Hastaların aldıkları tedaviler tablo 27’de gösterilmiştir. Hastaların aldıkları ilk basamak tedavi dağılımı ise tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hastaların aldıkları tedavi basamak sayısı dağılımı

	Hasta Sayısı	Hasta yüzdesi
Tedavi almamış	109	%35,4
1 basamak	94	%30,5
2 basamak	64	%20,8
3 basamak	22	%7,1
4 basamak	17	%5,5
5 basamak	2	%0,6
Toplam	308	%100

Tablo 28. Hastaların aldıkları tedaviler

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Tedavi Almamış	109	%35,4
Klorambusil	95	%30,8
FC/R-FC	87	%28,2
R-Bendamustin	87	%28,2
CVP/R-CVP	32	%10,4
CHOP/R-CHOP	16	%5,2
İbrutinib	35	%11,4
Venetoklaks	7	%2,3
R-Klorambusil	6	%1,9
Toplam	474	%153,9

Tablo 29. Hastaların ilk basamak tedavi dağılımı

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Tedavi almamış	109	%35,4
Klorambusil	82	%26,6
FC/R-FC	54	%17,5
R-Bendamustin	36	%11,7
CVP/R-CVP	18	%5,8
CHOP/R-CHOP	5	%1,6
R-Klorambusil	4	%1,3
Toplam	308	%100

İbrutinib alan 35 hastanın 19 tanesi ibrutinib tedavisine devam etmektedir. 10 hasta ibrutinib tedavisi altında iken eksitus olmuştur. 6 hastada ise venetoklaks tedavisine geçilmiştir. Hastaların ibrutinib tedavi alma süre ortalaması 16,5 (%95CI=12,9-20 ve SS:10,3 ay) ay olarak hesaplandı. 13 hasta 2. basamak, 13 hasta 3. basamak, 8 hasta 4. basamak, 1 hasta ise 5. basamak tedavi olarak ibrutinib almıştır.

Tablo 30. İbrutinib tedavi sonlanım şekli

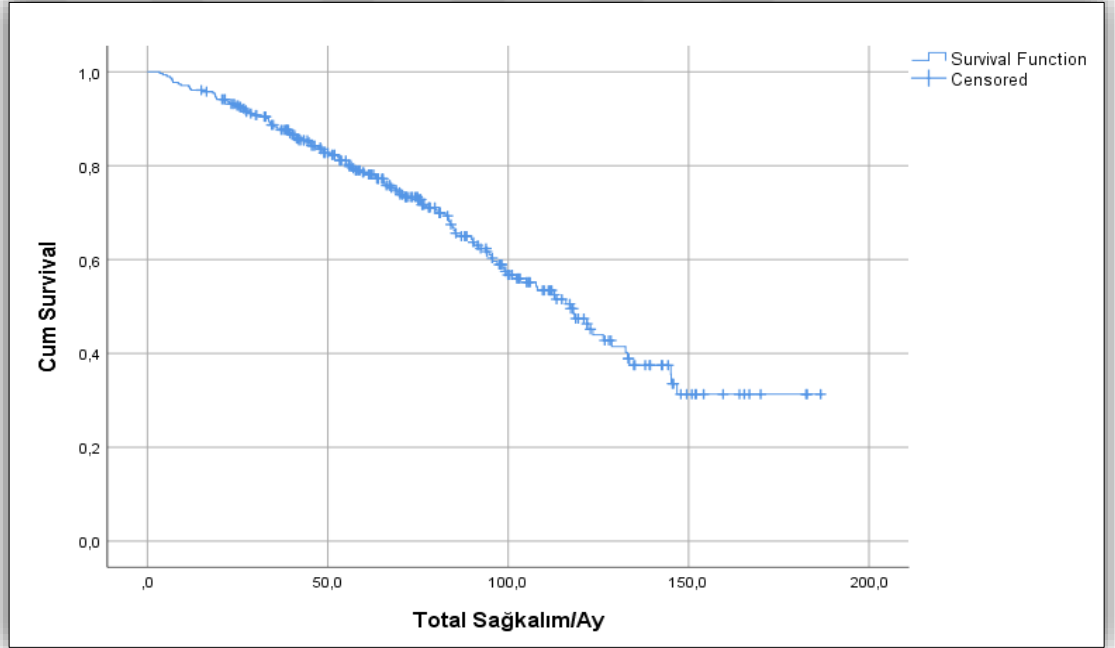
	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Tedavi devam ediyor	19	%54
Eksitus	10	%28,5
Venetoklaks geçiş	6	%17,1
Toplam	35	%100

Venetoklaks alan 7 hastadan 5 tanesi tedavi altında iken eksitus olmuştur. 2 hastanın ise tedavisi devam etmektedir. Hastaların venetoklaks tedavi alma süre

ortalaması 9,4 (%95CI=2,5-16,3 ve SS:7,4) ay olarak saptandı. 1 hasta 3. basamak, 5 hasta 4. basamak, 1 hasta ise 5. basamak tedavi olarak venetoklaks almıştır.

Çalışmaya dahil olan 308 hastanın takipleri esnasında 118'i (%38,3) eksitus olup, 190 (%61,7) hasta yaşamaktadır. Takip süresi ortanca değer 68,1 ay (min-max değer=3,4-186,6) olarak saptandı.

Takip esnasında hastaların %50'den azı öldüğü için medyan sağkalıma ulaşamadı. Hastanın tanı tarihinden eksitus olduğu tarihe kadar geçen süre total sağkalım (OS) olarak değerlendirildi. Hastaların total sağkalım ortanca süresi 117,2 ay (%95CI=104,-129,9) olarak hesaplandı.

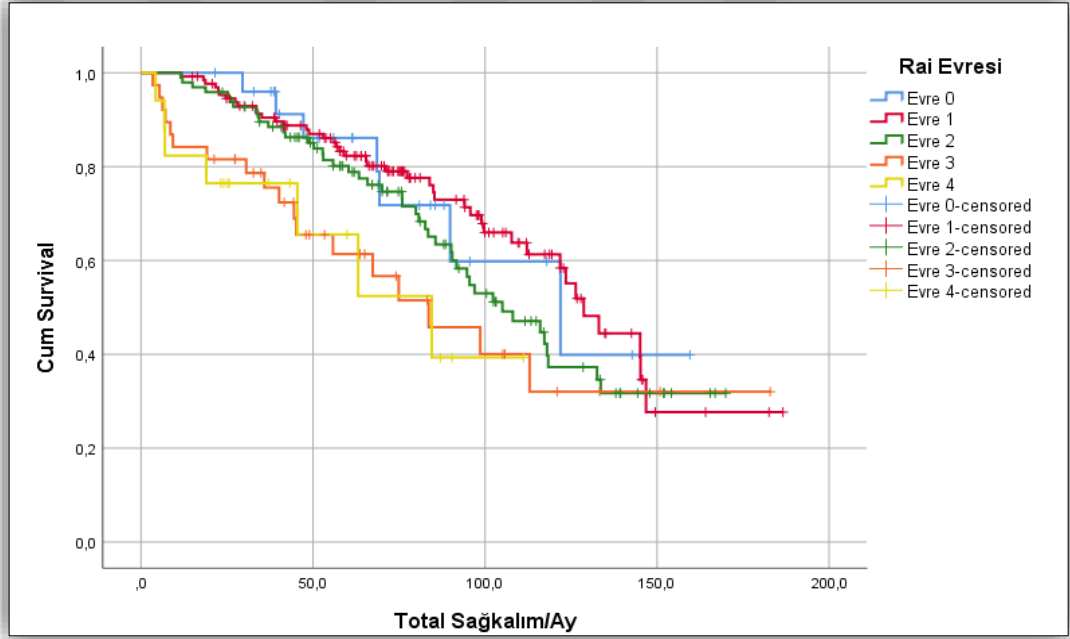


Şekil 6. Total sağkalım

Hastaların Rai evresine göre total sağkalım durumları tablo 29 ve şekil 7’de gösterilmiştir. Hastaların Rai evresi ile total sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,001$).

Tablo 31. Total sağkalım ve Rai evresi

	Ortanca OS	Güven aralığı	Min-max değer
Evre 0	121,9 ay	%95CI=62,3-181,4	21,5-159,6 ay
Evre I	128,7 ay	%95CI=115,5-141,8	11,8-186,6 ay
Evre II	105 ay	%95CI=83-127	11,5-170 ay
Evre III	83,6 ay	%95CI=46-121,1	3,4-182,9 ay
Evre IV	84,5 ay	%95CI=36,4-132,6	4,3-111,2 ay
Toplam	117,2 ay	%95CI=104,5-129,9	3,4-186,6 ay

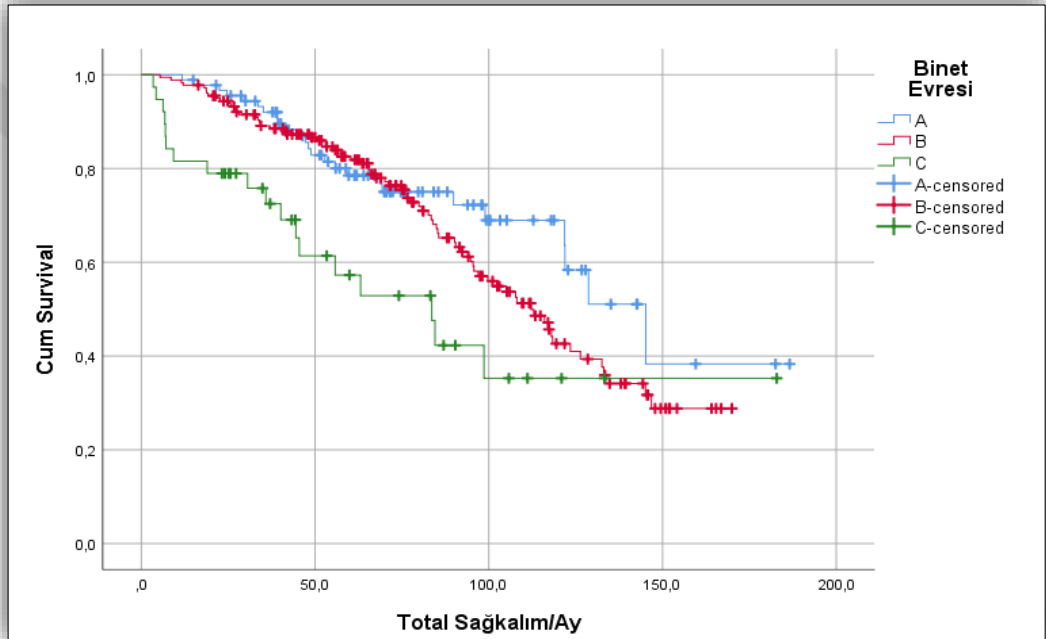


Şekil 7. Rai evresi ve total sağkalım

Binet evresi ile total sağkalım verileri tablo 30 ve şekil 8’de gösterilmiştir. Binet evresi ile total sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,006$).

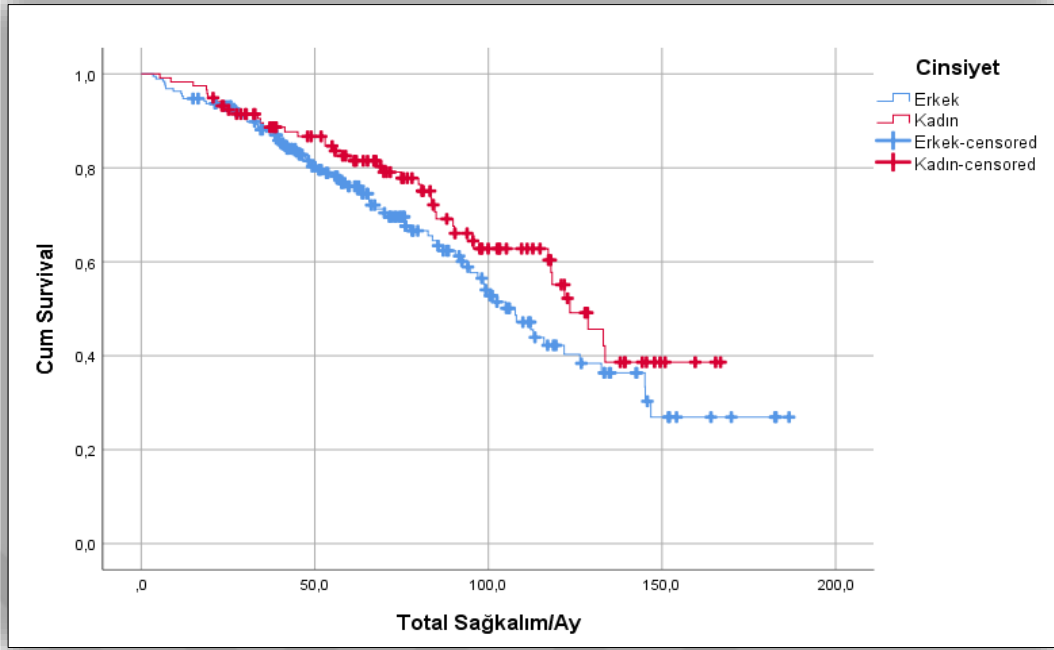
Tablo 32. Total sağkalım ve Binet evresi

	Ortanca OS	Güven aralığı	Min-max değer
Evre A	145,1 ay	%95CI=114,5-175,7	11,8-186,6
Evre B	112,1 ay	%95CI=97,4-126,8	5,4-170
Evre C	83,6 ay	%95CI=46,8-120,3	3,4-182,9
Toplam	117,2 ay	%95CI=104,5-129,9	3,4-186,6 ay



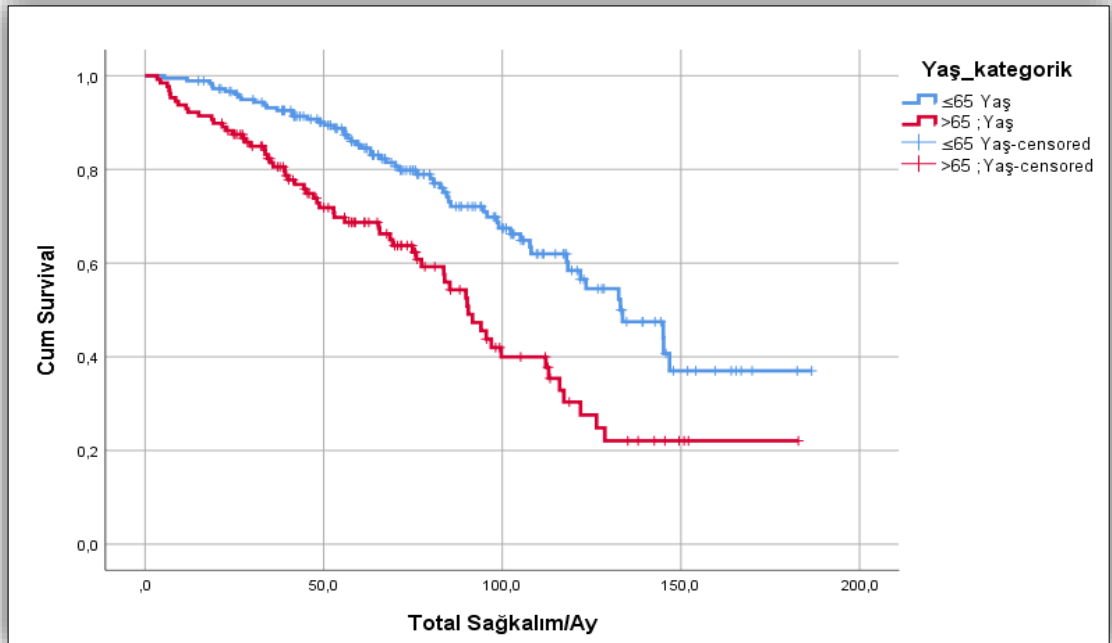
Şekil 8. Binet evresi ve total sağkalım

Cinsiyet ile total sağkalım ilişkisi incelendiğinde erkeklerde total sağkalım süresi ortalama süresi 107,7 ay (%95CI=95,4-119,9), kadınlarda ise 123,4 ay (%95CI=108,1-138,8) olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0,11).



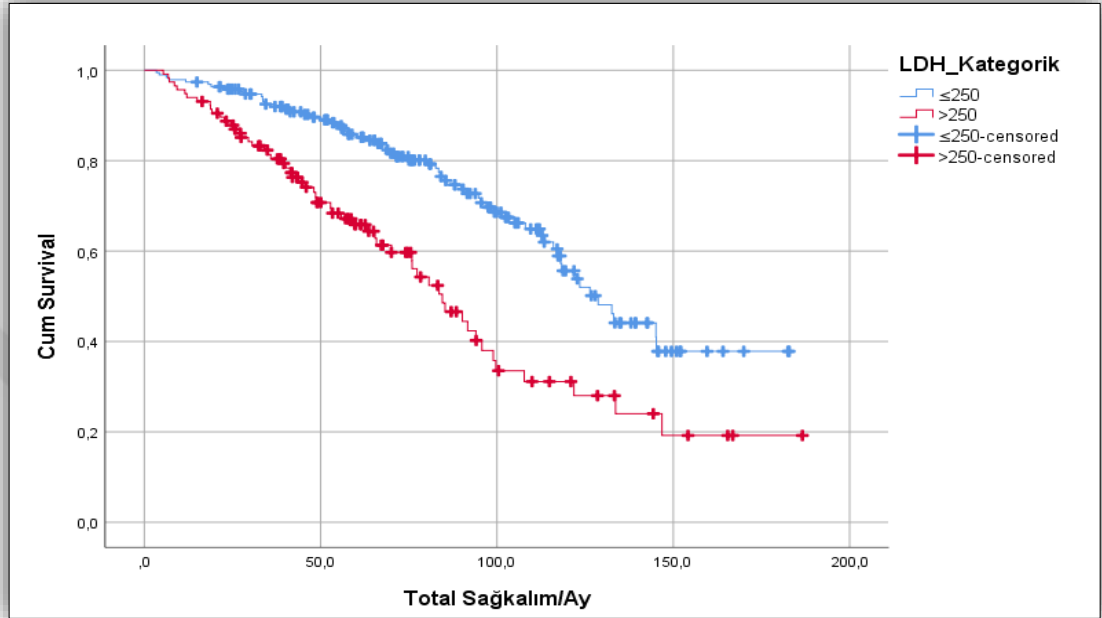
Şekil 9. Total sağkalım ve cinsiyet

Total sağkalım ve yaş durumları incelendiğinde 65 yaş ve altı hastaların total sağkalım ortalama değeri 133 ay (%95CI=111,5-154,5), 65 yaş üstü hastaların total sağkalım ortalama değeri 90,4 ay (%95CI=79,8-101) olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0,001$).



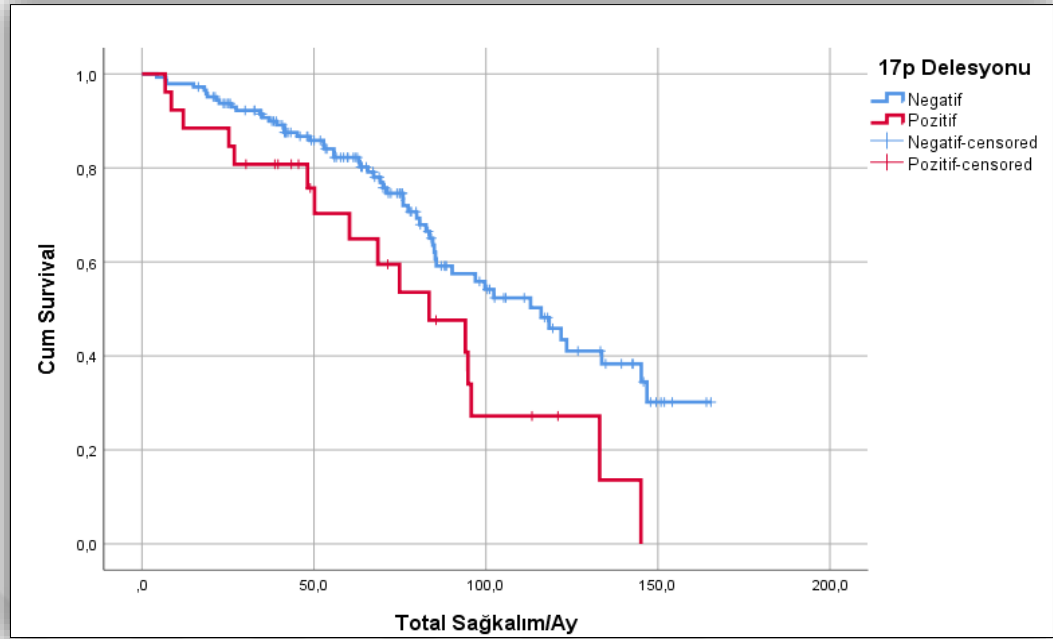
Şekil 10. Total sağkalım ve yaş

LDH seviyesi ve total sağkalım incelendiğinde LDH değeri ≤ 250 IU/L olan hastaların total sağkalım ortanca değeri 128,7 ay (%95CI=114,5-142,8), LDH değeri >250 olan hastaların ise total sağkalım ortanca değeri 84,5 ay (%95CI=70,2-98,7) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0,001$).



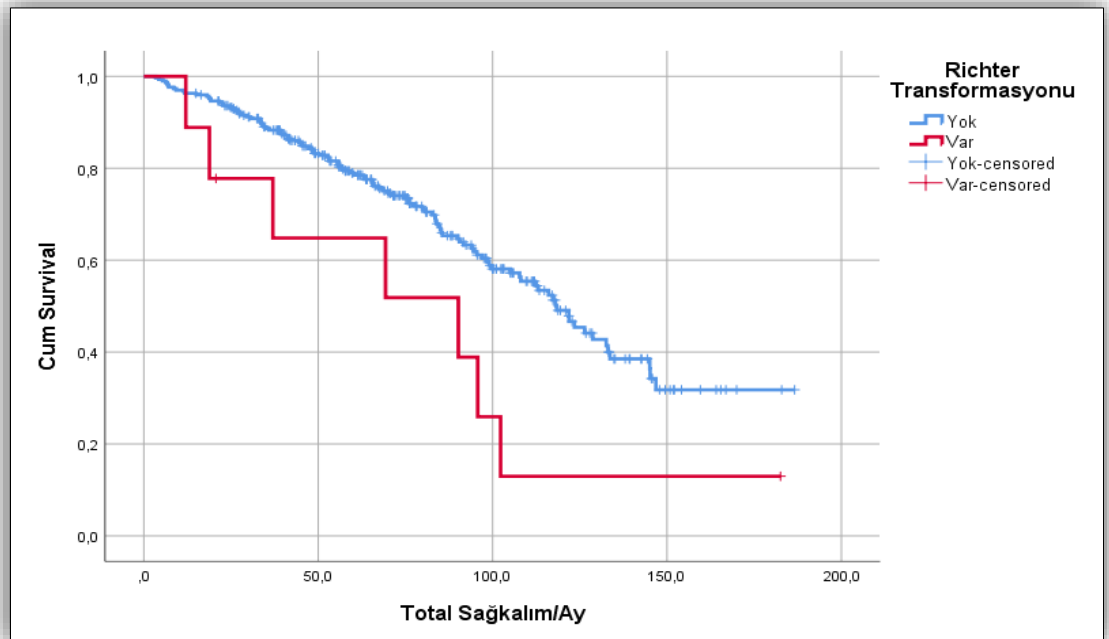
Şekil 11. Total sağkalım ve LDH seviyesi

Total sağkalım ile 17p delesyonu ilişkisi incelendiğinde 17p delesyonu pozitif olan hastaların total sağkalım ortanca değeri 83,4 ay (%95CI=52,9-114) 17p delesyonu negatif olanların ise 116 ay (%95CI=92,6-139,4) olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı fark saptandı($p=0,015$).



Şekil 12. 17p delesyonu ve total sağkalım ilişkisi

Richter transformasyonu olan hastaların total sağkalım ortanca değeri 90,1 ay (%95CI=20,5-159,4) iken Richter transformasyonu olmayan hastaların total sağkalım ortanca değeri 118,3 ay (%95CI=105,1-131,5) olduğu görüldü. İki hasta grubu arasında anlamlı fark saptandı($p=0,037$).



Şekil 13. Richter transformasyonu ile total sağkalım

Çeşitli risk faktörleri ve total sağkalım ilişkisi tablo 33’te gösterilmiştir.

Tablo 33. Risk faktörleri ve total sağkalım

Parametre		Ortanca OS	P değeri
Cinsiyet	Erkek	107,7 ay	P=0,11
	Kadın	123,4 ay	
Yaş	≤ 65	133 ay	P<0,001*
	> 65	90,4 ay	
LDH	≤ 250 IU/L	128,7 ay	P<0,001*
	> 250 IU/L	84,5 ay	
17p delesyonu	Pozitif	83,4 ay	P=0,015*
	Negatif	116 ay	
OİHA	Var	94,7 ay	P=0,36
	Yok	121,8 ay	
Richter Transformasyonu	Var	90,1 ay	P=0,037*
	Yok	118,3 ay	
Sekonder immün yetmezlik	Var	116 ay	P=0,47
	Yok	117,2 ay	

5. TARTIŞMA

KLL ileri yaş popülasyonda görülen klinik olarak geniş bir spektruma sahip lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastaların bir kısmı tedavisiz izlenip sağkalımı normal popülasyon ile benzerlik göstermektedir. Bir kısmında ise tedavi gereksinimi doğmakta, tedavi ve hastalıkla ilişkili komplikasyonlar önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

Batı'da hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için yeni tedavi stratejileri ve yeni prognostik faktörler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Yeni tedavi protokolleri sayesinde KLL hastaların sağkalımı uzamıştır.

Ülkemizde hasta kayıtları düzenli tutulmadığı ve gerekli geniş veri tabanları olmadığı için hastalık ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışma ile bu alandaki eksikliğin giderilmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızda dahil olan 308 hastanın %61,7'si erkek %38,3'ü kadın olarak bulundu. Erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak saptandı. Hernandez ve arkadaşlarının 1995'te SEER(The Surveillance, Epidemiology and End Results) verileri baz alınarak yayınladığı bir çalışmada erkek/kadın oranı 1.7/1 olarak bulunmuştur(68). 2013'de Hacettepe Üniversitesi'nde takip edilen KLL'li hastaların özelliklerinin incelendiği Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkek kadın oranı 1.6/1 olarak saptanmıştır(69). Bu bilgiler ışığında bizim bulgularımız literatür ile benzer gözlemlendi.

Çalışmamızda yaş ortalaması 62,7 ortalanca yaş ise 63 olarak bulundu. 2011 yılında Smith ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmada ortalanca yaş 71.6 saptanmış(70). Hernandez ve arkadaşlarının 1995'te SEER(The Surveillance, Epidemiology and End Results) verileri baz alınarak yayınladığı çalışmada ise ortalanca yaş 70 olarak bildirilmiş(68). Aslan ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada bizim çalışma ile benzer olarak ortalanca yaş 62 olarak bulunmuş(69). Avrupa ile ülkemiz arasındaki fark ülkemizde genç nüfusun

fazla olması, beklenen yaşam süresinin Avrupa'dan daha kısa olması ve özellikle yaşlı nüfusun sağlık hizmetlerine erişiminin daha kötü olması ile ilişkili olabilir.

Hastaların tanı anında Rai evrelemesine göre dağılımı incelendiğinde hastaların %8,4'ü evre 0, %42,2'si evre I, %30,5'i evre II, %12,5'i evre III, %6,5'i evre IV olarak belirlendi. 1975'te Rai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %17,6'sı evre 0, %23,2'si evre I, %31,2'si evre II, %16,8'i evre III, %11,2'si evre IV olarak belirlenmiş(13). Aslan ve arkadaşlarının 2013'te Hacettepe Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada hastaların %18'si evre 0, %21,6'sı evre I, %27,7'si evre II, 12,7'si evre III, %9'u evre IV olarak belirlenmiş(69). Bizim çalışmamızda evre 0 hastalar daha az iken evre I hastalar daha fazla bulunmuş. Bunun nedeni hastaların evre 0'da genelde semptom göstermemesi ve merkezimizin son yıllara kadar bölgedeki birkaç ildeki tek hematoloji merkezi olması nedeniyle semptomatik (lenfadenopati) döneme gelene kadar hastalar merkezimize başvurmaması olabilir. Çünkü merkezimize başvuran hastaların önemli bir kısmı merkezimizden uzak yerleşimler ikamet ettiğinden asemptomatik olan evre 0'da başvurmamış olabilir. Ayrıca bölgedeki hastaların sosyoekonomik düzeyinin düşük olması ve bazı kırsal kesimlerde rutin tetkiklere ulaşımın kolay olmaması da hastaların evre 0 değil evre I'de daha çok tanı almasını sağlamış olabilir.

Modifiye Rai evresi arttıkça hastaların lenfosit sayısı ve LDH değeri yükselmektedir. Evre ile lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı gözlendi($p<0,001$). Hastalık evresi ve LDH yüksekliği arasında da anlamlı fark gözlendi($p=0,02$). Aslan ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları çalışmada lenfosit sayısı ve LDH seviyesi ile hastalık evresi ilişkisi bizim çalışmamız ile paralellik göstermektedir(69).

Çalışmamızda hastaların takip süresi ortanca değeri 68,1 ay (min-max=3,1-186,6 ay) olup hastalarda Richter transformasyonu gelişme oranı %2,9 olarak saptandı. Al-Sawaf ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada %3 olarak bulunmuş(59). Bizim sonucumuz literatür ile benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda OİHA gelişme oranı %10,1 olarak bulundu. Diehl ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları çalışmada %11 Mauro ve arkadaşlarının 2000'de yaptıkları çalışmada ise %4,3 olarak saptanmış(61,71). Farklı çalışmalarda bu oran

genellikle %4 ile %10 arasında değişmektedir(58). Çalışmalar arasındaki farklılık araştırmaya dahil olan hasta grubunun hastalık evrelerinin dağılımı ve daha önce aldıkları tedaviler ile ilişkili olabilir. Çünkü hastalığın evresi arttıkça veya hasta daha önce pürin analogu içeren bir tedavi almış ise OİHA gelişme riski artmaktadır(58).

Hastaların %1,9'unda İTP geliştiği gözlemlendi. Zent ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada %2, Barcellini ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada %1,1, Visco ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları çalışmada ise %5 olarak bulunmuş(33,63,72). Trombositopeninin KLL'de otoimmüniteden bağımsız olarak hastalığa bağlı olarak da gelişebilmesi, İTP için spesifik antikor testi olmaması ve trombositopeni etyolojisi çok geniş olması nedeniyle İTP tanısını diğer trombositopeni etyolojilerinden net ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızda hastaların 17p delesyonu mutasyonu %15,3 olarak saptandı. Hallek ve arkadaşlarının 2010 da tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmada %10 olarak bulunmuş(73). Stilgenbauer ve arkadaşlarının 2009'da fludarabin içeren kemoterapi rejimi almış ve tedavi refrakter olan hastalar ile yaptıkları çalışmada ise 17p delesyonu %30 olarak görülmüş(74). Sellner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi almamış hastalarda 17p delesyonu %3-8 arasında olabilirken, ileri evre ve tedavi refrakter hastalarda bu oran %30-35'lere kadar yükselmektedir(75). Bizim çalışmamızda hastaların 17p delesyonu genetik mutasyonu çalışılması hastalığın seyri sırasında farklı zamanlarda olduğundan bizim sonucumuz %15,3 olarak izlendi. Bu açıdan literatür ile benzerlik göstermektedir.

Tedavisiz sağkalım süresi cinsiyet ile anlamlı farklılık göstermedi. Aslan ve arkadaşlarının yanısıra Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da cinsiyet ile tedavisiz sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmadı(69,76).

Tedavisiz sağkalım süresi ortalama değeri 21,2 ay (%95CI=16,9-25,4) olarak hesaplanmıştır. Rai evresi arttıkça tedavisiz sağkalım süresinin kısaldığı gözlemlendi($p<0,001$). Rai ve arkadaşlarının 1975'te yaptıkları çalışmada da tedavisiz sağkalım süresi hastalık evresi arttıkça, azalmaktadır(13). Bizim çalışmamızda genel olarak tedavisiz sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu gözlemlendi. Yeni gelişen tedavi seçenekleri ve yeni belirlenen risk faktörlerine göre daha erken tedaviye başlanması

bunun nedeni olabilir. Shanafelt ve arkadaşlarının 2014'te 2487 hasta ile yaptığı çalışmada modifiye Rai evresine göre hesaplanan tedavisiz sağkalım süreleri çalışmamızla benzerdir(77).

LDH seviyesi 250 IU/L normal sınır olmak üzere hastalar 2 gruba ayrıldı. LDH seviyesi yüksek olan hasta grubunun tedavisiz sağkalım süresi daha kısa hesaplandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,03$). Autore ve arkadaşlarının 2019'da 487 hasta yaptığı çalışmada da LDH değeri yüksek olan hastaların daha kısa tedavisiz sağkalıma sahip olduğu görüldü(78). Ayrıca Aslan ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer olarak LDH değeri yüksek olan hastaların tedavisiz sağkalım süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir(69).

17p delesyonu ve tedavisiz sağkalım ilişkisi incelendiğinde 17p delesyonu bulunan hastaların daha kısa tedavisiz sağkalıma ulaştığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi($p=0,03$). Van de Neste ve arkadaşlarının 2007'de, Döhner ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmaya benzer olarak 17 delesyonu olan hastalar daha kısa tedavisiz sağkalıma sahip olarak gözlemlendi(40,79).

Hastaların tanı tarihinden ölüm tarihine veya son kontrol tarihine kadar geçen süre total sağkalım olarak değerlendirildi. Hastaların total sağkalım süresi ortalama değeri 117,2 ay (%95CI=104,-129,9) olarak hesaplandı. Cinsiyet ile total sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı. Aslan ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer olarak total sağkalım ile cinsiyet arasında anlamlılık saptanmadı(69).

Total sağkalım ile yaş ilişkisi incelendiğinde ileri yaş hastalarda total sağkalımın daha kısa olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Aslan ve arkadaşlarının 2013'te, Lee ve arkadaşlarının 1987'de, Molica ve arkadaşlarının 1987'de yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamız ile benzer olarak yaş, total sağkalım için kötü prognoz olarak saptanmıştır(52,69,80).

Hastaların Rai evresi arttıkça total sağkalımın kısaldığı görüldü. Rai evresi ile total sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,001$). Rai ve arkadaşlarının 1975'te yaptıkları çalışmada hastalık evresi arttıkça total sağkalımın azaldığı saptandı(13). Fakat bizim çalışmamızda genel olarak total sağkalım süreleri

daha uzun bulundu. Bunun nedeni yeni gelişen tedavi seçenekleri ve hastalık hakkında biriken bilgi birikimi olabileceği düşünülebilir. Örneğin Shanafelt ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları çalışmada da total sağkalım süresinin evre arttıkça kısaldığı görüldü ve genel olarak sağkalım süreleri 1975'teki Rai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha uzun olarak hesaplanmış. (77). Bu da zamanla yeni gelişen tedavi seçenekleri ve hastalık hakkında yapılan yoğun çalışmaların etkisi ile olduğu düşüncesini kuvvetlendirmektedir.(81).

Total sağkalım ile LDH ilişkisi incelendiğinde LDH seviyesi yüksek olan (>250 IU/L) olan hastaların daha kısa total sağkalıma ulaştığı gözlemlendi($p<0,001$). Lee ve arkadaşlarının 1987'de, Aslan ve arkadaşlarının 2013'te, Autore ve arkadaşlarının 2019'da yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamız ile benzer olarak LDH seviyesi yüksek olan hastaların total sağkalımlarının daha kısa olduğu gözlemlenmiştir(69,78,80).

Richter transformasyonu saptanan hastalarda total sağkalımın daha kısa olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,037$). Al-Sawaf ve arkadaşlarının 2021 yılında 2975 hasta ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamız ile benzer olarak Richter transformasyonu gelişen hastaların total sağkalım süresi daha kısa saptandı.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 308 hastanın 170 'inde 17p delesyonu çalışılmış olup %15,3 hastada pozitif olarak belirlendi. 17p delesyonu pozitif olan hastaların tedavisiz sağkalım ve total sağkalımlarının anlamlı olarak kısaldığı görüldü. Bu da 17p delesyonunun kötü prognoz göstergesi olduğunu doğrulamaktadır.

Hastaların evrelere göre sağkalımları incelendiğinde hastaların Rai veya Binet evresi arttıkça tedavisiz sağkalım ve total sağkalımlarının anlamlı olarak kısaldığı görüldü. Yeni gelişmeler ile genetik mutasyon ve moleküler özellikler prognostik faktör olarak değerlendirilse de geleneksel evreleme sistemleri de değerlerini korumaya devam etmektedir.

Hastaların takipleri süresince (ortanca takip süresi 68,1 ay) %64,6'nın tedavi aldığı, %35,4'ünün tedavi almadığı gözlemlendi. Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde verilen tedavilerin %30,8'inin klorambusil, %28,2'sinin R-FC/FC, %28,2'sinin R-Bendamustin, %10,4'ünün R-CVP/CVP, %5,2'sinin R-CHOP/CHOP, %11,4'ünün ibrutinib, %2,3'ünün venetoklaks, %1,9'unun R-Klorambusil olarak dağıldığı gözlemlendi. Hastaların kaç basamak tedavi aldıklarına bakıldığında hastaların %30,5'i bir basamak, %20,8'i iki basamak, %7,1'i üç basamak, %5,5'i 4 basamak %0,6'sı 5 basamak tedavi aldığı belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği, Kronik Lenfositik Lösemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2012.
2. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic Lymphocytic Leukaemia. The Lancet. 2018 Apr;391(10129):1524–37.
3. Pines A, Ben-Bassat I, Modan M, Blumstein T, Ramot B. Survival and Prognostic Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia. Eur J Haematol. 2009 Apr 24;38(2):123–30.
4. Collaborative Group. Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Meta-Analysis of the Randomized Trials. J Natl Cancer Inst. 1999 May 19;91(10):861–8.
5. Ciril R, Emilio M. Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):6.
6. Rai KR, Stilgenbauer S, Aster JC. Clinical Features and Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Uptodate. 2021;33.
7. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic Lymphocytic Leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Aug;104:169–82.
8. Slager SL, Caporaso NE, de Sanjose S, Goldin LR. Genetic Susceptibility to Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Hematol. 2013 Oct;50(4):296–302.
9. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: The Interlymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. JNCI Monogr. 2014 Aug 1;2014(48):41–51.
10. Boggs DR, Chen SC, Zhang Z-N, Zhang A. Chronic Lymphocytic Leukemia in China. Am J Hematol. 1987 Jul;25(3):349–54.
11. Pang JWY, Cook LS, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of Leukemia in Asian Migrants to the United States and Their Descendants. 2002;13(9):791–5.
12. Binet JL, Auquier A, Colona P, Oberling F, Thomas M, Lesty C, et al. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. Cancer. 1981;48(1):198–206.
13. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 1975 Aug 1;46(2):219–34.
14. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous Findings in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Br J Dermatol. 2004 Jun;150(6):1129–35.

15. Hanse MCJ, Veer MB, Lom K, Bent MJ. Incidence of Central Nervous System Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia and Outcome to Treatment. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):828–30.
16. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, et al. Prevalence and Characteristics of Central Nervous System Involvement by Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica*. 2016 Apr;101(4):458–65.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwcll Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
18. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia: Natural History, Clinical Correlates and Outcomes. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2883–91.
19. Tsai H-T, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmman JA, Dispenzieri A, Hayes RB, et al. Evidence of Serum Immunoglobulin Abnormalities up to 9.8 Years Before Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Prospective Study. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4928–32.
20. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-Term Follow-up of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (cll) Receiving Fludarabine Regimens as Initial Therapy. *Blood*. 1998 Aug 15;92(4):1165–71.
21. Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Geyer SM, LaPlant BR, Call TG, et al. Using Smudge Cells on Routine Blood Smears to Predict Clinical Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Universally Available Prognostic Test. *Mayo Clin Proc*. 2007 Apr;82(4):449–53.
22. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Böttcher S, Ghia P, Zehnder JL, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007 May;21(5):956–64.
23. Rawstron AC, Kreuzer K-A, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):121–8.
24. Weltgesundheitsorganisation. Who Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p. (World Health Organization classification of tumours).
25. Lipshutz MD, Mir Rab, Rai KR. Bone Marrow Biopsy and Clinical Staging in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 1980;46(6):1422–7.
26. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez J, Ayats R, Vallespi T, Parody R, et al. Bone Marrow Histologic Pattern--the Best Single Prognostic Parameter in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Survival Analysis of 329 Cases. *Blood*. 1984 Sep 1;64(3):642–8.

27. Lennert K. Malignant Lymphomas Other than Hodgkin's Disease: Histology · Cytology · Ultrastructure · Immunology [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1978 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-81092-3>
28. Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, et al. Small Lymphocytic Lymphoma: A Clinicopathologic Analysis of 268 Cases. *Blood*. 1989;73(2):579–87.
29. Rai KR, Stilgenbauer S. Staging and Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Uptodate*. 2021;24.
30. Gale RP, Rai KR. New insights into a chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1987 Sep;1(9):677–9.
31. Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, et al. A Clinical Staging System for Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Significance. *Cancer*. 1977 Aug;40(2):855–64.
32. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune Cytopenia in Chronic Lymphocytic Leukemia: Prevalence, Clinical Associations, and Prognostic Significance. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4771–6.
33. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, et al. The Prognostic Significance of Cytopenia in Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141(5):615–21.
34. Keating MJ, Scouros M, Murphy S, Kantarjian H, Hester J, McCredie KB, et al. Multiple Agent Chemotherapy (poach) in Previously Treated and Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*. 1988 Mar;2(3):157–64.
35. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a Comprehensive Prognostic Index for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2014 Jul 3;124(1):49–62.
36. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, Johnson P, Cook M, Lakhani A, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;116(2):341–5.
37. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3968–71.
38. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, et al. Prognostic and Predictive Impact of Genetic Markers in Patients with CLL Treated with Obinutuzumab and Venetoclax. *Blood*. 2020 Jun 25;135(26):2402–12.
39. Guièze R, Robbe P, Clifford R, de Guibert S, Pereira B, Timbs A, et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2015 Oct 29;126(18):2110–7.
40. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910–6.

41. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, et al. Tp53 Mutation Profile in Chronic Lymphocytic Leukemia: Evidence for a Disease Specific Profile from a Comprehensive Analysis of 268 Mutations. *Leukemia*. 2010 Dec;24(12):2072–9.
42. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression as Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840–7.
43. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig VH Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848–54.
44. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Treatment Achieves Long-Term Disease-Free Survival in Ighv-Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303–9.
45. Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte Doubling Time in Chronic Lymphocytic Leukaemia: Analysis of Its Prognostic Significance. *Br J Haematol*. 1986 Mar;62(3):567–75.
46. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, Williams KE, Weng D, Patterson K, et al. Validation of Zap-70 Methylation and Its Relative Significance in Predicting Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2014 Jul 3;124(1):42–8.
47. Chen L, Widhopf G, Huynh L, Rassenti L, Rai KR, Weiss A, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4609–14.
48. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1923–30.
49. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 Expression as a Surrogate for Immunoglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2003 May;348(18):1764–75.
50. Dürig J, Nüchel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, et al. ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2426–34.
51. The International CLL-IPI working group. An International Prognostic Index for Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (cll-Ipi): A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779–90.
52. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1987 Dec 1;60(11):2712–6.
53. Baumann T, Moia R, Gaidano G, Delgado J, Condoluci A, Villamor N, et al. Lymphocyte Doubling Time in Chronic Lymphocytic Leukemia Modern Era: A Real-Life Study in 848 Unselected Patients. *Leukemia*. 2021 Feb 4;

54. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do K-A, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jun 1;109(11):4679–85.
55. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do K-A, et al. Characteristics Associated With Important Clinical End Points in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia at Initial Treatment. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1637–43.
56. Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated Mutational and Cytogenetic Analysis Identifies New Prognostic Subgroups in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1403–12.
57. García-Marco JA, Price CM, Ellis J, Morey M, Matutes E, Lens D, et al. Correlation of trisomy 12 with proliferating cells by combined immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1996 Nov;10(11):1705–11.
58. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. *Uptodate*. 2021;19.
59. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, v Tresckow J, et al. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)—a Pooled Analysis of German CLL Study Group (gcllsg) Front Line Treatment Trials. *Leukemia*. 2021 Jan;35(1):169–76.
60. Brown JR. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Uptodate*. 2021;27.
61. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical, Therapeutic, and Prognostic Features. *Blood*. 2000 May 1;95(9):2786–92.
62. Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and Frequency of Autoimmune Derangements in Lymphoproliferative Disorders: Analysis of 637 Cases and Comparison with Myeloproliferative Diseases. *Br J Haematol*. 1987 Oct;67(2):235–9.
63. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of Immune Thrombocytopenia on the Clinical Course of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1110–6.
64. Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 4048 p.
65. Acalabrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Nov 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acalabrutinib-drug-information?search=Bruton%20tyrosine%20kinase%20inhibitors&selectedTitle=1~74&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result#F50756607
66. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or Without Obinutuzumab Versus Chlorambucil and Obinutuzumab for Treatment-

- Naive Chronic Lymphocytic Leukaemia (elevate-Tn): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10232):1278–91.
67. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23–33.
68. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):381–94.
69. Aslan NA, Sayinalp N. Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Prognostik Özellikleri Ve Tedaviye Yanıtlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. [Ankara]: Hacettepe Üniversitesi; 2013.
70. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of Haematological Malignancy by Sub-Type: A Report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011 Nov;105(11):1684–92.
71. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998 Feb 1;25(1):80–97.
72. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, Mauro FR, Ambrosetti A, Calori R, et al. Relationship Between Autoimmune Phenomena and Disease Stage and Therapy in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica*. 2006;91(12):1689–92.
73. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, et al. Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*. 2010 Oct;376(9747):1164–74.
74. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Bühler A, Schlenk RF, Groner S, et al. Subcutaneous Alemtuzumab in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Results and Prognostic Marker Analyses from the CLL2h Study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3994–4001.
75. Sellner L, Denzinger S, Dietrich S, Glimm H, Merkel O, Dreger P, et al. What Do We Do with Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion? *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Mar;8(1):81–90.
76. Demir V, Kahraman S, Katgi A, Dem F, Ündar B, Özcan MA. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2012;26(1):9–19.
77. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4777–87.
78. Autore, Strati, Innocenti, Corrente, Trentin, Cortelezzi, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naive Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers*. 2019 Jun 26;11(7):896.

79. Van Den Neste E, Robin V, Francart J, Hagemeijer A, Stul M, Vandenberghe P, et al. Chromosomal Translocations Independently Predict Treatment Failure, Treatment-Free Survival and Overall Survival in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated with Cladribine. *Leukemia*. 2007 Aug;21(8):1715–22.
80. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Regression Analysis of 325 Untreated Patients. *Blood*. 1987 Mar;69(3):929–36.
81. Rai KR, Jain P. Chronic Lymphocytic Leukemia (cll)-Then and Now: Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):330–40.



ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimimi Nusaybin Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Malatya Fen Lisesinde 2010 yılında tamamladım. 2010-2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. Zorunlu hizmetimi yaklaşık 1,5 yıl kadar Diyarbakır Yenişehir Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen hekim olarak tamamladım. Mart 2018’den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

