



T.C

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NON-HODGKIN LENFOMALI HASTALARDA  
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ( 3 AY) CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>,  
CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub> ve AKUT FAZ REAKTANLARI (C-Reaktif  
Protein, Ferritin, Prokalsitonin), IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, TNF<sub>α</sub>  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. H.İbrahim PETEKKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr.Melek Köksal ERKİŞİ**

**ADANA-2008**

## TEŞEKKÜR

İyi birer hekim olmamız için çaba gösteren tüm hocalarıma, bu tez çalışmasını yöneten hoca-asistan ilişkisinden daha yakın bir ilişki hissettiğim Prof. Dr. Melek Köksal ERKİŞİ'ye; Dahiliye uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hikmet AKKIZ olmak üzere, tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmalarımnda katkısı olan tüm Onkoloji Polikliniği çalışanlarına; iyi bir işbirliği içerisinde sıcak bir ortamda çalışma fırsatı bulduğum tüm çalışma arkadaşlarıma ve her konuda desteklerini esirgemeyen başta kardeşim Emine Petekkaya ve aileme; Biyoistatistik öğretim görevlisi Sayın Uz.Dr. Yaşar Sertdemir'e teşekkür ederim.

Dr. H.İbrahim PETEKKAYA  
ADANA-2008

# İÇİNDEKİLER

|                                                      | Sayfa No |
|------------------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR.....                                        | I        |
| İÇİNDEKİLER .....                                    | II       |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                   | III      |
| TABLO LİSTESİ.....                                   | IV       |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                            | V        |
| ÖZET .....                                           | VI       |
| ABSTRACT.....                                        | VII      |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....                                | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                               | 3        |
| 2.1.Non-Hodgkin Lenfoma.....                         | 3        |
| 2.1.1. Sınıflandırma .....                           | 4        |
| 2.1.2. Semptom ve Bulgular .....                     | 7        |
| 2.1.3. Evreleme .....                                | 8        |
| 2.1.4. Prognoz.....                                  | 9        |
| 2.1.5. Tanı ve Tedavi .....                          | 11       |
| 2.2. Proinlamatuvar Sitokinler .....                 | 13       |
| 2.2.1. TNF.....                                      | 13       |
| 2.2.2. İnterlökin 1ve 6.....                         | 14       |
| 2.2.2.1. IL <sub>1</sub> .....                       | 15       |
| 2.2.2.2. IL <sub>6</sub> .....                       | 15       |
| 2.2.3. CRP.....                                      | 16       |
| 2.2.4. Ferritin.....                                 | 18       |
| 2.3.Hücre Yüzey Antijenlerinin Tanıda Kullanımı..... | 19       |
| 2.3.1.Kronik Lenfositik Lösemi. ....                 | 19       |
| 2.3.2.Non-Hodgkin Lenfoma.....                       | 19       |
| 2.3.3.Foliküler Lenfoma.....                         | 19       |
| 2.3.4.Prolenfositik Lösemi.....                      | 19       |
| 2.3.5.Tüylü Hücreli Lösemi.....                      | 20       |
| 2.3.6.Mantle Hücreli Lenfoma .....                   | 20       |
| 2.3.7.Marjinal Zone Lenfoma.....                     | 20       |
| 2.4.Akım Sitometri.....                              | 21       |
| 2.4.1. Kullanım Alanları.....                        | 22       |
| 2.4.2.İmmün Fenotipleme.....                         | 23       |
| 2.5.CD <sub>20</sub> Yapısı ve Özellikleri.....      | 25       |
| 2.6. CD <sub>56</sub> .....                          | 25       |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                              | 27       |
| 3.1. Hasta Seçimi.....                               | 27       |
| 3.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı .....        | 29       |
| 3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....            | 29       |
| 3.4. Yöntem.....                                     | 29       |
| 3.5. İstatistiksel Analiz.....                       | 30       |
| 4. BULGULAR.....                                     | 31       |
| 5. TARTIŞMA .....                                    | 53       |
| 6. SONUÇLAR .....                                    | 63       |
| KAYNAKLAR.....                                       | 65       |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                        | 71       |

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sekil No:

### Sayfa No:

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil-1: Hastaların tanılarına göre dağılımı.....                                                    | 31 |
| Şekil -2.Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki WBC değerleri                   | 37 |
| Şekil -3 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki CD <sub>4</sub> değerleri...    | 38 |
| Şekil -4 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki CD <sub>20</sub> değerleri ..   | 39 |
| Şekil -5. Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki CD <sub>56</sub> değerleri..   | 41 |
| Şekil -6 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki Prokalsitonin<br>değerleri..... | 42 |
| Şekil -7 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki TNF <sub>α</sub> değerleri      | 43 |
| Şekil 8 Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap CD <sub>8</sub> değerleri.....                     | 45 |
| Şekil 9. Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap CD <sub>20</sub> değerleri.....                   | 47 |
| Şekil 10. Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap CD <sub>56</sub> değerleri.....                  | 48 |
| Şekil-11: Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap ferritin değerleri.....                          | 49 |
| Şekil 12. Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap TNF <sub>α</sub> değerleri.....                  | 50 |
| Şekil-13:Yeni tanı ve nüks grubunda yaşam süresi.....                                                | 51 |
| Şekil14.Yaşam olasılıklarının IPI skoruna göre karşılaştırılması.....                                | 52 |

## TABLO LİSTESİ

| <u>Tablo</u>                                                                                            | <u>Sayfa No</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Tablo 1: Non-Hodgkin lenfomada WHO/REAL Sınıflandırılması.....                                          | 5               |
| Tablo 2: Non-Hodgkin lenfomada Working Formulation.....                                                 | 6               |
| Tablo 3: NHL sınıflamasına göre hasta özellikleri.....                                                  | 6               |
| Tablo 4: NHL’da Kemik İliği Tutulum Oranları.....                                                       | 8               |
| Tablo 5. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi.....                                            | 9               |
| Tablo 6. Intermediate ve High Grade Lenfomalarda International Prognostic Index (IPI)                   | 10              |
| Tablo 7. IPI Skoruna Göre Remisyon ve Sağkalım Oranı.....                                               | 10              |
| Tablo 8: NHL’li hastanın değerlendirilmesi.....                                                         | 12              |
| Tablo 9. Bazı B Lenfoproliferatif Hastalıklar ve İçerdikleri Antijenler.....                            | 20              |
| Tablo 10. ASM nin tanıya katkıda bulunduğu hematolojik hastalıklar.....                                 | 24              |
| Tablo 11.ASM`nin tanı koydurduğu veya ayırıcı tanıda kullanıldığı durumlar.....                         | 24              |
| Tablo 12. Sık Kullanılan monoklonal antikorlar ve eksprese edildikleri hücreler.....                    | 26              |
| Tablo 13. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması.....               | 33              |
| Tablo 13. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması<br>(devamı).....   | 34              |
| Tablo 14. Ekstranodal tutulumun gruplara göre karşılaştırılması.....                                    | 35              |
| Tablo 15. Hastaların Tanı Sırasındaki Özellikleri.....                                                  | 36              |
| Tablo 16. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki CD <sub>20</sub> parametrelerin karşılaştırılması   | 40              |
| Tablo 17. Yeni tanı,nüks,kontrol grubu arasındaki CD <sub>56</sub> parametrelerin karşılaştırılması     | 41              |
| Tablo 18. IPI skorunun evre ile ilişkisi.....                                                           | 44              |
| Tablo 19 IPI skorunun tedaviye yanıtla ilişkisi.....                                                    | 44              |
| Tablo 20.Yeni tanı ile gelen grubun Laboratuar bulguları ile Tedaviye yanıtın<br>değerlendirilmesi..... | 46              |
| Tablo-21:CD <sub>56</sub> `nın tedaviye yanıt alan yeni tanı hasta grubunda değerlendirilmesi.....      | 48              |

## KISALTMA LİSTESİ

|             |                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| NHL         | : Non-Hodgkin Lenfoma                               |
| AIDS        | : Acquired Immune Deficiency Syndrom                |
| CD          | : Cluster of Differantiation                        |
| CRu         | : Complate Remission unconfirmed                    |
| FCL         | : Foliküler Lenfoma                                 |
| MZL         | : Marjinal Zone Lenfoma                             |
| ASM         | : Akım Sitometri                                    |
| NK          | : Natural Killer Hücreler                           |
| ESR         | : Eritrosit Sedimantasyon Hızı                      |
| $\beta_2$ M | : $\beta_2$ mikroglobulin                           |
| CRP         | : C reaktif protein                                 |
| BT          | : Bilgisayarlı Tomografi                            |
| ECOG        | : Eastern Cooperitive Oncology Group                |
| HL          | : Hodgkin Lenfoma                                   |
| IPI         | : International Prognostic Index                    |
| LDH         | : Laktat Dehidrogenaz                               |
| REAL        | : Revised European American Lymphoma Classification |
| RT          | : Radyoterapi                                       |
| WHO         | : World Health Organisation                         |

## ÖZET

### **Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası ( 3 ay) CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub> ve Akut Faz Reaktantları (C-Reaktif Protein, Ferritin, Prokalsitonin) IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, TNF $\alpha$ Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Bu çalışmada Çukurova Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı Polikliğine Mart 2006-Mart 2008 tarihleri içerisinde başvurarak Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konmuş 99 hasta alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı; yeni tanı, nüks eden ve kontrol grup. Bu hastalarda uluslararası Prognostik indeksin (IPI) ve olası diğer faktörlerin, Akut Faz reaktantlarının, hücre yüzey reseptörlerinin tedaviye yanıtı üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmadaki yeni tanı alan 78 kişinin yaş ortalaması 56.1±17.4, nüks ile gelen 21 kişinin yaş ortalaması 46.6±12.8 idi. Yeni tanı ile gelen 78 hastanın 37'si (% 47.4'ü), nüks ile gelen 21 kişinin 6'sı (% 28.6'sı), kontrol grubu ile gelen 36 kişinin 19'u ( % 52.8 ) bayandı. İki yıl içinde yapılan bu çalışmada, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub>, Facs Calibur-Roche cihazıyla Flovsiometri yöntemiyle ölçüldü. TNF $\alpha$ (pg/ml) ve IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> IMB cihazı ile Mikroeliza yöntemi ile ölçüldü

Çalışmamızda IPI skoru arttıkça tedaviye yanıtın azaldığı (p=0.01). IPI skoru I olanların 40(%100), II olanların 23(% 74.2), III olanların 4 (% 18.2), IV olanların 0'ı ECOG performans iyi olanlardı. IPI skoru I olanların 0, II olanların 8(% 25.8), III olanların 18(% 81.8), IV olanların 6(% 100)'ı ECOG performans kötü olanlardı. CD<sub>20</sub> yeni tanı ve nüks grubu birlikte incelendiğinde; Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada tedavi öncesi ortalaması 10.84±9.7, median 9.45 (0.1/29.9), tedavi sonrasında ortalama 6.41±8.44, median 2.73(0/32.1), (p=0.037) seviyelerine indi. Yeni tanı hastalarında, KT sonrasında CD<sub>56</sub>, KT öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir (p=0.044). CD<sub>56</sub> tedavi öncesi değerleri, tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0.066). Tedavi sonrasında CD<sub>8</sub> seviyesi tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.046). Yeni tanı alan hastalarda tedavi öncesi ferritin değerleri tedaviye yanıt veren hasta grubunda, tedaviye yanıt vermeyen hasta grubuna göre daha düşük düzeyde gözlenmiştir (p=0.020).

Elde ettiğimiz bu veriler neticesinde, CD<sub>20</sub> düzeyinin KT alan B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma hastalarının yanıt değerlendirmesinde ek bir parametre olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz. CD<sub>8</sub> düzeyide relapsız sağkalımda göz önüne alınmalıdır. Akut Faz reaktantlarından ferritin değerinin düşük olmasının da tedaviye yanıtta etkili olduğunu göstermektedir. Tabi bu sonuçlar tedaviye yanıtı etkilemede tek başına değil de diğer prognostik faktörlerle beraber değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Non-Hodgkin Lenfoma, akut faz reaktantları, hücre yüzey reseptörleri, uluslar arası prognostik indeks

## ABSTRACT

### **The Levels of Serum Acute Phase Reactants (C-Reactive Protein, Ferritin, Procalcitonin), IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, TNF $\alpha$ and CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub> in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma before and after Treatment (3 month)**

The participants of this study were 99 patients who applied to the Unit of Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Cukurova University and who were diagnosed as NHL during March 2006 and March 2008. The patients were divided into three groups; newly diagnosed, relapsed and control. The treatment responses of international Prognostic index and other potential factors, Acute Phase Reactants and the cell surface receptors in these patients were examined. The mean age of the 78 patients who were newly diagnosed was  $56.1 \pm 17.4$  and the patients the mean age of the 21 patients with relapse was  $46.6 \pm 12.8$ . Of the 78 newly diagnosed, 37 (% 47.4), of the 21 relapsed, 6 (% 28.6) and 19 of the 36 in the control group were female. During the study lasted two years, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub> were determined through the Flow cytometry method (the device, FACS Calibur-Roche).

The findings revealed that the higher the score of IPI was, the less the treatment response was. The good ECOG performances in the patients with IPI I = 40 (100 %), IPI II = 23 (% 74.2), IPI III 4 (% 18.2) and IPI IV = 0 respectively, and the poor ones were in the patients with IPI I = 0, II = 8 (% 25.8), III = 18 (% 81.8), IV = 6 (% 100). In the cross comparison of the CD<sub>20</sub> in the newly diagnosed and relapsed groups, it was determined that the mean of Diffuse Large B Cell Lymphoma was  $10.84 \pm 9.7$ , median 9.45 (0.1/29.9) before treatment, whereas it decreased to  $6.41 \pm 8.44$ , median 2.73 (0/32.1), ( $p=0.037$ ) after treatment.

CD<sub>56</sub>, on the other hand, significantly risen in the newly diagnosed patients after chemotherapy as compared to before chemotherapy ( $p=0.044$ ). It was determined that the CD<sub>56</sub> scores before treatment in those who responded treatment were higher than those who did not ( $p=0.066$ ). In addition, the level of CD<sub>8</sub> in the patients who responded to the treatment were higher as compared to those of not responded ( $p=0.046$ ). It was also observed in the newly diagnosed group that the level of ferritin in the patients who responded the treatment was lower than those who did not responded. ( $p=0.020$ ).

The findings suggest the level of CD<sub>20</sub> be used as an additional parameter during the the response period in the patient with B cell NHL and taking chemotherapy. The findings also suggest that the level of CD<sub>8</sub> be considered in the relapse-free-survival. In addition, the low the level of ferritin, one of the Acute Phase reactant, the more effective the treatment is. In conclusion, it is vital that in the response of treatment the above mentioned factors not be merely concerned rather together with the other prognostic ones.

**Key Words:** Non-Hodgkin Lymphoma, Acute Phase Reactants, cell surface receptors, International Prognostic Index.



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır.<sup>1</sup> Kanser her yaşta, bütün organlarda, bütün dokularda gelişebilir. En iyi sonucu almak için tanı amaçlı testler ve tedavi şarttır.<sup>2</sup> Gelişmiş tedavi stratejileri ve teknolojik imkanlara rağmen malign hastalıklar insan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmektedir.<sup>1</sup>

Erken tanı, tümör ve metastazlarının etkin bir şekilde tedavi edilmesinde en önemli faktörlerden biridir. Özellikle paraaortik, serebral, hepatik yayılım gösteren tümörlerde erken tanı koymak hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını izlemek güçtür. Bu sebeple son yıllarda tümörlerle ilgili bazı tümör tanımlayıcıların bulunması için araştırmalar yapılmaktadır<sup>1</sup>

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), lenfoid sistemini oluşturan hücrelerden oluşur.<sup>1</sup> Son zamanlarda lenfoma insidansının ve mortalitesinin arttığı rapor edilmiştir.<sup>3-4</sup>

Akut faz cevabı ateş, lökositoz ve plazmadaki bazı protein düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Kanserli hastalarda kanseri olmayan hastalar karşılaştırıldığı zaman % 10-20 aralığında artmış protein döngüsü olduğu bildirilmektedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve hastanın bu neoplastik transformasyona karşı oluşturduğu immün cevabı yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktantının monitörizasyonu hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar. Karaciğerde IL<sub>6</sub> nın kontrolü altında sentezlenen C-Reaktif Protein (CRP) bir akut faz reaktantıdır. Enflamasyon, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP düzeylerinde artışa yol açar<sup>5</sup>. Otoimmün hastalıklar ve malignitelerdeki CRP artışı uzun süreli olabilir. Artmış serum ferritin konsantrasyonları akut faz reaktantı olabileceği gibi, akut lösemi, Hodgkin Hastalığı ve Gastrointestinal Kanal tümörlerinde de yükselmiştir.<sup>1</sup> Hepatik akut faz yanıtının ve spesifik olmayan primer immünitenin mediyatörleri olan proinflamatuvar sitokinler IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> ve TNF $\alpha$  dır.<sup>5</sup> Bununla birlikte bu laboratuvar bulguları tanı koymak için yeterli değildir.<sup>1</sup>

Performans durumu hastanın genel durumu ile ilgili bir ölçüttür. B semptomları, tümör yükü, eşlik eden hastalıklar ve yaş gibi diğer parametreler ile doğrudan ilişkilidir.

Yapılan tüm çalışmalarda Uluslararası Prognostik Faktör (IPI) skoru güçlü bir prognostik faktör olarak görülmektedir.<sup>6</sup>

Aggresifliğe ve hastalığın yeniden ortaya çıkma riskine göre antikanser tedavisinin bireyselleştirilmesi için tedavi öncesi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi çok önemlidir. 1993 yılında ortaya konduğundan bu yana izleyen çalışmalarda, IPI'nin gerek agresif lenfomalar gerekse düşük dereceli lenfomalarda prognozu belirlemede değerliliği gösterilmiştir.<sup>6</sup>

İmmün sistemin efektör hücrelerinden biri olan Natüral Killer (NK- Doğal Öldürücü), T ve B lenfositler dışında 3. bir grup lenfoid hücre popülasyonudur. Non-Hodgkin Lenfomalarda periferik kanda dolaşan NK hücrelerinde sayısal bir azlık olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>7</sup> Tümör gelişimine engel olmada ilk sırada görev yapan hücreler olarak kabul edilmektedir.<sup>8</sup> NK aktivitesindeki azalma kansere predispozan bir faktör olmaktan çok tedavi görmemiş yada kontrol altına alınamayan hastalarda karşılaşılan bir durum olarak nitelendirilmektedir.<sup>7</sup>

Tüm bilgiler ışığında bu çalışmada amaç ülkemizde sık görülen bir malign hastalık grubu olan Non-Hodking Lenfomada tedavi öncesi ve sonrasında hücre yüzey belirleyicileri (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub>) , akut faz reaktanları (CRP, Ferritin , prokalsitonin), IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, TNF<sub>α</sub> düzeyleri ölçülerek tedavi ile serum seviyeleri arasında fark olup olmadığını , tümör belirleyicisi olarak kullanıp kullanılmayacağını, yaygınlığı ve prognozu ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1 Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), bağışıklık sisteminin, lenf düğümleri kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki lenfoid hücrelerin malign, monoklonal proliferasyonudur.<sup>2</sup> Son yıllarda immünohistokimya ve moleküler genetiğin katkılarıyla hastalığın biyolojisi daha iyi anlaşılmış ve birçok yeni lenfoma tipi tanımlanmıştır<sup>3</sup>.

Lenfoid ana hücrelerden farklılaşan lenfositler, çoğalıp, olgunlaşarak fonksiyonel hücreler haline gelirler. İnsanlarda T lenfositleri timusta, B lenfositleri fetal karaciğer ve kemik iliğinde olgunlaşır. Lenfositler, bu primer lenfoid organlardaki yaşamları sırasında karşılaşacakları antijenik uyarımlara uyum sağlamak için spesifik antijenik reseptörler kazanırlar. Bu moleküllerin bir kısmı hücrenin farklılaşması safhasında oluşur. Bazı moleküller kısa süre için, sadece aktivasyon fazında görülürken, diğerleri farklı hücre kökeni karakterize eder. Lenfositlerin gelişimleri sırasında kazandıkları antijen niteliğinde ve glukoprotein yapısındaki bu moleküllere günümüzde “ Cluster of Differentiation ” (CD) adı verilmektedir. Bugüne kadar monoklonal antikorlarla hücre membranında saptanabilen yaklaşık 78 adet CD tanımlanmıştır. Bunlardan CD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>5</sub>, CD<sub>7</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>25</sub>’in T lenfositler, CD<sub>10</sub>, CD<sub>19</sub> , CD<sub>25</sub> in ise B lenfositler için tanısal olduğu söylenebilir.<sup>9</sup>

Böylece olgunlaşan lenfositler primer lenfoid organlardan kana ve lenf bezleri, dalak, tonsil ve intestinal sistemdeki Payer plakları gibi sekonder organlarda kendileri ile ilgili yerlere geçerler.<sup>10</sup>

Lenfoproliferatif hastalıklardan Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin hastalığından daha sık görülür<sup>2</sup>. Lenfomanın görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Yaşla birlikte insidans artmakla beraber her yaşta görülebilir. Histolojik tipler göz önüne alındığında, yaş gruplarına göre erişkinlerde düşük dereceli foliküler lenfomaların, çocuklarda ise yüksek dereceli diffüz lenfomaların daha sık olduğu görülmektedir<sup>3</sup>. Organ transplantasyonu sonrasında yapılan immünsupresif ilaçlara

bağlı olarak lenfoma riski artmıştır <sup>11</sup>. AIDS'li hastalarda lenfoma gelişme riski normal popülasyona oranla altmış kat fazladır. <sup>12</sup>

Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan Epstein-Barr virüsü (EBV), endemik Burkitt Lenfomalı olguların % 95'inde, endemik olmayanların % 20'sinde tespit edilmiştir. <sup>13,14</sup> Bu lenfoma tipinde 8. kromozomdan 14. kromozoma translokasyon vardır.<sup>1</sup> Erişkin T hücreli lösemi / lenfomaların, HTLV-1 ( İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü ) ile ilişkili olduğu görülmüştür. NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık kromozom anomalileri t (8;14), t (14;18) ' dir <sup>15</sup>.

Lenfoma riskinin romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi ve Sjögren hastalığında arttığı, sistemik lupusta da NHL gelişme riskinin yüksek olduğu ve ayrıca Helicobacter pylori ile de MALT lenfomaları arasında ilişki olduğu görülmüştür. <sup>3</sup>

### **2.1.1. Sınıflandırma**

Non-Hodgkin Lenfomaları, prognoz veya hücre kökeni açısından farklı türlere ayırabilen, tedaviye yön verebilen değişik patolojik sınıflamalar yapılmıştır. İlk defa 1966 yılında Rappaport tarafından modifiye edilen sınıflama çok rağbet görmüş ve son yıllara kadar en çok kullanılan sınıflama olmuştur. 1982 yılında uluslar arası bir çalışma grubu tarafından bütün sınıflamalar gözden geçirilerek klinik, prognoz ve uygulanacak tedavi planı açısından en uygun sınıflamanın nasıl olacağı araştırılmış ve sonuçta Working Formulation (Uluslararası sınıflandırma) adı verilen yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur <sup>1</sup> (Tablo 2). International Working Formulation (IWF) sınıflaması bugün en yaygın kullanılan sınıflamadır. Klinik uygulamaya yönelik bu sınıflamada lenfomalar, klinik seyir ve prognostik özelliklerine göre düşük dereceli (low grade), orta dereceli (intermediate grade), ve yüksek dereceli (high grade) olmak üzere üç gruba ayrılırlar. <sup>3,16</sup>

Hematopatologlar tarafından 1994 yılında yapılan ve yüksek oranda kabul gören Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından REAL (Revised European-American Lenfoma) sınıflamasında lenfomalar, belirli kalıplar içinde ayrılıp listelenmekte B ve T hücre kökenlerine göre sunulmaktadır (Tablo 1).

NHL sınıflamasında sıklık, yaş (yıl), hayatta kalma süresi gibi hasta özellikleri tabloda belirtilmektedir. <sup>17</sup> (Tablo 3)

**Tablo 1: Non-Hodgkin Lenfomada WHO/REAL Sınıflandırılması** <sup>18</sup>

---

## **B-Hücre Neoplazileri**

### **Prekürsör B hücre neoplazileri**

Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

### **Olgun (Periferal) B hücre neoplazileri**

Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma  
B hücreli prolenfositik lösemi  
Lenfoplazmositik lenfoma  
Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma (villuslu lenfositli splenik lenfoma)  
Hairy cell lymphoma  
Diffüz büyük B hücreli lenfoma  
Burkitt'in lenfoma/lösemisi

### **T ve NK (Naturel Killer) hücre neoplazileri**

#### **Prekürsör T hücre neoplazileri**

Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma  
(Prekürsör T akut lenfoblastik lösemi)

#### **Olgun (Periferik) T hücre neoplazileri**

T hücreli prolenfositik lösemi  
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi  
Agresif NK hücreli lösemi  
Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV-1+)  
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma,nazal tip  
Enteropati Tip T hücreli lenfoma  
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma  
Mycosis fungoides/Sezary sendromu  
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma  
Sınıflanamayan periferik T hücreli lenfoma  
Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma  
Primer sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma  
Hepatosplenik gamma/delta T hücreli lenfoma

---

**Tablo 2: Non-Hodgkin Lenfomada Working Formulation (1982) .<sup>18</sup>**

**Düşük Dereceli (Low Grade)**

- Küçük lenfositik, plazmasitoid diferansiyasyonlu veya diferansiyasyonsuz
- Foliküler, küçük çentikli
- Foliküler, mikst küçük çentikli ve büyük hücreli

**Orta dereceli(Intermediate Grade)**

- Foliküler,büyük hücreli
- Diffüz,küçük çentikli
- Diffüz,mikst, küçük ve büyük hücreli
- Diffüz büyük hücreli

**Büyük dereceli (High Grade)**

- Büyük hücreli,immunoblastik
- Lenfoblastik (kıvrımlı veya kıvrımsız)
- Küçük çentiksiz hücreli

**Diğerleri**

- Hairy cell, cutaneous T-cell, histiocytic neoplasia, plasmacytic, vb.

**Tablo 3: NHL sınıflamasına göre hasta özellikleri.<sup>17</sup>**

| Grade                  | Tipi                                                | Sıklık (%) | Median yaş (yıl) | Median sürvi(yıl) |
|------------------------|-----------------------------------------------------|------------|------------------|-------------------|
| <b>Düşük Dereceli</b>  | Küçük Lenfositik KLL tipi plazmasitoid              | 3,6        | 60               | 5                 |
|                        | Foliküler ,küçük çentikli hücreli                   | 22,5       | 54               | 7,2               |
|                        | Foliküler,küçük çentikli ve büyük hücreli mikst tip | 7,7        | 56               | 5,1               |
| <b>Orta Dereceli</b>   | Foliküler büyük hücreli                             | 3,8        | 55               | 3                 |
|                        | Diffüz küçük çentikli hücreli                       | 6,9        | 58               | 3,4               |
|                        | Diffüz,mikst,küçük ve büyük hücreli                 | 6,7        | 58               | 2,7               |
|                        | Diffüz büyük hücreli                                | 19,7       | 57               | 1,5               |
| <b>Yüksek Dereceli</b> | İmmunoblastik                                       | 7,9        | 51               | 1,3               |
|                        | Lenfoblastik                                        | 4,2        | 17               | 2                 |
|                        | Küçük çentiksiz(Burkitt ve Burkitt dışı)            | 5          | 30               | 0,7               |
|                        |                                                     | Toplam:    |                  | 88*               |

\* Kutanöz T-hücreli lenfoma ,erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma ,orta derecede diferansiye lenfositik lenfoma ve malign histiositozisi içermez; bunlar kalan %12 yi oluşturmaktadır.

### 2.1.2. Semptom ve Bulgular

Non-Hodgkin Lenfoma, lenf bezlerin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. Yüzde on olguda lenf bezleri ağrılıdır. Sıklıkla servikal, supraklavikuler, aksiller, ingiunal ve diğer bölge lenf bezleri tutulur. Son altı ay içinde % 10'dan fazla kilo kaybı olması, ateş ve gece terlemesi B semptomları olarak adlandırılır. Mide, bağırsaklar, kemik, cilt, akciğer, tükürük bezleri, meme ve santral sinir sistemi en sık görülen ektranodal yerleşim bölgeleridir. Non-Hodgkin Lenfomalı hastalarda karaciğer ve dalak infiltre olabilir, testiste kitle olabilir. Kemik iliği tutulumu düşük dereceli lenfomlarda daha sık olmak üzere sıklıkla tespit edilir. <sup>19</sup> (Tablo 4). Hastalık kendisini doğrudan ve sadece ekstralatenfatik organlarda ortaya koymuşsa primer ektranodal lenfoma olarak adlandırılır. İmmünoblastik ve diffüz büyük hücreli lenfomlarda ektranodal tutulum sık görülürken, mediastinal tutulum yüksek dereceli lenfoblastik lenfomada daha sık görülür. Vena Cava Süperior Sendromu korkulan toraks komplikasyonlarından birisidir. GİS tutulumuna bağlı olarak; abdominal kitle, karın ağrıları, GİS kanaması, intestinal obstrüksiyon, diyare gibi semptomlar olabilir. Obstrüksiyon veya metabolik komplikasyonlar sonunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Mukozis Fungoides ve ATLL ( Erişkin T – hücre lösemi/lenfoması ) gibi cilt tutulumu yapan lenfomalar dışında da lenfomlara ait cilt tutulumları olabilir ve özellikle baş boyun bölgesinde sık olmak üzere kırmızı-mor nodüller görülebilir <sup>3</sup>.

**Tablo 4: NHL’da Kemik İliği Tutulum Oranları<sup>19</sup>**

| Grade                  | Tipi                                                | Kemik İliği Tutulumu(%) |
|------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Düşük dereceli</b>  | Küçük Lenfositik KLL tipi plazmasitoid              | 71                      |
|                        | Foliküler ,küçük çentikli hücreli                   | 51                      |
|                        | Foliküler,küçük çentikli ve büyük hücreli mikst tip | 30                      |
| <b>Orta Derceli</b>    | Foliküler büyük hücreli                             | 34                      |
|                        | Diffuz küçük çentikli hücreli                       | 32                      |
|                        | Diffuz,mikst,küçük ve büyük hücreli                 | 14                      |
|                        | Diffuz büyük hücreli                                | 10                      |
| <b>Yüksek dereceli</b> | İmmunoblastik                                       | 12                      |
|                        | Lenfoblastik                                        | 50                      |
|                        | Küçük çentiksiz(Burkitt ve Burkitt dışı)            | 14                      |

### 2.1.3.Evreleme

Tedavi yöntemi seçiminde klinik evreleme önemlidir. Hodgkin hastalığında evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir.<sup>20</sup> Evreleme için uzun yıllar Hodgkin hastalığı için 1971 yılında geliştirilen Ann Arbor sistemi kullanılmıştır (Tablo 5). Bu sistem hangi hastaların kemoterapi, hangi hastaların radyoterapi programına alınmaları konusunda yorum yapma olanağı verir. Ann Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınmamıştır. Oysa büyük tümör kitlesi (Bulky) kötü prognoz yönünde önemli bir ölçüttür. Günümüzde bu eksikliği gidermeyi hedefleyen yeni bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Costwolds olarak adlandırılan bu sınıflandırma genelde Ann Arbor sınıflamasına benzer. Ann Arbor` dan farklı olarak tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınır, ayrıca Evre III olguları farklı lenf bezleri tutulumlarına göre alt gruplara ayrılır. Tümör kitlesi toraks çapının 1/ 3’ünden fazla olanlar için X, remisyona giren ancak lenf kalıntıları olduğu için çok emin olunamayan olgulara CRu (complete remission unconfirmed) denir.<sup>3</sup>



**Tablo 5. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi.<sup>21</sup>**

| EVRE | SUBEVRE   | AÇIKLAMA                                                                       |
|------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| I    | I         | Bir lenf nodu bölgesi tutulumu                                                 |
|      | IE        | Tek bir ekstralenfatik lokal bölge tutulumu veya direkt yayılım ile tutulum    |
| II   | II        | Diyaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum      |
|      | IIE       | Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralenfatik bölgenin lokalize tutulumu |
|      | IIS       | Dalak tutulumu                                                                 |
|      | IIES      | Ekstralenfatik ve dalak tutulumu                                               |
| III  | III*(1,2) | Diafragmanın her iki tarafında tutulum                                         |
|      |           | *1:Üst abdomen –renal ven üstü,                                                |
|      |           | 2:Pelvik/paraaortik/mezenterik lenf nodu tutulumu                              |
|      | IIIE      | Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik tutulum                         |
|      | IIIES     | Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik bölge ve dalak tutulumu         |
| IV   | IV        | Yaygın ekstralenfatik/organ tutulum                                            |
| A    |           | Sistematik semptom yok                                                         |
| B    |           | Ateş,gece terlemesi veya kilo kaybı var                                        |
| *X   |           | *10 cm aşan veya mediasteninin 1/3'ünden büyük kitle                           |

\*Costwolds evreleme sistemine göre eklenmiştir

#### 2.1.4. Prognoz

Histopatoloji, hastalığın evresi ve (bazı bildirimlerde) yüzey marker incelemelerinin sonuçları hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtı önemli derecede etkiler. T hücreli lenfomalı hastalarda prognoz genellikle B hücrelilerden daha kötüdür. Son zamanlarda uygulanan yoğun tedavi programlarının bu farkı azaltabileceği umudu vardır <sup>2</sup>. Klinik parametreler ile prognoz ilişkisini göstermek için Uluslararası Prognostik İndeks geliştirilmiştir (Tablo 6). Uluslararası Prognostik İndeks, tedaviyi belirlemede Ann Arbor evreleme sisteminden daha faydalı olmaktadır <sup>4</sup>. Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (500 ve üzeri), ileri klinik evre (evre III veya IV), tanı konulduğu zamanki yaşı 60'tan büyük olması, Beta 2 Mikroglobulin ( $\beta 2M$ ) düzeyin yüksek olması, B semptomlarının bulunması, hastanın performans durumunun düşük olması, ektranodal tutulan bölge sayısının 2 veya daha fazla oluşu, büyük tümör kitlelerinin varlığı (10 cm'den büyük) ve Ki-67 antijen pozitifliği hastalığın kötü prognoz kriterleridir <sup>3,22,23</sup>.

**Tablo 6. Intermediate ve High Grade Lenfomalarda International Prognostic Index (IPI).<sup>21</sup>**

| I. Tüm hastalar                                   |             | Risk Grupları |  |
|---------------------------------------------------|-------------|---------------|--|
|                                                   |             | faktör sayısı |  |
| 1. Yaş (<60 vs > 60 )                             | Düşük       | 0-1           |  |
| 2. Serum LDH düzeyi (<N vs >N)                    | Düşük-orta  | 2             |  |
| 3. Performans Durumu (ECOG; 0-1 vs 2-4)           | Yüksek-orta | 3             |  |
| 4. Evre (I-II vs III-IV)                          | Yüksek      | 4-5           |  |
| 5. Ekstranodal tutulum bölgesi sayısı (0-1 vs >1) |             |               |  |
| II. <60 yaşındaki hastalar                        |             |               |  |
|                                                   | Düşük       | 0             |  |
| 1. Evre ( I-II vs III-IV )                        | Düşük-orta  | 1             |  |
| 2. Serum LDH düzeyi (<N vs >N)                    | Yüksek-orta | 2             |  |
| 3. Performans durumu (ECOG;0-1 vs 2-4)            | Yüksek      | 3             |  |

**Tablo 7. IPI Skoruna Göre Remisyon ve Sağkalım Oranı<sup>21</sup>:**

| Kategori           | Komplet remisyon oranı | 5 yıllık Sağkalım oranı |
|--------------------|------------------------|-------------------------|
| 0-1 Düşük risk     | % 87                   | % 73                    |
| 2 Düşük/Orta risk  | % 67                   | % 50                    |
| 3 Orta/Yüksek risk | % 55                   | % 43                    |
| 4 Yüksek risk      | % 44                   | % 26                    |

Çoğu çalışmada, kemoterapiye en hızlı cevabı veren, lenfoma hastalarında iyi kür hızı varlığı gösterilmiştir, IPI skoruna göre remisyon ve sağkalım oranı kategorilere göre değişmektedir <sup>24</sup> (Tablo 7).

### 2.1.5. Tanı ve Tedavi

Non-Hodgkin Lenfomada, biyopsi dışında tanı koydurucu nitelikte bir laboratuvar bilgisi yoktur.  $\beta$ 2M ve Laktat dehidrogenaz yükselebilir ve prognozun kötü olduğunu gösterir. Lenfoma tanısını doğrulamak için uygun doku biyopsisinin histolojik incelemesi gereklidir ki bu etkilenmiş bir lenf nodunun eksizyonel biyopsisi ile yapılır. Ekstranodal yerleşimli hastalıkta ise tutulmuş bölgede uygun şekilde biyopsi olarak tanı konur. Histolojik tanı konmuş hastalarda evrelemek için, kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. <sup>25</sup>(Tablo 8)

Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, histolojik tip, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapidir <sup>24</sup>. Düşük dereceli lenfomalarda hastalar nadir olarak lokalize hastalıkla başvurduğunda, bölgesel radyoterapi uzun süreli kontrol sağlar. Ancak radyoterapiden 10 yıl sonra dahi nüks görülebilir. Orta dereceli hastaların yaklaşık yarısı lokalize hastalıkla başvurur ki, bu hastalara kombinasyon kemoterapisi ve bölgesel radyoterapi uygulanmalıdır. Bu hastalara CHOP-R ilaç kombinasyonu standarttır. Tam yanıt verenlerin yaklaşık % 70'inde kür sağlanır. Küçük çentikleşmemiş hücreli (Burkitt) lenfomada yoğun dönüşümlü bir rejim olan CODOXM/IVAC'in (Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Metotreksat, Fosfamide, Etoposid, Citarabin ) çocuklar ve erişkinlerde % 90'ın üzerinde bir iyileşme oranı sağladığı bildirilmiştir. Yüksek dereceli lenfoblastik lenfomalı ya da küçük çentikleşmemiş hücreli lenfomalı hastalarda lokalize görünse de meningeal profilaksi ile birlikte yoğun kombinasyon kemoterapisi uygulanması gerekebilir. <sup>25</sup>

**Tablo 8: NHL'li hastanın değerlendirilmesi**

---

Hikaye ve fizik muayene (HIV riski, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, immunosupresif tedavi)

Tam kan sayımı

Kan biyokimyası (elektrolitler, ürik asid, Ca )

Karaciğer fonksiyon testleri (Bilirubin, alkalen fofstafaz, AST, ALT, serum protein elektroforezi)

Laktik dehidrogenaz düzeyi (LDH)

Solubl-interlökin-2-reseptör düzeyleri (SIL-2R) (eğer mümkünse)

$\beta_2$ - mikroglobulin düzeyi

Akciğer filmi (ön ve yan)

Kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi

BOS incelemesi

Kranial, servikal, torakal ve abdominal BT, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Batın USG

İmmünotipik ve sitogenetik araştırmalar

**Hastanın klinik durumuna göre yapılması gerekenler:**

-Kemik tarama

-İntravenöz ürogram

-GİS baryum çalışmaları

-MRI

-Lenfanjio

-Peritoneal, perikardial,plevral sıvının incelenmesi

-Burkitt lenfomada dış muayenesi

---

## 2.2. Proinflamatuvar Sitokinler

Birçok tümörün sitokin ağı inflamatur sitokinlerden, büyüme faktörü ve kemokinlerden zengindir. Fakat spesifik ve güçlü immün cevap için etkili olabilecek sitokinler eksiktir.<sup>26</sup> Tümör hücreleri ve/veya tümör ilişkili lökositler ve trombositlerce üretilen inflamatur sitokinlerin ve kemokinlerin malign progresyona direk olarak katıldıklarına dair deliller vardır. Tümör ve normal doku arasında temel fizyolojik fark olan hipoksi, tümör nekroz faktörü (TNF), IL<sub>1</sub> ve IL<sub>6</sub> ve kemokinler gibi birçok stokin ve kemokini salgılayabilir.<sup>27</sup>

### 2.2.1. Tümör Nekroz Faktörü

TNF enflamasyonun temel aracıdır. Dokuların yıkım ve tamirinde (doku şekillenmesi) etkilidir. Enflamasyon bölgesindeki hastalıklı hücrelerin ölümünün uyarılması sırasında TNF fibroblast büyümesini uyarır. Kan damarlarını tahrip edebilir ama aynı zamanda anjiyogenik faktörleri uyarır.<sup>28</sup> Aynı şekilde malign dokularda bulunan yüksek miktardaki TNF selektif olarak tümör kan damarlarını tahrip eder<sup>81</sup>. Fakat bu sitokin uzun süreli üretildiğinde, endojen tümör destekleyicisi gibi davranabilir, tümör büyümesi ve yayılımı için gerekli doku şekillenmesine ve stromal gelişimine katkıda bulunabilir.

TNF; insan overyan, meme, prostat, mesane ve kolorektal kanser, lenfomalar ve lösemilerde malign ve/veya stromal hücrelerde sıklıkla IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> ve makrofaj koloni stimule edici faktörlerle beraber tesbit edilmektedir.<sup>29</sup> Epitelyomal over kanserinde epitelyal tümör adalarında tümör grade ile uyumlu olarak TNF mRNA bulundu.<sup>29</sup> TNF reseptörü tümör ve stromal hücrelerde bulunur. p75 reseptörü over kanserinde lökosit infiltre olan yerlerde lokalizedydi. Bu da parakrin ve otokrin etkilerini telkin etmektedir. TNF ayrıca over tümörü mikro çevresinde makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunu 4 ve matriks metalloproteaz-9' u düzenleyen bir kemokin olan monosit kemotaktik protein-1'in uyarılmasına katılmaktadır. Meme kanserinde tümör epitelinde anjiyogeneizde anahtar bir enzim olan timidin fosforilazı düzenleyen TNF'nin temel kaynağı, tümörü infiltre eden makrofajlardır.<sup>30</sup> Prostat kanserinde tümör hücrelerinin TNF üretimi androjene cevapsızlıkla orantılıdır. Non-Hodgkin Lenfomada, myelojenik lösemide ve

kronik lenfositik lösemide yüksek miktarlarda dolaşan TNF ve onun çözünür reseptörü, kötü prognozla ilişkilidir.<sup>31</sup>

Hayvan modellerinde TNF'nin pro-kanser etkisine ait deliller vardır.<sup>32,34</sup> TNF ile asitli over kanser xenograftı tedavisinde serbest yüzen tümör hücrelerinin peritona adezyonunu ve solid tümör oluşumunu hızlandırmıştır.<sup>32</sup> TNF'nin fazla yapımı bazı tümör hücresi dizilerine invaziv özellik katmıştır.<sup>33</sup>

TNF geni eksik olan farelerin deri karsinogeneze dirençli oldukları gerçeği TNF'nin malignitelerde gerekliliği hakkındaki esas delilleri oluşturur. TNF normal farelerde, deri tümörünün erken safhalarında gereklidir. Tümör destekleyicilerinin uygulanması sonrası keratinositlerde geçici fakat yaygın ölçüde uyarılmaktadır.<sup>35</sup> Pentoksifilin (enflamatuar sitokin üretimini engeller) deri karsinogenez modellerinde papillom gelişimini engeller ve TNF'nin intraperitoneal uygulanması papillom gelişimini ve tümörün vaskülarizasyonunu hızlandırır.<sup>36</sup>

### 2.2.2. İnterlökin 1 ve 6

Farede metastaz modellerinde IL<sub>1</sub> reseptör antagonistleriyle tedavi (IL<sub>1</sub>'in etkisini durdurur) tümör gelişimini önemli ölçüde azaltır. Buradan anlaşıyor ki; bu sitokinin lokal üretimi metastaz gelişimine yardım etmektedir. Bundan başka, eksik olan IL<sub>1b</sub> farelerde deneysel metastaz, gelişimine dirençlidir.<sup>37</sup>

İnsanda multiple myelomda malign hücreler kemik iliğine yerleşir ve stromal hücreleri enflamatuar sitokin IL<sub>6</sub> ve TNF salgılamaları için uyarır. Bu sitokinler myeloma hücrelerinin büyümelerini ve tedaviye dirençlerini arttırmaları.<sup>38</sup>

### 2.2.2.1. IL<sub>1</sub>

Endojen pirojen veya lenfosit aktivasyon faktörü (**LAF**) ile B lenfosit aktivasyon faktörü (**BAF**) olarak da bilinen IL<sub>1</sub>, en çok makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. İmmünolojik reaksiyonların ve inflamasyonun başlaması için önemli olan IL<sub>1</sub>, 17.5 kD molekül ağırlığında,  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki polipeptid zincirden oluşmaktadır. Makrofajlar dışında endotel hücreleri, fibroblastlar, astrositler, B ve T lenfositleri tarafından da IL<sub>1</sub> yapılmaktadır. IL<sub>1</sub>, en başta T lenfositlerini aktive eder. T lenfositlerden salınan IL<sub>1</sub> ve IL<sub>2</sub> ile makrofajlar tekrar aktive olarak MHC sınıf II moleküllerine bağlanır veya makrofajları uyaran TNF, CSF, INF- $\gamma$  gibi lenfokinlerin salınmasına neden olur. IL<sub>1</sub>, monositler için bir kemotaktik faktördür. Antimikrobial ajan özelliğine sahip olan bu molekül, lokal olarak nötrofil infiltrasyonunda, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol alır. Ayrıca, timosit gelişimini ve timositlerin T lenfositleri üzerindeki etkilerini artırır. IL<sub>1</sub>; TH lenfositlerine etki ederek onların IL<sub>2</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>6</sub>, INF- $\gamma$  ve CSF salgılamasını, B lenfosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlar. İlaveten, NK hücrelerini aktive ederek onların sitosidal aktivitesini, polimorfonükleer fagositlerin kemotaksisini sağlar. IL<sub>1</sub>, MHC sınıf III gen bölgesinden yönetilen TNF ile birlikte inflamasyonda görev almakta, bağ dokusunu, nöroendokrin sistemi etkilemektedir. Hipotalamusta prostaglandin aracılı ateş oluşumunu uyarmaktadır.

IL<sub>1</sub> düşük yoğunlukta, B hücresinde gelişme ve farklılaşma özelliği gösterir. Yüksek yoğunlukta, salgılanırsa kan dolaşımına girer. TNF gibi ateşe ve akuz faz proteinleri sentezine neden olur. Bu proteinler fibrinojen, haptogloblin, seruloplazmin, amiloid A ve ferritindir. Ferritin sentezindeki artma, demir salınımının durması, dolayısıyla serum Fe seviyesinde azalma ile sonuçlanır.<sup>39,40</sup>

### 2.2.2.2. İnterlökin-6

İnsan İnterlökin 6 (IL<sub>6</sub>) sitokini; 184 aminoasit büyüklüğünde bir polipeptiddir. G-CSF' ye homoloji gösterir. Potansiyel O- ve N- glikozilasyon bölgeleri vardır. Birçok hücre tarafından üretilir. Bunlar; T ve B hücreler, monoasitler, fibroblastlar,

keratinositler, endotel hücreleri, mezenşiyal hücreler, kemik iliğindeki stroma hücreleri ve çeşitli tümör hücreleridir. Değişik hücre tiplerinin büyümesinde ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar. Esas etkinliği immün sistem, hematopoez ve enflamasyon üzerinedir. Bu etkinlik karmaşık sitokin ağıyla bütünleştirilir. Birçok sitokini etkiler ve birçoğundan da (IL<sub>1</sub>, IL<sub>2</sub>, IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IFN-gama, GM-CSF, M-CSF, CSF vb.) sinerjistik veya antagonistik etkileşimlerinin bir sonucudur. B hücrelerinin antikor yapan hücrelere dönüşümünü uyarır, myeloma/ plazmasitoma hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. T hücre büyümesini ve sitotoksik T hücreye farklılaşmasını uyarır. Megakaryosit gelişimini hızlandırır. Diğer sitokinlerle multipotent hematopoyetik kök hücrelerin uyarımında sinerjiktir. Bazı lösemi veya non-hematopoetik tümör hücre dizilerinin farklılaşmasını uyarır, büyümelerini durdurur. Ayrıca enflamasyon veya doku yaralanmasına akut faz cevabı reaksiyonlarının en önemli uyarıcısıdır. Karaciğerde IL<sub>1</sub> ve TNF ile birlikte akut faz proteinleri yapımını uyarır. Her bir sitokin veya topluca sitokinler akut faz proteini yapımında tercihli bir yol izler. IL<sub>6</sub> değişik dokularda birçok endokrin, parakrin ve muhtemelen otokrin aktivitelere sahip pleiyotropik bir sitokindir. Sağlıklı bireylerde serum düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerde iken, septisemi gibi ciddi inflamatuvar durumlarda serum konsantrasyonu yükselir. Akut faz proteinleri içinde en önce seviyesi yükselen sitokindir. Enflamatuvar durumların araştırılmasında en duyarlı parametredir. IL-6'nın cerrahi veya travmatik doku yaralanması, enfeksiyöz, hastalıklar, artrit gibi otoimmün hastalıklar, graft rejeksiyonu, alkolik karaciğer sirozu, malignitelerle (Multiple miyeloma ve Prostat kanseri) bağlantısı olduğu bilinmektedir.<sup>41,42</sup>

### 2.2.3. C-Reaktif Protein

Enflamatuvar hasara konakçının en temel ve en hızlı verdiği yanıt akut faz yanıtıdır. Bu yanıtta çeşitli plazma akut faz proteinleri konsantrasyonlarında hızlı ve genellikle geçici düzelme olur. Bunlardan insan CRP'si prototiptir. Enflamasyonla beraber uygun sitokinlere, kompleman aktivasyon ürünlerine ve hormonlara cevap olarak karaciğer dolaşıma fazla miktarda CRP salgılar.<sup>43,44</sup> Kan protein konsantrasyonu o kadar hızlı ve dramatik olarak yükselir ki, klinikte enflamasyonun derecesini ölçmek için sıkça kan CRP seviyesi takip edilir. CRP beş özdeş alt ünitelerden oluşur. Kalsiyum



varlığında her bir fosfokoline (PC) yüksek afiniteyle bağlanır. Beş ligandı bağlayan bölge pentamerin aynı yüzünde olduğundan, bakteri gibi ligandla süslü hedeflerini çok güçlü bağlar. Her alt ünitenin öteki tarafında etkin molekül bağlayan bölge vardır. C1q, FcgRI ve FcgRII ile beraber protein etkileşimine aracılık eder.

C-reaktif protein (CRP) hepatositte sentezlenir. Moleküler ağırlığı 23 kDa'dır. Akut-faz proteinleri ailesindendir. Enfeksiyon, neoplazi ve yaralanmaya cevap olarak serum konsantrasyonu değişir. Bu değişiklikler IL<sub>6</sub>, IL<sub>8</sub> ve TNF gibi sitokinlerle düzenlenmektedir.<sup>43,44</sup> Uygunsuz bir şekilde devam eden akut-faz proteinlerinin yüksekliği nitrojen metabolizmasını çevre dokulardan karaciğere yönlendirerek zarar vermektedir. Kilo kaybı hızlanmakta ve sağ kalım azalmaktadır. CRP neoplazmin malign potansiyeli ve kaşeksi ile ilgilidir.<sup>45</sup>

Serum konsantrasyonunun yükselmesi enfeksiyon akut yaralanma sonrası 8-12 saatte başlar ve akut enflamasyonun varlığına işaretir.<sup>43,44</sup> Kronik malign hastalık varlığında protein metabolizmasındaki değişiklik kas zayıflamasıyla, ödemle, kaşeksiyle ve CRP gibi akut faz proteini yapımıyla sonuçlanır.<sup>46,47</sup> Bu değişikliklerin proinflatuar sitokinler aracılığıyla oluştuğuna inanılır. En belli başlıcası hepatosit-uyarıcı faktör IL<sub>6</sub>'dır.<sup>47</sup> Buradan yola çıkarak CRP veya IL<sub>6</sub> seviyesi yükselmiş kanser hastalarında bu sitokinlerin sağkalımın kısılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>46,48,49</sup>

Kanser hastalarında CRP' nin artması daha büyük tümör kitlesi, lenf nodu veya karaciğer metastazı ve ileri Dukes evresiyle ilişkilidir. Tek değişkenli analizlerde CRP'nin bağımsız prognostik olduğu gösterilememiştir. Sadece Dukes evrelemesinin tüm sağ kalımı bağımsız olarak öngördürebildiği gösterildi. Bu uyumsuzluğun bir muhtemel sebebi şu olabilir; büyük tümörü olan hastalarda yüksek CRP seviyeleri sadece tümör nekrozuna veya doku hasarına ikincil nonspesifik inflamatuvar cevabı yansıtmaktadır. Buna ilaveten, akut faz protein gelişimi yalnız kanserin fenotipi ve metastatik karakterini yansıtabilir. Bu da demektir ki; akut faz proteini sağkalımı etkilemeyip, yüksek CRP seviyeleri ileri evre kolorektal kanserin ilerlemesi sonucu olabilir.

Preoperatif serum CRP yüksekliği kolorektal kanserli hastada ileri evre ve kısa sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat serum CRP bağımsız prognostik faktör değildi.

#### 2.2.4. Ferritin

Tüm vücut demirinin % 15-20' sini oluşturan ferritin, hemoglobinden sonra organizmada en fazla demir bulunduran yapıdır. Depo demirinin % 65'i ferritin, % 35'i ise hemosiderin şeklindedir. Ferritin demir ve apoprotein kompleksidir. <sup>50</sup> Demiri çok hızlı bir şekilde bağlayan ferritin, metabolizma için gereksinim duyulan demiri de sağlar. Küresel bir molekül olan ferritin, bir apoferritin kabuğuna ve bir de iç kısımda demir-III- oksihidroksit (FeOOH)<sub>x</sub> kristal çekirdeğe sahiptir. Apoferritin kabuğu 24 alt birimden oluşur ve 460.000 dalton ağırlığındadır. L ve H olarak adlandırılan iki tip zinciri vardır. L zincirinden zengin olan bazik ferritin, karaciğerde ve dalakta bulunurken, kalp, eritrositler, lenfositler, monositler ve bazı tümör dokularında H zincirinden zengin olan asidik ferritin fazla bulunmaktadır. Ferritin en fazla kupfer hücrelerinde, karaciğer parankim hücrelerinde, kemik iliğindeki retikuloendotelial sistem ve dalak hücrelerinde bulunur. <sup>51</sup>

Genellikle vücut demirinin yaklaşık % 0,1' i transferrin içindedir. Depo demiri olan ferritin, kanda çok düşük konsantrasyonda (12-250 ng/ml) bulunur. Serum ferritin düzeyi kadınlarda daha düşük seviyededir. Ferritin ile depolanmış demir konsantrasyonu arasında direkt ilişki vardır. Normal kişilerde plazma ferritini ile demir emilimi arasında negatif ilişki vardır. <sup>51</sup>

Ferritin seviyesi, demir eksikliği anemisinde terapötik flebotomi sonrasında, retikuloendotelial sistem demir depolarında bir azalmaya neden olan kan kaybında düşer. Bununla beraber birçok hastalıkta serum ferritin konsantrasyonu artmıştır ki bu hastalıklar; lösemi, lenfoma, pankreas, akciğer, inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, polistemi, akut miyokard infarktüsü, aşırı demir ve transfüzyon tedavisi, hemosiderozis ve hemakromatozistir. <sup>51</sup> Viral hepatit ve toksit karaciğer hastalığında da ferritin yükselir. Karaciğer serum ferritin düzeylerinde artma, plazmadan ferritin klirensinin azalmasına ve harap olan karaciğer hücrelerinde ferritin kana karışmasına bağlıdır. Kanser hastalarında serum ferritin seviyesindeki artışın sebebi ise tümör hücrelerinin ferritin sentez etmesiyle ilgili olabileceği gibi ineffectif eritropoeze bağlı olarak artmış demir depoları ile de ilgili olabilir. <sup>51</sup>

## 2.3. HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİNİN TANIDA KULLANIMI

Her B lenfoproliferatif hastalığı diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayıran farklı bir immünolojik repertuarı vardır (tablo 9).

**2.3.1. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) :** CD<sub>5</sub><sup>+</sup>, CD<sub>23</sub><sup>+</sup>, FMC7, yüzey immünglobulinlerinde (Ig) zayıf ekspresyon görülmesi; CD<sub>22</sub> ve CD<sub>79b</sub> de zayıf ekspresyon görülmesi veya olmaması KLL için tipiktir. Geç dönem belirleyicisi olan ekstrasellüler  $\beta$  zincir B hücre reseptörü (BCR) zayıf eksprese edilir veya yoktur. KLL için spesifik tek bir belirleyici bulunmamaktadır. KLL'yi diğer B hücre malignitelerinden ayırt etmek için 5 veya 6 belirleyicinin birlikte değerlendirilmesi ve skorlanması gerekir. KLL' de FMC7 ve CD<sub>38</sub> gibi prognostik belirleyicilerin değeri kötü prognozla ilişkilidir. İmmünofenotipik özelliklerin tanınmasıyla tedaviye yanıt ve minimal rezidüel hastalık hücrelerinin saptanmasına olanak verir.

**2.3.2. Büyük B Hücreli Lenfoma :** İmmünofenotiplendirme yaparken klonaliteyi tespit etmek zordur. Çünkü NHL' deki çoğu B hücreler Ig hafif zincirlerini kaybederler. Eğer yüzeyi Ig saptanabilirse kappa veya lambda monoklonalitesi yardımı ile benign reaktif lenfosit artışından ayırt edilebilir. Diğer lenfoma ve lösemilerden farklı olarak CD<sub>4</sub> ve CD<sub>10</sub> koekspresyonu vardır. Büyük B hücreleri bulunur. Bu hücreler, CD<sub>45</sub>'i az eksprese ederler veya hiç eksprese etmezler. Ayrıca fenotipinde CD<sub>20</sub><sup>+</sup>, CD<sub>3</sub><sup>-</sup>, CD<sub>45</sub> RO- olarak görülür.

**2.3.3. Foliküler Lenfoma (FCL) :** NHL' nin genel özelliklerine sahiptir. Morfolojik tanısı daha tipiktir. Bu hücreler parlak CD<sub>20</sub> ve hafif zincir Ig eksprese ederler. Çoğu vakada CD<sub>22</sub> (+) 'tir. Bu hücreler aynı zamanda zayıf CD<sub>10</sub> koeksprese ederler. (FCL grade 2 de % 75-90). Farklı bir türü CD<sub>23</sub> ve FMC7 eksprese edilir. Genellikle hücrelerde CD<sub>5</sub>, CD<sub>11c</sub> ve CD<sub>103</sub> bulunmaz.

**2.3.4. Prolenfositik Lösemi (PLL) :** B - Prolenfositik Lösemi (B-PLL) genellikle morfolojik olarak diğer KLL tiplerinden farklıdır. PLL hücreleri Ig'leri (IgM veya IgG), CD<sub>20</sub> ve FMC7' yi kuvvetle eksprese ederler. CD<sub>22</sub> genellikle bulunur, fakat CD<sub>10</sub>,

CD<sub>11c</sub> ve CD<sub>23</sub> negatifliği tipik bulgulardır. Hücrelerin önemli bir kısmı (~% 50) CD<sub>5</sub> zayıf pozitifdir.

**2.3.5. Saçlı Hücreli Lösemi (HCL) :** Hücreler tipik olarak orta boyutta lenfositlerdir. Hücrelerin mebranı düzensizdir, tüysü çıkıntıları bulunur. Bu yüzden hücreler analiz edilen diagramda büyükmüş gibi görünürler. HCL hücreleri atipik kombinasyonlarda ağır zincir lg'leri multiple olarak eksprese ederler. (örn; IgA/IgGlgD). Pan B antijenlerinden majör 3 tanesi, CD<sub>19</sub>, CD<sub>20</sub> , ve CD<sub>22</sub> kuvvetli olarak eksprese edilir. Çoğu HCL vakalarında CD<sub>5</sub> ve CD<sub>10</sub> yoktur. HCL için spesifik olan CD<sub>11c</sub> ve CD<sub>103</sub> antijenlerinin birlikte ekspresyonunun parlak olmasıdır. Bu birliktelik diğer B hücre neoplazmalarında çoğunlukla görülmez. CD<sub>25</sub> vakaların % 70-80'inde bulunur.

**2.3.6. Mantle Hücre Lenfoması (MCL) :** Çoğu MCL vakasında slgM/D, CD<sub>5</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>43</sub> ve hafif zincir lg pozitifdir. FMC7 ekspresyonu zayıf pozitifdir, CD<sub>23</sub> ise yoktur. MCL vakalarının yaklaşık % 25'i CD<sub>10</sub> antijenini koeksprese ederler.

**2.3.7. Marjinal Zone Lenfoma (MZL) :** Bu hücreler lg hafif zincirini kuvvetli eksprese ederler. CD<sub>20</sub>, CD<sub>22</sub> pozitifdir. Tipik olarak CD<sub>5</sub>, CD<sub>23</sub>, CD<sub>25</sub> antijenleri saptanamaz. CD<sub>10</sub> ve CD<sub>43</sub> ekspresyonları vakaların % 90'ında bulunur. Fakat bu immünofenotiplendirme MZL için tipik değildir.

**Tablo 9. Bazı B Lenfoproliferatif Hastalıklar ve İçerdikleri Antijenler**

| ANTİJEN            | KLL | MCL | FCL | B-PLL | HCL | SLVL |
|--------------------|-----|-----|-----|-------|-----|------|
| CD <sub>19/5</sub> | +   | +   | +   | +     | +   | +    |
| K/λ                | +   | +   | +   | +     | +   | +    |
| K/19               |     |     |     |       |     |      |
| λ/19               |     |     |     |       |     |      |
| CD <sub>10</sub>   | -   | -   | +   | -     | -   | -    |
| CD <sub>11c</sub>  | -   | -   | -   | -/+   | +   | -    |
| CD <sub>20</sub>   | +   | +   | +   | +     | -   | -    |
| CD <sub>22</sub>   | +/- | +/- | +/- | -     | +   | +    |
| CD <sub>23</sub>   | +/- | +/- | +/- | +/-   | -   | -    |
| CD <sub>38</sub>   | -   | -   | -   | -     | -   | -    |
| CD <sub>103</sub>  | -   | -   | -   | -     | +   | +    |
| FMC7               | -   | +/- | +/- | +     | +   | +    |

## 2.4.Akım Sitometri (ASM)

Akım Sitometresi ile bir süspansiyon halindeki hücre, lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir; hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklük, granülarite gibi fiziksel özellikleri olabildiği gibi; hücreye bağlanan çeşitli florokromlar da olabilir. Böylece hücre ya da partikülün immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi toplanabilir.

Akım Sitometrisinin (ASM) güncel hematolojik uygulamalardaki kullanımı giderek artmaktadır (Tablo10). Bu artışın nedenleri arasında, kısa sürede sonuç alınabilmesi, kullanımının kolay öğrenilebilmesi, anormal hücrelerin tanınmasına olan katkıları sayılabilir. ASM hematolojide en çok tanı, lösemi/lenfoma/miyelom gibi hastalıkların sınıflanması ve tedavinin takibi amaçlarıyla kullanılmaktadır.<sup>52</sup>

### 2.4.1. Kullanım Alanları

Akım Sitometrisinin Hematolojide en çok kullanıldığı alanlar arasında:

- Lösemik hücrelerin immunfenotiplemesi
- Hücrenin DNA içeriğinin ve hücre döngüsünün analizi,
- Hematopoetik kök hücrelerin sayılması ve alt gruplarının belirlenmesi,
- Hücre canlılığının tespit edilmesi, apoptoz ile ilgili araştırmalar
- Çoklu ilaç direncinin (MDR) tespit edilmesi
- Hücresel immün yanıtın belirlenmesi
- Trombosit çalışmaları
- Trombosit ürünlerine bulaşmış lökositlerin sayılması,
- Hedef olarak seçilen hücrelerin floresanla işaretlenerek saflaştırılması ve diğer uygulama alanları sayılabilir.

ASM çalışmaları için periferik kan örneği, kemik iliği aspirasyon materyali ve biyopsileri, ince iğne aspirasyon materyalleri, tüm vücut sıvılarındaki hücreler [Bronkoalveolar lavaj (BAL), Lomber Ponksiyon (LP) ile alınan örnekler...] kullanılabilir.<sup>52</sup>

#### 2.4.2.İmmün Fenotipleme

İmmün fenotipleme, hematolojik malignitelerin tanınmasına ve morfolojiye ek bilgiler kazandırarak tiplendirilmesine yardımcı olmaktadır. Hücre yüzey antijenlerinin tanımlanmasında “Cluster of Differentiation, (CD)” terminolojisi kullanılır. Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün değildirler. Farklılaşmanın değişik evrelerinde sergilenen antijenler, hücrenin olgunlaşmasının takibinde kullanılabilir. Belli tümör hücrelerine özgün antijenlerin sayısı ise çok kısıtlıdır (ör PML de PML-RARa, KML de Bcr-abl gen ürünleri). Bazı tümör hücrelerinde antijenlerin “aberran” bulunmaları söz konusudur (Ör: miyeloid bir hücrede lenfoid bir antijenin bulunması) Hücreyi tanıyıp gelişiminin hangi evresinde olduğunu belirleyebilmek için çeşitli antikor panellerinin kullanılması gerekir. ASM çalışmalarını değerlendirebilmek ve karşılaştırılabilir sonuçlar için çalışma protokolleri ve toplanan veriler standardize edilmelidir. Veri analizinde hedeflenen: 1) Anormal, neoplazi potansiyeli olan hücrelerin normallerden ayrılması, 2) Anormal hücrelerdeki antijen profilinin ortaya koyulmasıdır. Bu amaçla birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerekir(dar açıyla kırılan ışık FSC 90° açıyla kırılan ışık SSC ve antijenlerin işaretlendiği florokromlardan kaynaklanan sinyaller) Aynı hücrede birden çok (en sık 3-4) antijenin belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Anormal bir hücre topluluğu görüldüğünde bunun immüfenotipinin tanımlanmalıdır. Bunu ifade etmenin en kolay yolu antijen taşıyan hücrelerin oranlarını (%) bildirmektir. Antijen yoğunluğunu göstermek için de ölçülen floresan sinyallerin şiddeti belirlenir (Mean Fluorescent Intensity, MFI), ancak bu parametre hücre üzerindeki antijen sayısı yanı sıra kullanılan florokrom ile de yakından ilgilidir; gerekirse standartlar kullanılarak antijen/hücre sayısını belirlemek mümkündür. Değerlendirmeler için sadece anormal hücreleri içine alan bir grubun seçilmesi (gating) önerilse de incelenen örnekteki normal antijen dağılımını bilmeden anormal bir topluluğu tanımak mümkün olmaz, örnekteki normal hücreler zaman zaman bir internal kontrol olarak da fonksiyon görürler.<sup>52</sup>

## **ASM ile İmmunofenotiplemenin Avantaj ve Dezavantajları;**

### **Avantajları;**

- Büyüklük (FSC) ve Granüler (SSC) yapılarına göre hücreler sınıflandırılabilir.
- Ölü hücreler çalışma dışı tutulabilir.
- Zayıf eksprese edilen yüzey antijenleri tesbit edilebilir.
- Çok renkli(2,3,4,...) analizler ile hücrenin fenotipi, gelişiminin hangi evresinde bulunduğu belirlenebilir.
- Eş zamanlı bulunan birden çok hematolojik malignitenin, bifenotipik hücrelerin belirlenmesi mümkündür.

### **Dezavantajları;**

- Sklerotik kemik iliğinden, hiposellüler kemik iliklerinden ASM için yeterli sayıda hücre toplanamaz.
- Hücrelerin çevreleriyle olan ilişkileri gözlenemez
- T hücreden zengin lenfomalarda ufak bir monoklonal B hücre klonunun tanınması mümkün olmayabilir.
- T hücreli lenfomaların aberan bir antijen (örneğin bir panT hücre belirleyicinin kaybı/ azalması) bulundurmadıkları sürece tanınması mümkün olmaz.
- Aberan bir T hücre immunfenotipi, her zaman bir malignite göstergesi olmayıp; enfeksiyöz mononukleoz, reaktif dermatoz, enflamatuvar hastalıklarda da görülebilir.
- Lenfomalarda doku tutulumunun homojen olmadığı durumlarda yalancı negatif sonuçlar alınabilir.
- Hodgkin hastalığında neoplastik hücre sayısının az olması nedeniyle de tanıda ASM kullanımının bir yararı olmaz. Dezavantajları nedeni ile ASM sonuçlarının daima ışık mikroskobu verileri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Klinik veriler, moleküler/sitogenetik çalışmalar da verilerin değerlendirilmesinde yardımcı olan unsurlardır. ASM, morfolojik olarak şüphelenilen çeşitli hastalıkları doğrulamakta, hastalık alt tiplerinin belirlenmesinde, ayırıcı tanıda seçenekleri azaltmada kullanılabilir(Tablo 11). Bazı durumlarda morfoloji bilinmese de tanısal değerlendirmelerin yapılabileceği savunulmaktadır (Tablo 9).<sup>52</sup>

**Tablo 10. ASM nin tanıya katkıda bulunduğu hematolojik hastalıklar <sup>52</sup>**

ASM ile tanı koyulabilir, ASM tanı ve ayırıcı tanıda yardımcıdır

Pre-B ALL

T-ALL

B-CLL, SLL,

“Hairy Cell” Lösemi

Akut Miyeloid Lösemi

“Paroxysmal Nocturnal” Hemoglobinüri

Foliküler NHL

“Mantle Cell” Lenfoma

Diğer “low grade” lenfomalar

Büyük B hücreli NHL

Burkitt’s lenfoma

“Large” granuler lenfosit hastalıkları

Plazma hücre hastalıkları

Myelo Displastik Sendrom (MDS)

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, CLL: Kronik Lenfositik Lösemi, SLL: Küçük Lenfositik Lenfoma,

NHL: NonHodgkin Lenfoma

**Tablo 11. ASM’nin tanı koydurduğu veya ayırıcı tanıda kullanıldığı durumlar<sup>52</sup>**

| <b>Lenfoid</b>                  | <b>Myeloid</b>                                    |
|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Akım Sitometrinin Tanı</b>   | <b>Akım Stometrinin Tanıya Katkıda</b>            |
| <b>Koydurduğu durumlar</b>      | <b>Bulunduğu veya Ayırıcı Tanıda Kullanıldığı</b> |
|                                 | <b>Durumlar</b>                                   |
| Pre-B ALL                       | Foliküler NHL                                     |
| T-ALL                           | Mantle Hücreli Lenfoma                            |
| B-KLL, Küçük Lenfositik Lenfoma | Düşük grade’li diğer B hücreli lenfomalar         |
| Hairy Cell Lösemi               | Büyük hücreli B Lenfomalar                        |
| AML                             | Burkitt Lenfoma                                   |
| Paroksizmal Nokturnal           | Plazma Hücre Hastalıkları                         |
| Hemoglobinüri                   |                                                   |



## 2.5. CD<sub>20</sub> Yapısı ve Özellikleri:

CD<sub>20</sub>, 33-37 kD ağırlığında, B hücrelere spesifik bir yüzey proteindir. Pre-B hücre aşamasından gelişimine göre safhalarına kadar eksprese edilir, fakat kök hücrelerde bulunmaz. Ekspresyonu B hücrenin matürasyonundaki plazmasitoid immünoblast fazında kadar devam eder, plazma hücrelerinde CD<sub>20</sub> ekspresyonu çok zayıftır.<sup>53</sup>

CD<sub>20</sub>, tetramer transmembran yapıdadır, bunlar membran üzerinde bir geçit oluşturur, fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber kalsiyum kanalı gibi görev yaptığı tahmin edilmektedir. Anti- CD<sub>20</sub>'ye bağlanması hücre döngüsünün ilerlemesini etkiler. CD<sub>20</sub>'nin aminoasit sekansı, IgE reseptörünün  $\beta$  alt ünitesi ile benzerdir. Bu proteinler sinyal iletiminde rol oynayan protein ailesinin bir üyesi olabilirler.<sup>54</sup>

## 2.6. CD<sub>56</sub> :

NK hücreler, bazı tümör hücrelerini ve virüsle infekte hücreleri non-spesifik mekanizma ile yani MHC bağımlı olmaksızın-spontan olarak ve önceden duyarlanmadan öldürme yeteneğine sahip bir grup lenfositir. İnsan periferik kan lenfositlerinin % 10-15'ni oluştururlar. Genelde morfolojik olarak büyük, sitoplazmalarında azurofolik granülleri olan hücrelerdir ve büyük granüllü lenfositler olarak da tanımlanırlar. Nadiren küçük agranüler yapıda olan NK hücreleride tariflenmiştir.

NK lenfositler in-vitro koşullarda normal insan progenitör hücrelerinin gelişimini etkiler. Bu hücrelerin saldıkları stimülatör yada inhibütör aktiviteye sahip solubl faktörler (GM-CSF,TNF gibi) sayesinde normal hücrelerin diferansiasyonunda görev aldıkları üzerinde durulmaktadır.<sup>55</sup>

NK hücreler, fenotip olarak T ve B lenfositlerinden farklıdır ve 3. grup lenfoid hücreler olarak tanımlanmaktadırlar. Onları T ve B lenfositlerinden ayıran en önemli farklılık, T ve B hücrelerinde antijenler için reseptör görevi üstlenmiş olan sırası ile CD3/TCR kompleksi ve yüzey İmmünoglobulini (slg)' nin NK hücrelerinin yüzeyinde bulunmayışlarıdır.

Yüzey antijenleri açısından oldukça heterojen bir grup oluşturmakla birlikte taşıdıkları CD<sub>16</sub> (düşük afiniteli IgG reseptörü-FcRIII) ve CD<sub>56</sub> (Nöral hücre adezyon molekülü N-CAM homologu) molekülleri büyük ölçüde NK'lara özgüdür ve bu hücrelerin fenotipik olarak belirlenmesinde kullanılırlar. CD<sub>16</sub>, NK'ların % 80-90'ında; CD<sub>56</sub> ise >% 95'inde hücre yüzeyinde eksprese olur. Yani CD<sub>56+</sub> olan periferik kan lenfositlerinin çoğu CD<sub>56</sub> molekülünde yüzeylerinde taşırlar (tablo 12). Ancak CD<sub>16</sub>; NK hücreleri dışında, nötrofiller (>% 95) ve monositlerin (% 10-15) de membranında bulunan bir moleküldür. Bu nedenle NK hücrelerin fenotipik olarak belirlenmesinde günümüzde en fazla kabul gören molekül CD<sub>56</sub> olup; bu yüzey antijeni NK aktivitesine sahip tüm lenfositleri tanımlamakta kullanılmaktadır. Bu molekülün NK hücre spontan (doğal) sitotoksitesinde, NK-hedef hücre ilişkisinde rol oynadığı ve NK'ların CD<sub>56+</sub> tümör hücre serilerine homotipik adezyonunu yönlendirdiği bilinmektedir <sup>69,77</sup>. Bu hücreler fonksiyonları açısından ele alındığında immün belleklerin olmayışı ile T lenfositlerden; fagositoz yeteneklerinin bulunmayışı ile de monosit ve polimorf nüveli lokositler (PNL) den farklıdırlar. <sup>55</sup>

**Tablo 12. Sık Kullanılan monoklonal antikorlar ve eksprese edildikleri hücreler <sup>52</sup>**

|                  |                                                                        |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|
| CD <sub>4</sub>  | Helper T lenfositler                                                   |
| CD <sub>7</sub>  | T lenfositler, NK lenfositler, erken myeloid hücreler, AML alt tipleri |
| CD <sub>8</sub>  | Sitotoksik ve supressör T lenfositler                                  |
| CD <sub>10</sub> | Erken B lenfositler                                                    |
| CD <sub>20</sub> | B Lenfositler                                                          |
| CD <sub>25</sub> | Aktive T lenfositler, aktive B lenfositler, hairy cell lösemi          |
| CD <sub>33</sub> | Myeloid hücreler                                                       |
| CD <sub>56</sub> | NK lenfositler                                                         |

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalında Mart 2006 – Mart 2008 tarihleri arasında başvurarak NHL tanısı konulan 99 hasta alındı. Hastaların yeni tanı alan 78 kişinin yaş ortalaması  $56.1 \pm 17.4$  nüks ile gelen 21 kişinin yaş ortalaması  $46.6 \pm 12.8$ , yeni tanı ile gelen 78 hastanın 37'si (% 47.4), nüks ile gelen 21 kişinin 6'sı (% 28.6) bayandı.

Tüm hastalara patolojik olarak non-Hodgkin lenfoma tanısı konulmuştu. Vakaların 78'i yeni tanı almış olup daha önce hiç tedavi almamışlardı. 21'i nüks olarak gelmişlerdi.

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra tedavi öncesi ve sonrası aşağıdaki parametrelere göre değerlendirmeler yapıldı.

1. Hastalığın evresi
2. B semptomu
3. Radyo terapi alıp almaması
4. Aldığı kemoterapi
5. Balky durumu (10 cm üzeri var olarak değerlendirildi)
6. Ekstranodal bölge sayısı
7. EKOG performans durumu
8. Serum CRP, prealbumin, ESR, ferritin, LDH,  $\beta_2$  mikroglobulin, WBC, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub>, TNF $\alpha$ , IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> seviyelerine bakıldı.

Hastalar Costwolds evreleme sistemine göre evrelendirildi. Klinik evreleme için hastaların hikayeleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Bütün hastaların akciğer grafisi çekildi. Rutin biyokimyasal testleri istendi ve batın USG yapıldı. Hastaların çoğuna evrelendirme için toraks ve batın tomografisi çekildi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı.

Hastaların gece terlemesi, ateş ve 6 ay içinde vücut ağırlığını % 10'dan fazla kilo kaybı olanlar Evre B alt grubu olarak değerlendirildi.

Tedaviye yanıt değerlendirilmesinde uluslararası çalışma grubunun önerileri temel alındı.<sup>56</sup> Bu önerilere göre **tam yanıt:**

1. Bütün klinik ve radyolojik bulguların, bütün hastalık ile ilişkili yakınmaların kaybolması ve hastalık ile ilişkili biyokimyasal bozuklukların düzelmesi
2. Bütün lenf nodu kriterlerinin normal boyutlara gerilemesi
3. Eğer dalak tedavi öncesi büyük olarak BT ile saptanmış ise normal sınırlara gerilemesi ve muayenede saptanmaması,
4. Herhangi bir organdaki lenfoma tutulumu olarak yorumlanan makroskopik nodüllerin kaybolması
5. Lenfoma tutulumuna bağlı olarak büyümüş olduğu düşünülek karaciğer, dalak gibi organların normal boyutlara gerilemesi,
6. Eğer daha önce kemik iliği tutulumu varsa kaybolması

**Kararsız kalmış tam yanıt:**

1. 1.5 cm'den daha büyük artık lenf nodu kalması ama başlangıca göre % 75 gerileme olması
2. Kemik iliğinin belirsiz olması

**Kısmi yanıt:**

3. En büyük lenf nodunda ya da nodal kitlede % 50'den fazla gerilemesi
4. Diğer organlardaki tutulum saptanabilir ama ölçülemez olması
5. Kemik iliği tutulumu saptanabilir ama ölçülemez olması
6. Başka yeni hastalık bölgesi olmaması

**Sabit hastalık:**

Hastalıkta gerileme varsa da kısmi yanıt için belirlenen ölçütten daha az veya ilerleme varsa ilerleyen hastalık için belirlenen ölçütten daha az olması

**İlerleyen Hastalık:**

1.Tedavinin başında belirlenen en büyük lenf nodunda yada nodal kitlede % 50 ve daha fazla büyüme olması

2.Tedavi sırasında ya da sonunda yeni bir lezyon saptanması olarak belirlendi.

### **3.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı**

Kan örnekleri tanı almış hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı küre geldiklerinde kolun median kübital bölgesindeki yüzeysel bir vene intravenöz olarak girişten sonra yaklaşık 8-10 ml olacak şekilde tek kullanımlık 10 ml'lik plastik şırınga ile alındı. Alınan kan örnekleri araştırmacı tarafından verinin alındığı gün laboratuvar ortamına aktarıldı ve aynı gün çalışmaya alınmıştır.

### **3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri**

Bilinen romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalığı olan, HIV enfeksiyonu olan, mikobakterial ve diğer kronik enfeksiyonu olan, immunsupresif tedavi alan veya tedaviyi kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

### **3.4. Yöntem**

CRP (mg/L) değerleri serumda BN-II-Dade Behring cihazıyla Nefelometrik yöntemle ölçüldü. Ferritin (ng/mL) değerleri modüler analitik sistem E-170-Roche cihazla Elektrokemiluminesense yöntemi ile Sandviç prensibi metoduyla çalışıldı. Prokalsitonin(ng/mL) serumda Diasorin-Laison cihazı ile İmmünoluminometrik yöntem ile Sandviç prensibi metodu ile çalışıldı. Prealbumin(mg/dL) serumda Roche –Hitachi-Cobas Integra cihazıyla İmmünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. ESR tam kanda Alifax Test 1 cihazıyla Otoanalizör, Fotometrik kapiller, Akkız kinetik analiz yöntemi ile ölçüldü.

CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub>, Facs Calibur-Roche cihazıyla Flowsitometri yöntemiyle ölçüldü. TNF $\alpha$  (pg/ml) ve IL<sub>1-6</sub> IMB cihazı ile Mikroeliza yöntemi ile ölçüldü.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (cinsiyet, grup, gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (yaş ve, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub>, TNF $\alpha$  , IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> gibi sürekli değişkenler) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin yaş ve CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>56</sub>, TNF $\alpha$  , IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> gibi sürekli değişkenler) karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi istatistiği kullanıldı. Öncesi-Sonrası gibi bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımlı Gruplarda t test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Önce Sonra gibi Normal dağılım göstermeyen iki değişkeni karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yaşam süresinin IPI skoru ile ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

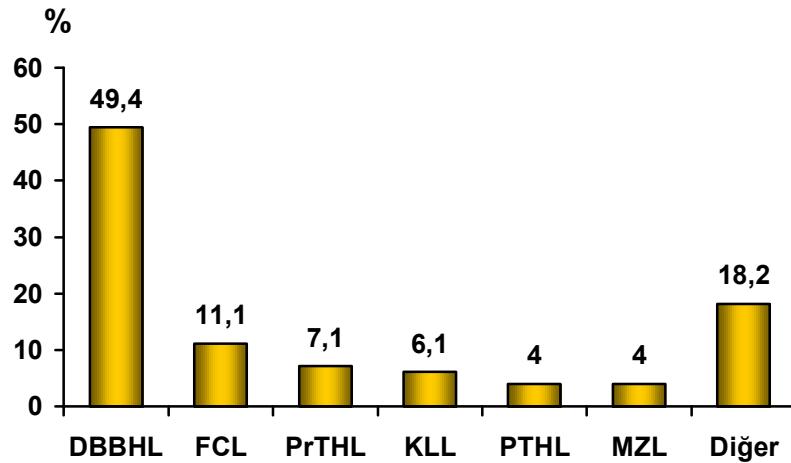
#### 4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'na Mart 2006-Mart 2008 tarihleri arasında başvurarak Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konulan 99 hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışmadaki yeni tanı alan 78 kişinin yaş ortalaması  $56.1 \pm 17.4$ , nüks ile gelen 21 kişinin yaş ortalaması  $46.6 \pm 12.8$ . Yeni tanı ve nüks ile gelen hastaların yaşları birbirlerinden istatistiksel olarak farklı değildir ( $p=0.318$ ).

Yeni tanı ile gelen 78 hastanın 37'si (% 47.4'ü), nüks ile gelen 21 kişinin 6'sı (% 28.6'sı), kontrol grubundaki 36 kişinin 19'u ( % 52.8 ) bayandı. Gruplar arasındaki cinsiyet oranları istatistiksel olarak farklı bulunamamıştır.

Hastaların 49(% 49.5)'u Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, 11(% 11.1)'i Folliküler Lenfoma, 7(% 7.1) 'i Prekürsör T Hücreli Lenfoma, 6(% 6.1)'i Küçük Lenfositik Lenfoma, 4(% 4)'ü Periferik T Hücreli Lenfoma, 4(% 4)'ü Marjinal Zon Lenfoma, 18(% 18.2)'si WHO sınıflamasına göre diğer tanı alan hastalardı.



DBBHL; Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, FCL; Folliküler Lenfoma, PrTHL; Prekürsör T Hücreli Lenfoma, KLL; Küçük Lenfositik Lenfoma, PTHL ; Periferik T Hücreli Lenfoma, MZL; Marjinal Zon Lenfoma

**Şekil-1: Hastaların tanılarına göre dağılımı**

Non-Hodgkin Lenfomalı hastaların serumunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası C reaktif protein,  $\beta_2$  mikroglobulin, ferritin, ESR, prealbumin, prokalsitonin,  $TNF_\alpha$ ,  $IL_1$ ,  $IL_6$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{20}$ ,  $CD_{25}$ ,  $CD_{56}$  çalışıldı. (Tablo 13)

Çalışmaya alınan hastalarda, yeni tanı alanlar ve nüks hastalıkla müracaat edenler arasında Ann Arbor Evresi bakımından farklılık gözlenmedi. Evre I olanlar 13 (% 16.7), Evre II 26 (% 33.3). Evre III 19 (% 24.4), Evre IV 20 (% 25.6), Nüks hastalar Evre I 2 (% 9.5), Evre II 7 (% 33.3), Evre III 4 (% 19), Evre IV 8 (% 38.1) (P=0.643) idi.

Yeni tanı IPI, risk grupları bakımından da gruplar arasında önemli farklılık yoktu. (P=0.21).

ECOG performans durumu hastaların yeni tanı alması veya nüks ile müracaat etmesi durumlarında farklı olmadı (P=0.192).

B Semptomları olanlar yeni tanı 60 (% 76.9), Nüks 15 (% 71.4) (P=0.579).

Bulky hastalık sıklığı; yeni tanı alanlar veya nüks hastalık ile başvuranlarda istatistiksel olarak (P=0.286) farklı değildi.

LDH yüksekliği, yeni tanı ve nüks grubunda benzer oranlarda gerçekleşmiştir (% 67.9- % 71.4, p= 0.759).



**Tablo 13. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması**

|                   | YENİ TANI(1)                   | NUKS(2)                        | KONTROL(3)                    | Yeni tanı – nüks-kontrol grubu farkı | Yeni tanı-nüks farkı | Yeni tanı-kontrol farkı | Nüks-kontrol farkı |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|
|                   | X±SD<br>Med.<br>(Min/Max.)     | X± SD<br>Med. (Min/Max.)       | X± SD<br>Med.<br>(Min/Max.)   | P <sub>grup</sub>                    | P1-2                 | p1-3                    | p23                |
| WBC               | 9.41±4.82<br>7.9(1,7/46,6)     | 9.25±9.7<br>6(2.3/46.6)        | 7.26±2.03<br>6.9(4.4/14.4)    | 0.007                                | 0.027                | 0.007                   | 0.301              |
| WBCs              | 7.39±2.9<br>6.7(3.2/17)        | 9.17±10.30<br>6.56(4.2/48.5)   | 7.26±2.03<br>6.9(4.4/14.4)    | 0.941                                | 0.947                | 0.846                   | 0.680              |
| p                 | 0.058                          | 0.382                          |                               |                                      |                      |                         |                    |
| CD <sub>4</sub>   | 31.68±13.18<br>32.25(4.3/63.7) | 30.41±17.49<br>32(0.7/65)      | 38.44±8.42<br>39.5(16.6/52.3) | 0.010                                | 0.710                | 0.004                   | 0.026              |
| CD <sub>4s</sub>  | 32.73±14.32<br>34(4/63)        | 31.63±16.10<br>33.5(4/19)      | 38.45±8.43<br>39.5(17/52)     | 0.066                                | 0.732                | 0.031                   | 0.097              |
| p                 | 0.617                          | 0.587                          |                               |                                      |                      |                         |                    |
| CD <sub>8</sub>   | 31.19±14.37<br>30.5(4/66.7)    | 32.48±17.27<br>35(1.2/65)      | 34.07±9.94<br>32.75(18.1/56)  | 0.486                                |                      |                         |                    |
| CD <sub>8s</sub>  | 36.74±14.92<br>35.25(5.3/66)   | 36.33±19.29<br>33.35(1.7/73.9) | 34.07±9.94<br>32.75(18.1/56)  | 0.544                                |                      |                         |                    |
| p                 | 0.141                          | 0.438                          |                               |                                      |                      |                         |                    |
| CD <sub>20</sub>  | 12.09±13.79<br>8.65(0/82)      | 7.30±9.51<br>2(0.1/29.8)       | 11.25±4.79<br>10.6(4.8/25.8)  | 0.016                                | 0.038                | 0.134                   | 0.006              |
| CD <sub>20s</sub> | 4.73±7.71<br>1.2(0/32.1)       | 5.06±6.56<br>1.60(0.2/21.5)    | 11.25±4.79<br>10.6(4.8/25.8)  | <0.001                               | 0.330                | <0.001                  | <0.001             |
| p                 | <0.001                         | 0.642                          |                               |                                      |                      |                         |                    |
| CD <sub>25</sub>  | 15.84±11.16<br>12.75(0.1/54)   | 14.05±9.90<br>11.90(2.7/37.3)  | 13.35±8.63<br>12.35(2.1/32.7) | 0.587                                |                      |                         |                    |
| CD <sub>25s</sub> | 14.11±8.56<br>13.6(1/33)       | 11.56±10.178<br>10(0/34)       | 13.35±8.63<br>12.35(2/33)     | 0.437                                |                      |                         |                    |
| p                 | 0.338                          | 0.438                          |                               |                                      |                      |                         |                    |
| CD <sub>56</sub>  | 12.34±10.68<br>10.9(0.5/61.9)  | 8.82±10.62<br>4.30(0.4/40)     | 8.89±4.49<br>8.2(1.7/22.4)    | 0.075                                | 0.046                | 0.296                   | 0.059              |
| CD <sub>56s</sub> | 15.88±10.66<br>14.55(0.1/43.5) | 9.17±9.58<br>6.65(0.7/40)      | 8.90±4.49<br>8.2(1.7/22.4)    | 0.002                                | 0.009                | 0.001                   | 0.275              |
| p                 | 0.044                          | 0.717                          |                               |                                      |                      |                         |                    |
| prkns             | 0.18±0.27<br>0.1(0.0/2.1)      | 0.28±0.60<br>0.1(0.0/2.9)      | 0.06±0.07<br>0.03(0.0/0.04)   | <0.001                               | 0.824                | <0.001                  | 0.001              |
| prksns            | 0.15±0.16<br>0.1(0.0/0.8)      | 0.10±0.08<br>0.1(0.0/0.4)      | 0.06±0.07<br>0.03(0.0/0.4)    | <0.001                               | 0.352                | <0.001                  | 0.016              |
| p                 | 0.341                          | 0.139                          |                               |                                      |                      |                         |                    |

**Tablo 13. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması (devamı)**

|                   | YENİ TANI(1)                              | NÜKS(2)                                   | KONTROL(3)                             | p <sub>grup</sub> | p(1-2) | p(1-3)  | p(2-3) |
|-------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|--------|---------|--------|
| TNF $\alpha$      | 22.00 $\pm$ 53.59<br>4(0.0/420)           | 14.93 $\pm$ 28.06<br>40(1.3/120)          | 2.29 $\pm$ 1.9<br>2.1(0.3/10)          | <0.001            | 0.817  | <0.001  | <0.001 |
| TNF $\alpha$ s    | 5.14 $\pm$ 7.66<br>2.70(0/35)             | 14.10 $\pm$ 33.17<br>3(0/125)             | 2.3 $\pm$ 1.9<br>2.1(0/10)             | 0.202             | 0.611  | 0.181   | 0.100  |
| p                 | 0.002                                     | 0.463                                     |                                        |                   |        |         |        |
| IL <sub>1</sub>   | 2.89 $\pm$ 2.33<br>2.5(0.0/17.5)          | 4.5 $\pm$ 6.93<br>2.90(1.2/34)            | 2.45 $\pm$ 1.23<br>2.4(0.1/4.9)        | 0.621             |        |         |        |
| IL <sub>1</sub> s | 2.53 $\pm$ 1.91<br>2.15(0/7)              | 2.73 $\pm$ 1.69<br>2.60(0/6)              | 2.45 $\pm$ 1.23<br>2.4(0/5)            | 0.760             |        |         |        |
| p                 | 0.681                                     | 0.287                                     |                                        |                   |        |         |        |
| IL <sub>6</sub>   | 9.09 $\pm$ 23.08<br>3.85(0.0/174.7)       | 20.95 $\pm$ 56.92<br>3.70(0.0/260)        | 17.11 $\pm$ 46.27<br>2.05(0.1/212.5)   | 0.113             |        |         |        |
| IL <sub>6</sub> s | 11.2 $\pm$ 25.81<br>3.3(0.0/147.1)        | 38.36 $\pm$ 117.53<br>3(0.0/499)          |                                        | 0.485             |        |         |        |
| p                 | 0.684                                     | 0.435                                     |                                        |                   |        |         |        |
| prealb            | 20.96 $\pm$ 11.17<br>20.02(6.10/76.38)    | 21.15 $\pm$ 5.89<br>22.01(10.80/34.41)    | 27.39 $\pm$ 8.52<br>24.49(19.76/57.02) | <0.001            | 0.700  | 1<0.001 | 0.004  |
| Prealbs           | 23.2 $\pm$ 8.11<br>24.30(6.3/40.30)       | 26.60 $\pm$ 7.29<br>25.22(8.90/38.94)     | 27.39 $\pm$ 8.52<br>24.49(19.76/57.02) | 0.234             | 0.147  | 0.165   | 0.750  |
| p                 | 0.133                                     | 0.019                                     |                                        |                   |        |         |        |
| CRP               | 32.07 $\pm$ 37.92<br>18.50(2.98/175)      | 23.97 $\pm$ 32.66<br>14.80(2.98/138)      | 3.58 $\pm$ 1.33<br>3.13(2.98/9.64)     | 1<0.001           | 0.308  | <0.001  | 0.001  |
| CRPs              | 18.70 $\pm$ 29.54<br>5.31(3/110)          | 14.88 $\pm$ 27.76<br>3.29(3/120)          | 3.58 $\pm$ 1.33<br>3.13(3/9.6)         | 0.060             | 0.378  | 0.017   | 0.316  |
| p                 | 0.688                                     | 0.198                                     |                                        |                   |        |         |        |
| ferr              | 564.72 $\pm$ 1134.64<br>262.15(5.67/9059) | 395.89 $\pm$ 528.46<br>204(19.28/1934)    | 56.35 $\pm$ 83.26<br>21.66(1.52/363)   | 1<0.001           | 0.523  | <0.001  | <0.001 |
| ferr <sub>s</sub> | 451.09 $\pm$ 544.36<br>203(5.6/2438)      | 487.91 $\pm$ 714.72<br>235.10(35.71/2879) | 56.35 $\pm$ 83.26<br>21.66(1.52/363)   | 1<0.001           | 0.590  | <0.001  | <0.001 |
| p                 | 0.141                                     | 0.356                                     |                                        |                   |        |         |        |
| ESR               | 25.22 $\pm$ 17.91<br>25(2/86)             | 14.42 $\pm$ 13.02<br>9(2/43)              | 4.86 $\pm$ 4.79<br>2(2/21)             | 1<0.001           | 0.007  | <0.001  | <0.001 |
| ESRs              | 14.9 $\pm$ 10.93<br>15(2/41)              | 12.89 $\pm$ 12.36<br>7(2/45)              | 4.86 $\pm$ 4.79<br>2(2/21)             | 1<0.001           | 0.449  | <0.001  | 0.002  |
| p                 | 0.020                                     | 0.397                                     |                                        |                   |        |         |        |

Prkns;Prokalsitonin, prkns;prokalsitonin tedavi sonrası, prealb; Prealbumin, prealbs;prealbumin tedavi sonrası, ferr;Ferritin, ferrs;Ferritin tedavi sonrası,s; tedavi sonrası

Radyoterapi, yeni tanı alan grupta 8 (% 10.3), nüks hastalık ile gelenlere göre 8 (% 38.1) daha düşük oranda ( $p=0.005$ ) uygulandı.(tablo 15)

Nod dışı tutulum yeni tanı ve nüks grubu arasında bir farklılık göstermedi ( $p=0.616$ ). (tablo 14)

**Tablo 14. Ekstranodal tutulumun gruplara göre karşılaştırılması**

|             | Grup      |                |       |
|-------------|-----------|----------------|-------|
|             | Yeni tanı | Nüks ile gelen | p     |
| Ekstranodal | Sayı (%)  | Sayı (%)       | 0.616 |
| 0           | 44 (56.4) | 12 (57.1)      |       |
| 1           | 32 (41)   | 9 (42.9)       |       |
| 2           | 2 (2.6)   | 0              |       |

Rituksumab yeni tanı alanlarda 62 (% 79.5), nüks eden hastalarda, 17 (% 81) olmak üzere, lenfomanın B hücre orjinine bağlı olarak benzer sıklıkta uygulandı ( $P=0.999$ ).

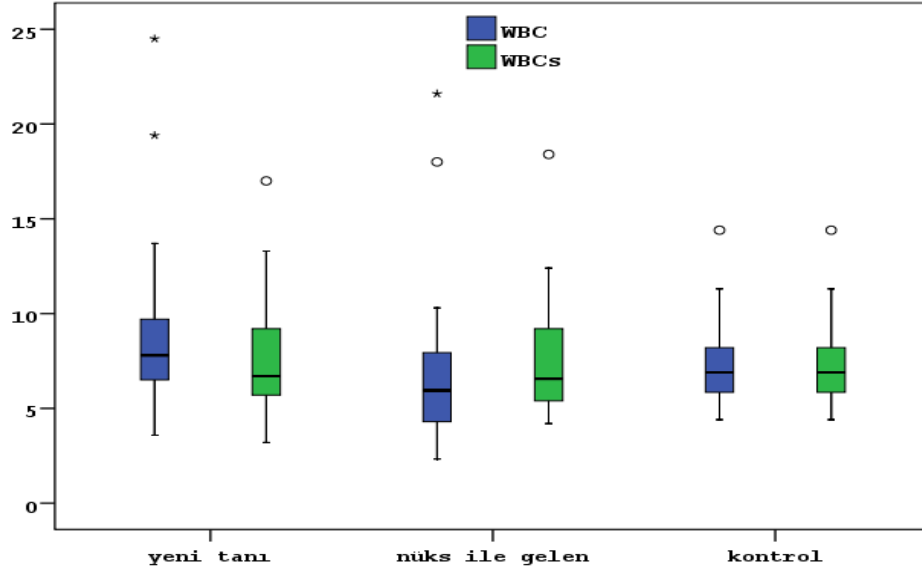
Tedaviye yanıt **yeni tanı alan hastalarda** daha yüksek oranda ( $p=0.002$ ) gerçekleşti. Bu grupta tam cevap 46/78 (% 59) ,kısmi cevap 12/78 (% 15.4), sabit hastalık 4/78 (% 5.1), tümör kitlesinde artış:16/78 (% 20.5), **nüks hastalarda** tam cevap: 7/21 (% 33), kısmi cevap 0 (% 0), sabit hastalık 2/21 (% 9.5), tümör kitlesinde artış 12/21 (% 57.1) oranlarında gerçekleşti. Yeni tanı ile gelenlerin % 74.4` ü tedaviye tam yanıt verirken, nüks ile gelen hastaların % 66.6 sı tedaviye tam yanıt vermedi.

**Tablo 15. Hastaların Tanı Sırasındaki Özellikleri**

|                        |       | YENİTANI |        | NÜKS |        | p     |
|------------------------|-------|----------|--------|------|--------|-------|
|                        |       | SAYI     | (%)    | SAYI | (%)    |       |
| Tanı yaşı              | <60   | 51       | (65.4) | 19   | (90.5) | 0.030 |
|                        | ≥60   | 27       | (34.6) | 2    | (9.5)  |       |
| Cinsiyet               | Kadın | 37       | (47.4) | 6    | (28.6) | 0.143 |
|                        | Erkek | 41       | (52.6) | 15   | (71.4) |       |
| ECOG performans        | 0-1   | 50       | (64.1) | 17   | (81)   | 0.192 |
|                        | ≥2    | 28       | (35.9) | 4    | (19)   |       |
| B Semptomları olanlar  | var   | 60       | (76.9) | 15   | (71.4) | 0.579 |
|                        | yok   | 18       | (23.1) | 6    | (28.6) |       |
| Bulky hastalık(≥10 cm) |       | 3        | (3.8)  | 2    | (9.5)  | 0.286 |
| Ekstranodal            | 0     | 44       | (56.4) | 12   | (57.1) | 0.616 |
|                        | 1     | 32       | (41)   | 9    | (42.9) |       |
|                        | ≥2    | 2        | (2.6)  | 0    | (0)    |       |
| Ann Arbor Evresi I     | I     | 13       | (16.7) | 2    | (9.5)  | 0.643 |
|                        | II    | 26       | (33.3) | 7    | (33.3) |       |
|                        | III   | 19       | (24.4) | 4    | (19)   |       |
|                        | IV    | 20       | (25.6) | 8    | (38.1) |       |
| Yüksek LDH             |       | 53       | (67.9) | 15   | (71.4) | 0.759 |
| IPI risk grupları      |       |          |        |      |        |       |
| Düşük (IPI=0 veya 1)   |       | 30       | (38.5) | 10   | (47.6) | 0.221 |
| Düşük-orta (IPI=2)     |       | 23       | (29.5) | 8    | (38.1) |       |
| Yüksek-orta (IPI=3)    |       | 19       | (24.4) | 3    | (14.3) |       |
| Yüksek(IPI=4 veya 5)   |       | 6        | (7.7)  | 0    | (0)    |       |
| RT alanlar             |       | 8        | (10.3) | 8    | (38.1) | 0.005 |

RT; Radyo Terapi

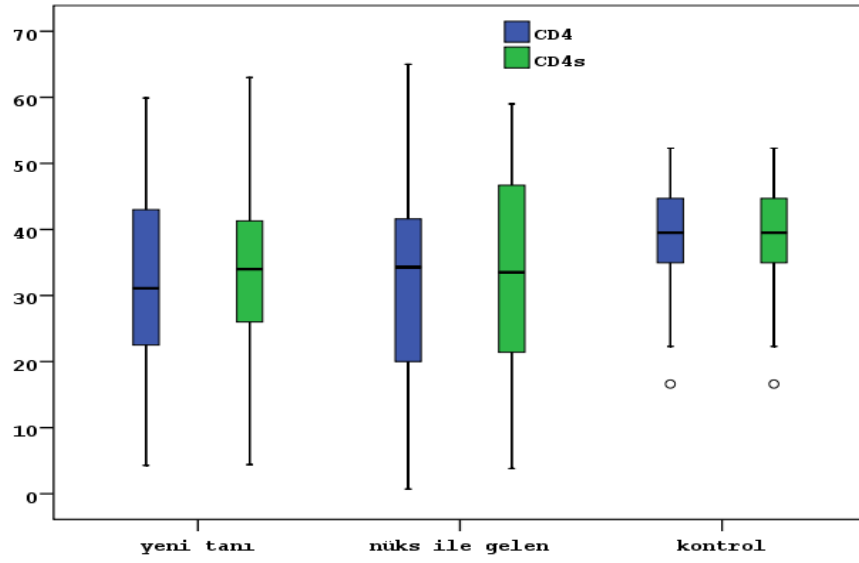
## Biyokimyasal parametrelerin kontrol grubu ve tedaviye cevapla karşılaştırılması;



Şekil -2.Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki WBC değerleri.

Kontrol grubu ile yeni tanı alanların tedavi öncesi WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.007$ ). Yeni tanı alanlarda kemoterapi sonrasında düşüş gözlenmektedir ( $p=0.058$ ).

Tedavi sonrası WBC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p=0.941$ ).

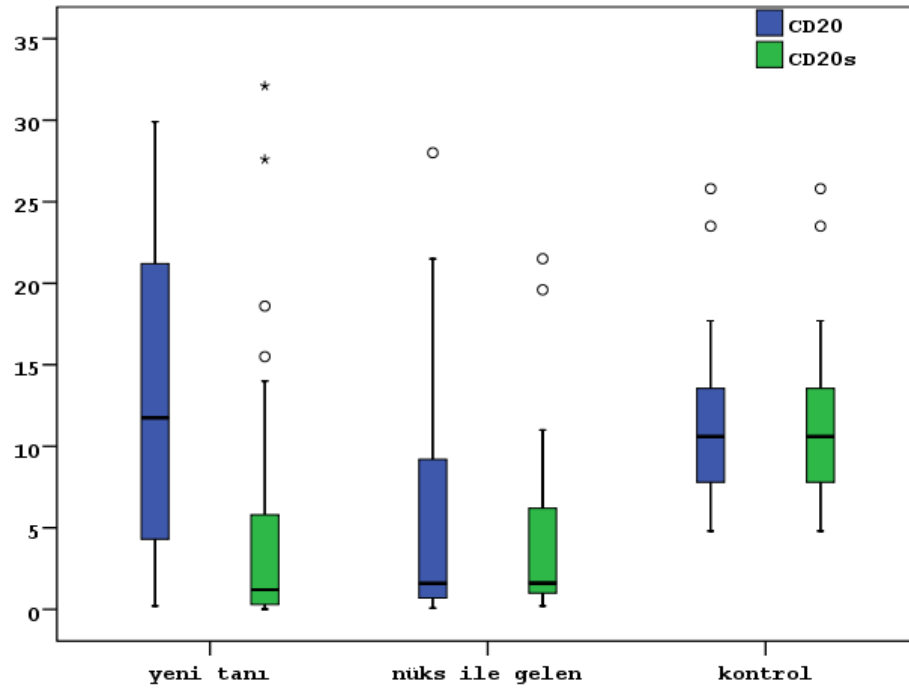


**Şekil -3 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki CD<sub>4</sub> değerleri.**

CD<sub>4</sub>, KT sonrası beklenildiği gibi yükselme eğilimi gösterdi.

CD<sub>4</sub> düzeyi tedavi öncesi gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ( $p=0.010$ ). Yeni tanı alanların KT öncesi düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0.004$ ). Nüks hastaların KT öncesi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur ( $p=0.026$ ). (Şekil-2)

CD<sub>8</sub> yeni tanı alan hastalar arasında KT öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nüks hastaların da KT öncesi ( $p=0.486$ ) ve KT sonrası ( $p=0.544$ ) değerlerde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.



Şekil -4 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki CD<sub>20</sub> değerleri.

CD<sub>20</sub> seviyeleri karşılaştırıldığında, yeni tanı alan hastalarda KT öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Nüks ile başvuran hastalarda ise anlamlı düşüş gözlenmedi ( $p = 0.642$ ). KT öncesinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardı. Yeni tanı alan hastalarda CD<sub>20</sub> değerleri daha yüksek ( $12.09 \pm 13.79$ ), nüks hastalarında ( $7.30 \pm 9.51$ ), kontrol grubunda ( $11.25 \pm 4.79$ ) ( $p = 0.016$ ) idi. KT sonrası değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar vardır ( $p < 0.001$ ). Yeni tanı ve nüks hastalarının KT öncesi değerlerinde yeni tanı alan grupta daha yüksek bir düzey mevcuttur ( $p = 0.038$ ). CD<sub>20</sub> yüksekliği olan hasta sayısı daha fazlaydı. Aynı durum yeni tanı alan hasta grubunun KT öncesi değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da gözlenmektedir ( $p = 0.006$ ). (tablo 16)

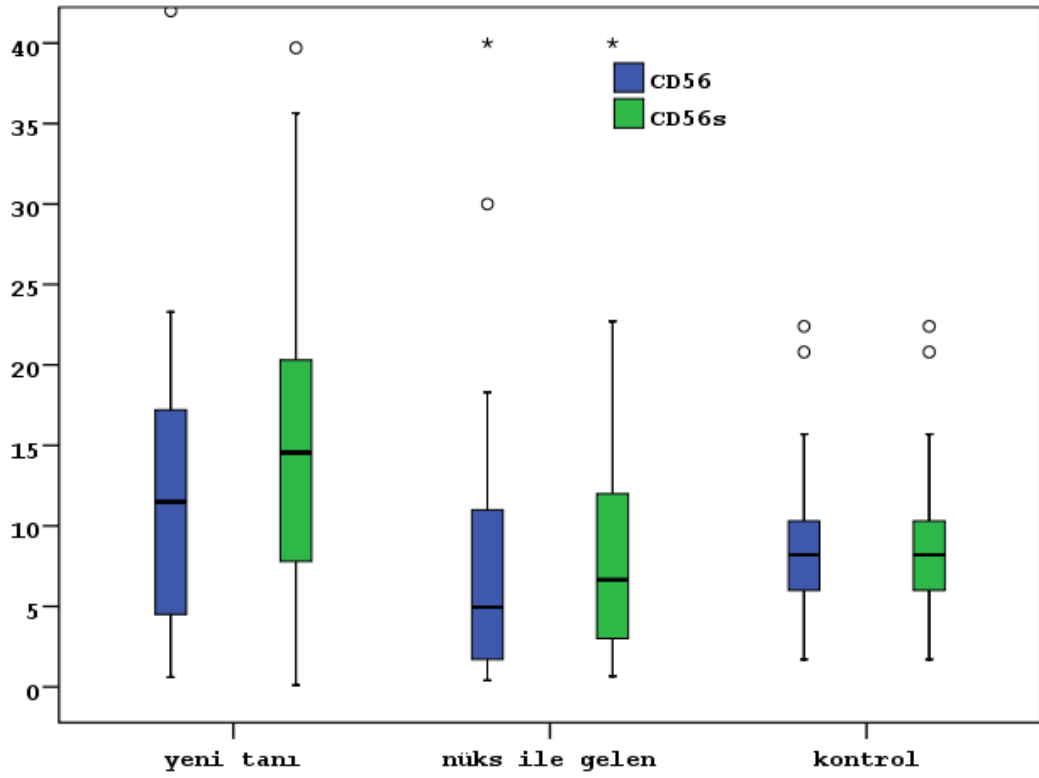
**Tablo 16. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki CD<sub>20</sub> parametrelerin karşılaştırılması**

|                   | YENİ TANI1                 | NÜKS2                       | KONTROL3                     |                   |       |        |        |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|-------|--------|--------|
|                   | X±SD<br>Med.<br>(Min/Max.) | X± SD<br>Med.<br>(Min/Max.) | X± SD<br>Med.<br>(Min/Max.)  | P <sub>grup</sub> | p1-2  | p1-3   | p2-3   |
| CD <sub>20</sub>  | 12.09±13.79<br>8.65(0/82)  | 7.30±9.51<br>2(0.1/29.8)    | 11.25±4.79<br>10.6(4.8/25.8) | 0.016             | 0.038 | 0.134  | 0.006  |
| CD <sub>20s</sub> | 4.73±7.71<br>1.2(0/32.1)   | 5.06±6.56<br>1.60(0.2/21.5) | 11.25±4.79<br>10.6(4.8/25.8) | <0.001            | 0.330 | <0.001 | <0.001 |
| p                 | <0.001                     | 0.642                       |                              |                   |       |        |        |

KT sonrası değerlerdeki farklılıklar anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Yeni tanı alan hastaların KT sonrası değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür ( $p<0.001$ ). Nüks hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KT sonrası anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $p<0.001$ ).

CD<sub>25</sub> yeni tanı alan hastalar arasında KT öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.338$ ). Nüks hastaların da KT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir farklılık oluşmadı ( $p=0.438$ ). Gruplar arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (KT öncesi  $p=0.587$ , KT sonrası  $p=0.437$ ).



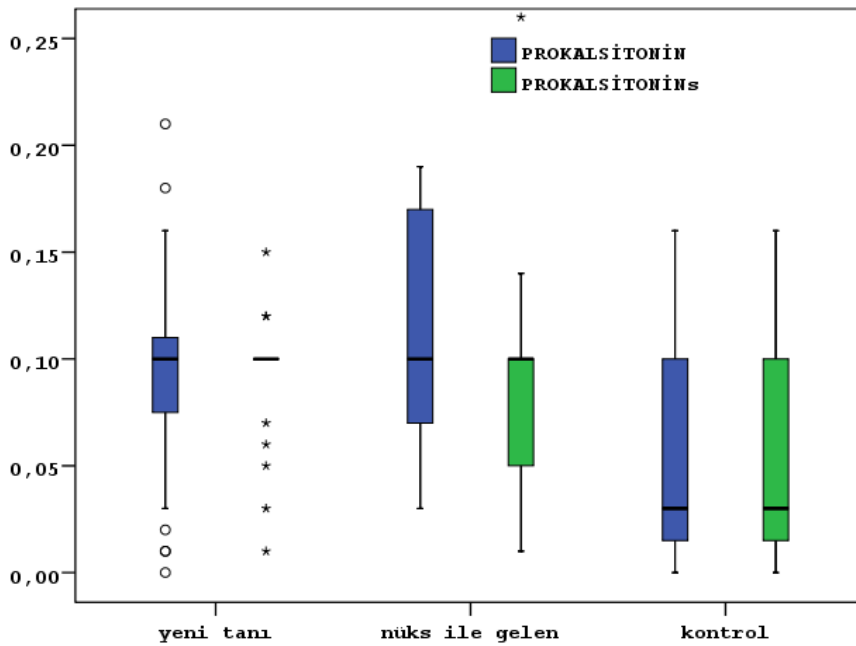


Şekil -5. Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki CD<sub>56</sub> değerleri.

Tablo 17. Yeni tanı, nüks, kontrol grubu arasındaki CD 56 parametrelerin karşılaştırılması

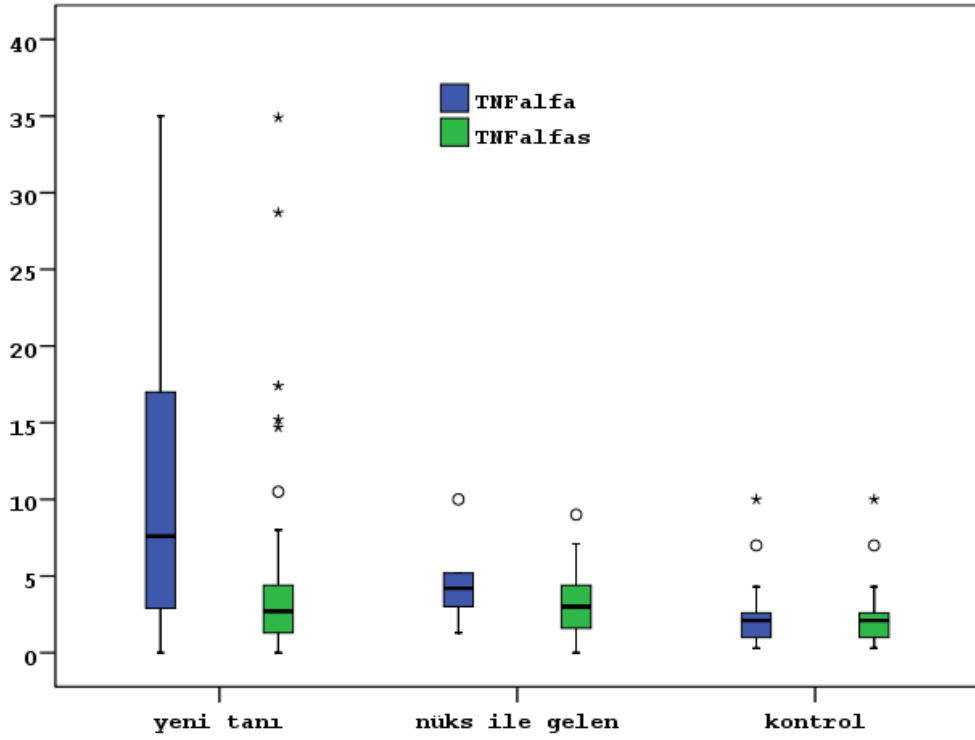
|                   | YENİ TANI1                     | NÜKS2                      | KONTROL3                   |                   | Yeni tanı-nüks farkı | Yeni tanı-kontrol farkı | Nüks-kontrol farkı |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|
|                   | X±SD<br>Med. (Min/Max.)        | X± SD<br>Med. (Min/Max.)   | X± SD<br>Med. (Min/Max.)   | P <sub>grup</sub> | p1-2                 | p1-3                    | p2-3               |
| CD <sub>56</sub>  | 12.34±10.68<br>10.9(0.5/61.9)  | 8.82±10.62<br>4.30(0.4/40) | 8.89±4.49<br>8.2(1.7/22.4) | 0.075             | 0.046                | 0.296                   | 0.059              |
| CD <sub>56s</sub> | 15.88±10.66<br>14.55(0.1/43.5) | 9.17±9.58<br>6.65(0.7/40)  | 8.90±4.49<br>8.2(1.7/22.4) | 0.002             | 0.009                | 0.001                   | 0.275              |
| p                 | 0.044                          | 0.717                      |                            |                   |                      |                         |                    |

CD<sub>56</sub> değerleri bakımından, gruplar arasında KT sonrasında anlamlı farklılıklar oluşmuştur ( $p=0.002$ ), KT öncesinde ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0.075$ ). Yeni tanı hastalarında CD<sub>56</sub>, KT sonrasında, KT öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir ( $p=0.044$ ). Kontrol grubu ile kıyaslandığında KT öncesi-sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0.296$ ), önemli bir veri, yeni tanı hasta grubunda KT sonrası CD<sub>56</sub> değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmesiydi ( $p=0.001$ ). Nüks hastalarında ise sadece KT öncesi değerlerde kontrol grubuna göre düşük seyretmektedir ( $p=0.059$ ).



Şekil -6 Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki Prokalsitonin değerleri.

Prokalsitonin değerleri gruplar arasında KT öncesi ( $p<0.001$ ) ve sonrası ( $p<0.001$ ) anlamlı farklılıklar göstermektedir. Yeni tanı alan hastalarda KT öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken ( $p=0.341$ ), kontrol grubuna göre hem KT öncesi ( $p<0.001$ ), hem de sonrasında ( $p<0.001$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Nüks hastalarında KT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0.139$ ). Bu parametre ile ilgili önemli bir başka veri prokalsitonin'in, nüks hastalarda kontrol grubuna göre (KT öncesi ( $p=0.001$ ) ve sonrası ( $p=0.016$ )) anlamlı olarak yüksek olmasıdır.



**Şekil -7** Araştırma gruplarına göre tedavi başında ve son gelişindeki TNF $\alpha$  değerleri.

TNF $\alpha$  değerleri konusunda KT, farklılık oluşturmuştur ( $p < 0.001$ ). Yeni tanı alan hastalarda KT sonrası değerlerde anlamlı bir düşüş vardır ( $p = 0.002$ ). Yeni tanı alan hastalarda kontrol grubuna göre KT öncesi anlamlı bir yükseklik mevcuttur ( $p < 0.001$ ). Ama KT sonrasında sağlıklı gruptan anlamlı bir fark tespit edilmemiş ( $p = 0.181$ ), yani hastalardaki yüksek TNF $\alpha$  seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna yaklaşmıştır.

## IPI Skorunun Parametrelerle Değerlendirilmesi

IPI skoru arttıkça evredeki derece artmaktadır (p <0.001). (tablo 18)

**Tablo 18. IPI skorunun evre ile ilişkisi**

| EVRE | IPI Skoru |           |          |          |
|------|-----------|-----------|----------|----------|
|      | Skor (%)  | Skor (%)  | Skor (%) | Skor (%) |
|      | 1         | 2         | 3        | 4        |
| 1    | 12 (30)   | 2 (6.5)   | 1 (4.5)  | 0        |
| 2    | 20 (50)   | 8 (25.8)  | 4 (18.2) | 1 (16.7) |
| 3    | 5 (12.5)  | 7 (22.6)  | 9 (40.9) | 2 (33.3) |
| 4    | 3 (7.5)   | 14 (45.2) | 8 (36.4) | 3 (50)   |

IPI skoru arttıkça tedaviye yanıt azalmaktadır (p=0.001). IPI skoru I olanların tedaviye olumlu yanıtı % 85, II olanların % 58.1, III olanların % 40.9 olarak gözlenmiştir. IPI skoru IV olanlar 6 kişi olması nedeniyle değerlendirilmedi.(tablo 19)

**Tablo 19 IPI skorunun tedaviye yanıtla ilişkisi**

| Tedaviye yanıt | IPI skoru |           |          |          |
|----------------|-----------|-----------|----------|----------|
|                | Skor (%)  | Skor (%)  | Skor (%) | Skor (%) |
|                | 1         | 2         | 3        | 4        |
| 1              | 29 (72.5) | 16 (51.6) | 4 (18.2) | 4 (66.7) |
| 2              | 5 (12.5)  | 2 (6.5)   | 5 (22.7) | 0        |
| 3              | 2 (5)     | 2 (6.5)   | 2 (9.1)  | 0        |
| 4              | 4 (10)    | 11 (35)   | 11 (50)  | 2 (33.3) |

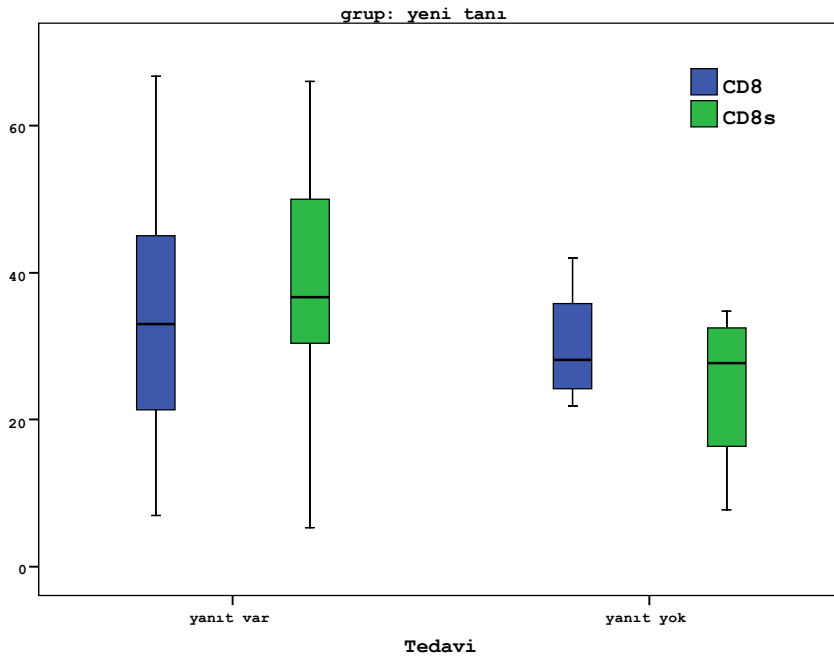
IPI skoru I olanların % 60, II olanların % 77.4'ü, III olanların %95.5'i, IV olanların % 100'de B semptomu gözlenmiştir (p=0.001).

IPI skoru I olanların 12 (%30), II olanların 3 (9.7), III olanların 0, IV olanların 1 (%16.7)'i RT almıştır.

IPI skoru I olanların 30 (%75), II olanların 23 (%74.2), III olanların 21 (%95.5), IV olanların 5 (%83.3)'i Rituksumab tedavisi almıştır (p=0.121).

IPI skoru I olanların 40(% 100), II olanların 23(% 74.2), III olanların 4 (% 18.2), IV olanların 0'ı ECOG performans iyi olanlardı. IPI skoru I olanların 0, II olanların (% 25.8), III olanların 18(% 81.8), IV olanların 6(% 100)'ı ECOG performans kötü olanlardı.

### Tedaviye Yanıt Verenleri Karşılaştırma

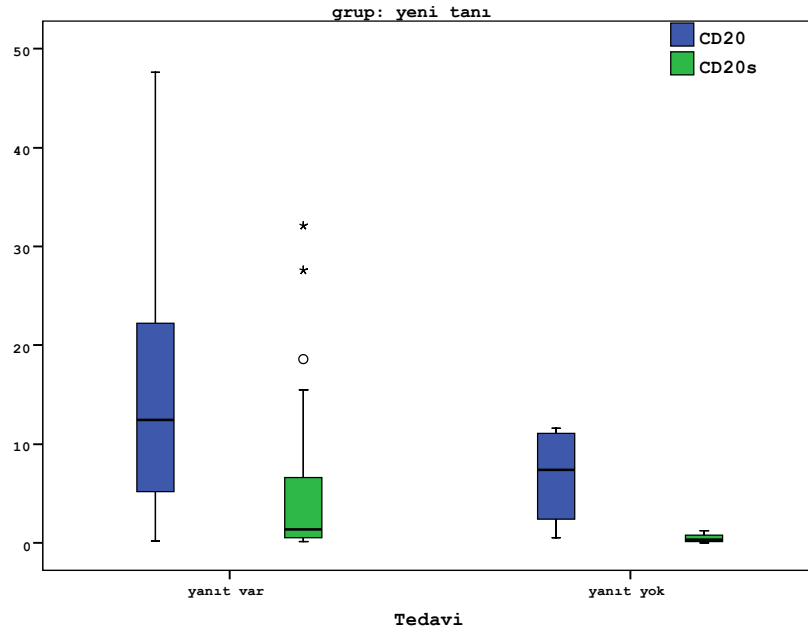


Şekil 8 Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap CD<sub>8</sub> değerleri

Tedavi öncesi CD<sub>8</sub> değerleri tedaviye yanıt verenlerde vermeyenler arasında fark yok (p=0.932). Ama tedavi sonrası tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre CD<sub>8</sub> seviyesi daha yüksek (p=0.046).(tablo 20)

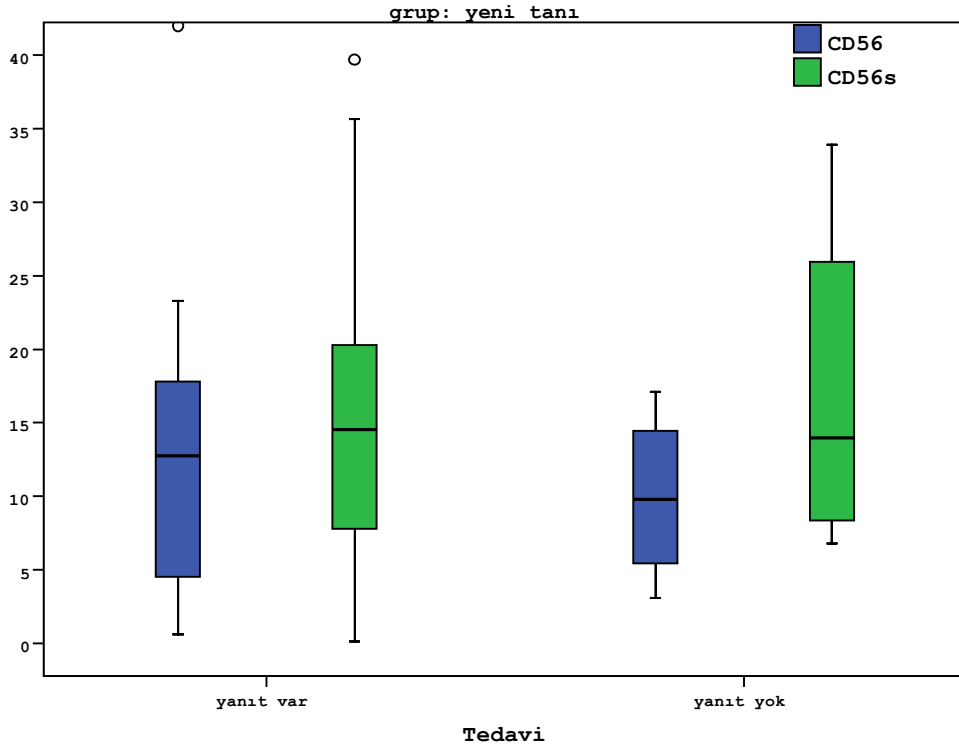
**Tablo 20.Yeni tanı ile gelen grubun Laboratuvar bulguları ile Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi**

| Yeni tanı grubu    | Tedaviye yanıt                     |                                      | P      |         |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------|---------|
|                    | VAR                                | YOK                                  |        |         |
|                    | X±SD<br>Med. (Min/Max.)            | X±SD<br>Med. (Min/Max.)              | Öncesi | Sonrası |
| CD <sub>8</sub>    | 32.824±15.53<br>33(7/66.7)         | 30±8.58<br>28.1(21.9/42)             | 0.932  | 0.046   |
| CD <sub>8</sub> s  | 38.18±14.70<br>36.63(5.3/66)       | 24.45±11.78<br>27.65(7.8/34.7)       |        |         |
| CD <sub>20</sub>   | 15.42±13.30<br>12.4(0.2/61.3)      | 6.72±5.24<br>7.4(0.5/11.6)           | 0.744  | 0.052   |
| CD <sub>20</sub> s | 5.22±8.01<br>1.35(0.1/32.1)        | 0.45±0.52<br>0.3(0/1.2)              |        |         |
| CD <sub>56</sub>   | 13.057±10.99<br>12.75(0.6/48.8)    | 9.95±5.9<br>9.8(3.1/17.1)            | 0.066  | 0.982   |
| CD <sub>56</sub> s | 15.73±10.67<br>14.55(0.1/43.5)     | 17.15±12.12<br>13.95(6.8/33.9)       |        |         |
| TNF <sub>α</sub>   | 17.87±25.57<br>7.6(0/99.5)         | 110.07±206.71<br>9.7(0.9/420)        | 0.064  | 0.476   |
| TNF <sub>α</sub> s | 4.39±6.65<br>2.7(0/35)             | 11.5±13.28<br>8.6(0/29)              |        |         |
| Ferritin           | 236.65±242.17<br>186.70(5.67/1223) | 718.77±645.24<br>455.10(287.9/1.677) | 0.020  | 0.107   |
| Ferritin s         | 393.14±458.95<br>188.45(5.6/1822)  | 846.45±1067.53<br>396.35(155.1/2438) |        |         |



Şekil 9. Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap CD<sub>20</sub> değerleri

CD<sub>20</sub> yeni tanı ve nüks grubu birlikte incelenerek Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada önceki ortalaması  $10.84 \pm 9.7$ , median 9.45 (0.1/29.9), sonrasında ortalama  $6.41 \pm 8.44$ , median 2.73(0/32.1), ( $p=0.037$ ). İstatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.



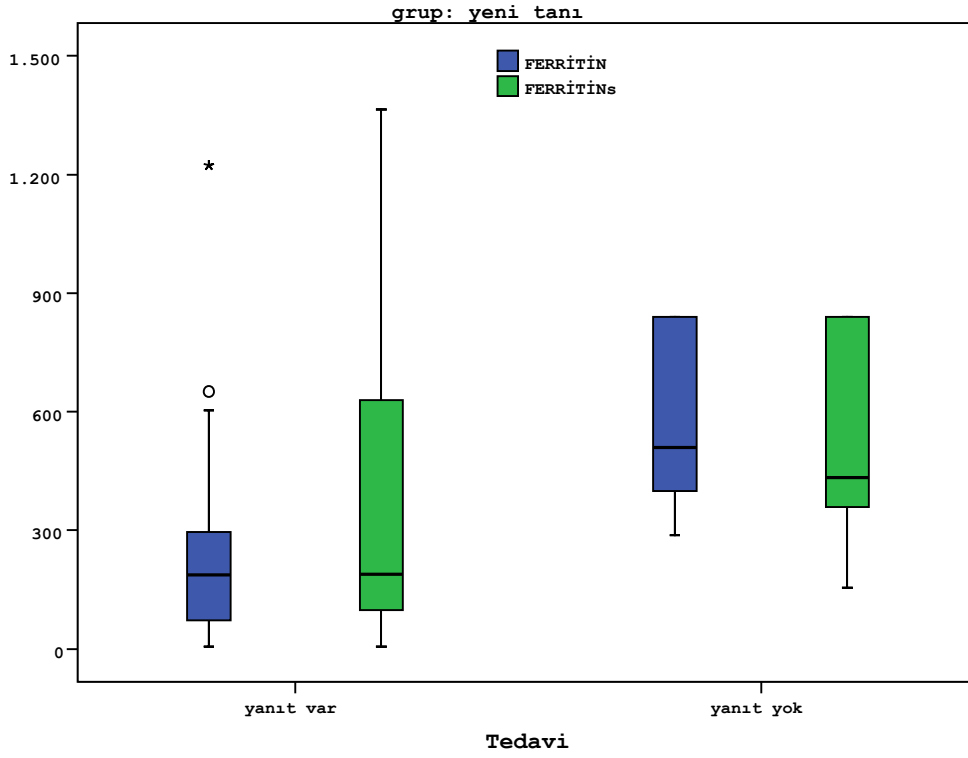
Şekil 10. Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap CD<sub>56</sub> değerleri

Tablo-21:CD<sub>56</sub>'nın tedaviye yanıt alan yeni tanı hasta grubunda değerlendirilmesi

| Yeni tanı grubu    | Tedaviye yanıt                  |                                | P      |         |
|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------|---------|
|                    | VAR                             | YOK                            |        |         |
|                    | X±SD<br>Med. (Min/Max.)         | X±SD<br>Med. (Min/Max.)        | Öncesi | Sonrası |
| CD <sub>56</sub>   | 13.057±10.99<br>12.75(0.6/48.8) | 9.95±5.9<br>9.8(3.1/17.1)      | 0.066  | 0.982   |
| CD <sub>56</sub> s | 15.73±10.67<br>14.55(0.1/43.5)  | 17.15±12.12<br>13.95(6.8/33.9) |        |         |

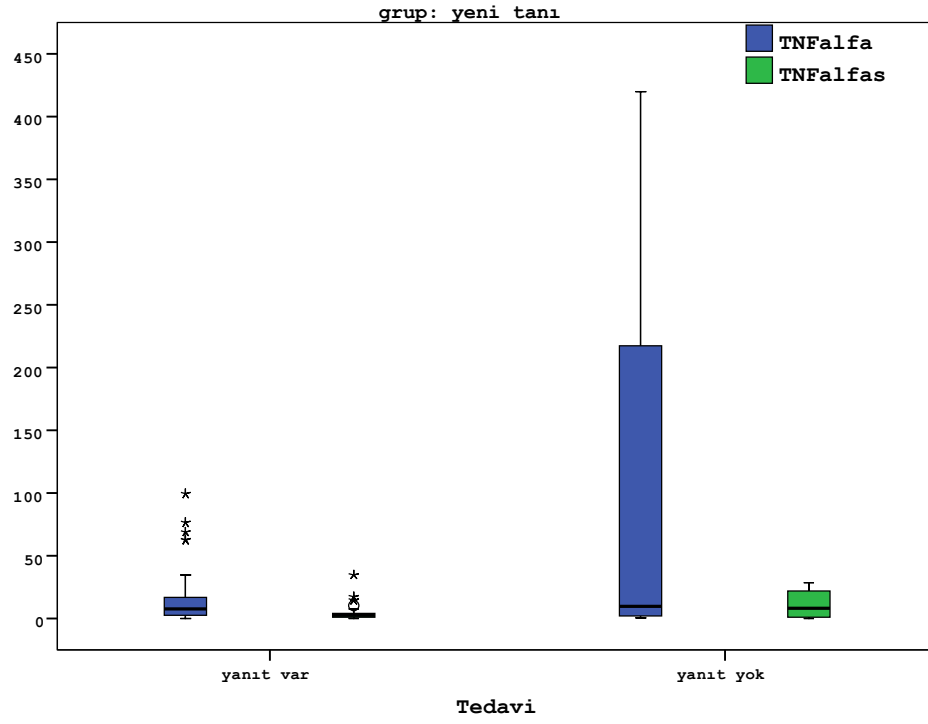
CD<sub>56</sub> tedavi öncesi değerleri, tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0.066). (tablo 21)





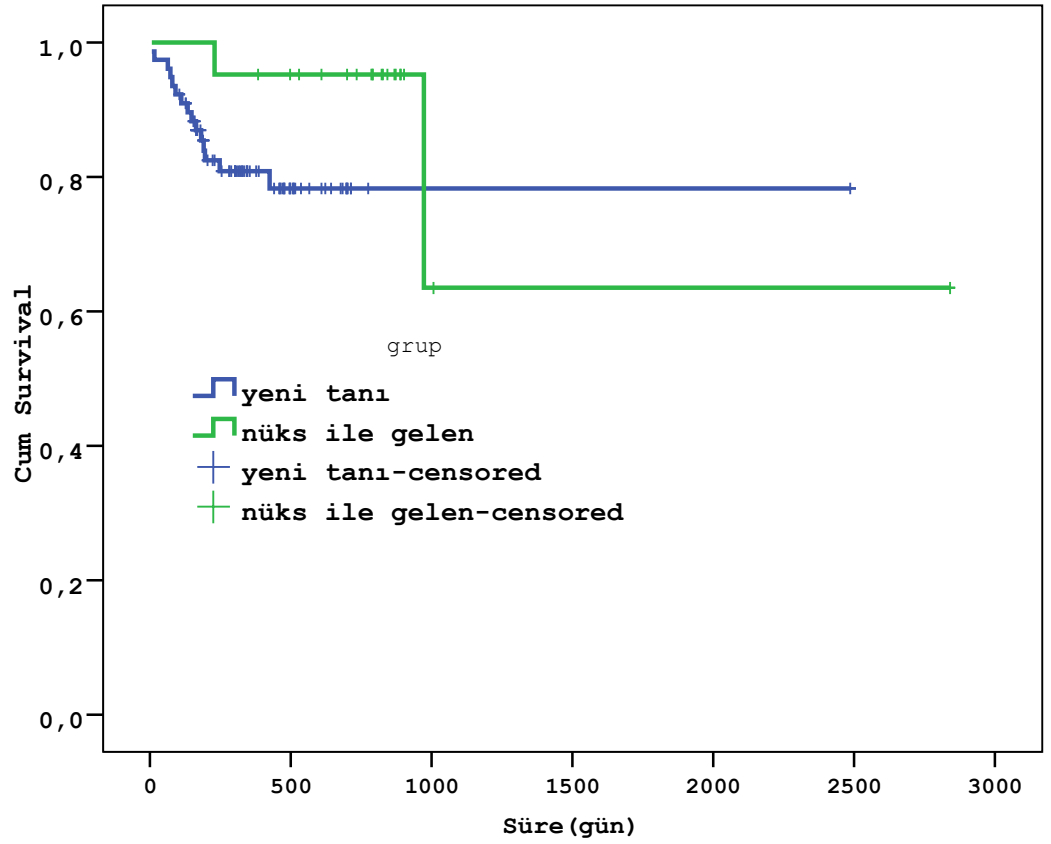
**Şekil-11: Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap ferritin değerleri**

Tedavi öncesi Ferritin değerleri tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha düşük ( $p=0.020$ ), aynı durum tedavi sonrası değerlerde gözlenmemektedir ( $p=0.197$ ). Buradaki (kemoterapi sonrası için) farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmayışının olası sebeplerinden biri hasta sayısının az olmasıdır.



Şekil 12. Yeni tanı alan hastalarda, tedaviye cevap  $TNF_{\alpha}$  değerleri

Tedavi öncesi  $TNF_{\alpha}$  değerleri tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha düşüktür ( $p=0.064$ ).

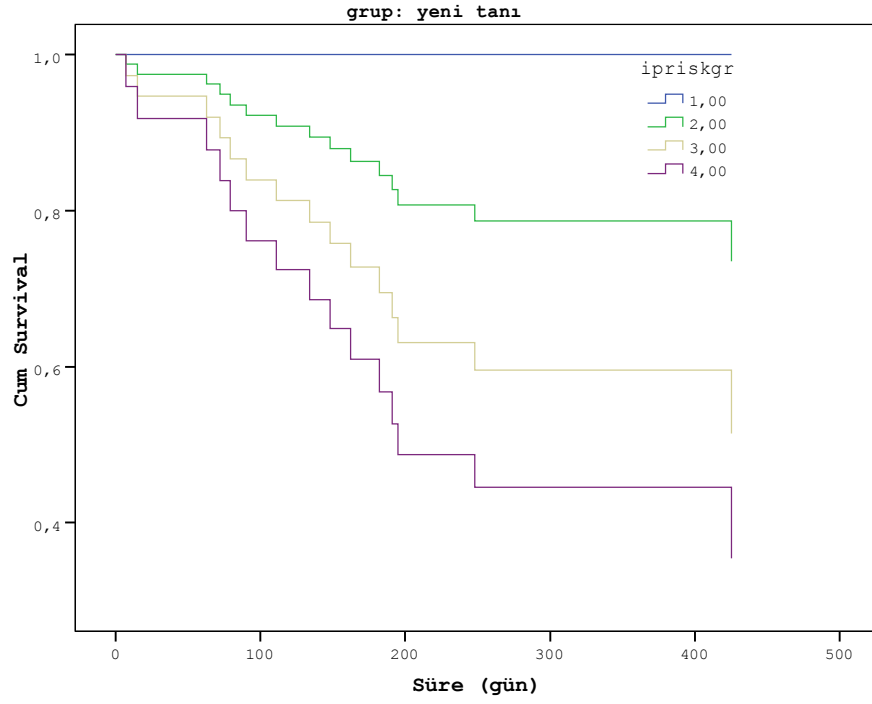


Şekil-13:Yeni tanı ve nüks grubunda yaşam süresi

### Yaşam Süresi

İlk bir yıl yaşama olasılığı nükslerde  $\% 88.4 \pm 7.8$ , yeni tanı alanlarda  $\% 88.3 \pm 3.7$  olarak gözlenmiştir. Yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p= 0.079$ ). Yeni tanı alan hastaların 36 ay yaşama olasılığı  $\% 80.9 \pm 4.6$ . Ama nükslerde bu oran  $\% 88.4 \pm 7.8$ . Bunun değişmediği gözlenmiş ve sabit kaldığı görülmüştür. İlk 1.5 yıldan sonra hayatta kaldığı gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Yeni tanı ile gelenlerin  $\%74.4$ 'ü , nüks ile gelenlerin  $\%33.3$ 'ü tedaviye tam yanıt vermişlerdir.



**Şekil-14.Yaşam olasılıklarının IPI skoruna göre karşılaştırılması**

Yaşam olasılıklarının IPI skorlarına göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p= 0.399$ ). Ancak şekilde görüldüğü gibi yaşam olasılıkları farklı dağılım göstermektedir. IPI skoru 1 olan hastaların 8 ay yaşama süresi % 100, IP skoru 2 olanların 8 ay yaşama süresi % 80, IPI skorları 3 olanların 8 ay yaşama süresi % 60, IPI skoru 4 olanların 8 ay yaşama süresi % 40 yaşam olasılıkları bu seviyede kalmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Lenfomalarda erken ve doğru tanı ile birlikte hastalığın yaygınlık derecesinin belirlenmesi büyük önem taşır. Hastalığın evrelendirilmesinde tomografi, ultrasonografi, kemik iliği aspirasyonu gibi metodlar kullanılmaktadır. Bunun yanında lenfomalarda erken tanıya gidebilmek, hastalığın tedaviye verdiği cevabı gözlemek, yaygınlığını tespit etmek için çeşitli tümör belirteçleri tanımlanmıştır. Susan ve arkadaşları ideal tümör belirteçlerinin, tümörün histopatolojik sınıflandırılmasında, yeni tanı konmuş malign hastalığı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası hastalığın yayılımının değerlendirilmesi konusunda yardımcı olan ayrıca hastaların tedaviye cevabını takip etmekte ve hastalık olmaksızın nüksün erken belirlenmesinde, dolayısıyla hastaların gerçek anlamda takip edilmesinde yardımcı olabilecek bir araç olmasını öngörmektedirler.<sup>57</sup>

Pek çok klinik ve laboratuvar parametrelerinin sağkalım ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bunlardan serum LDH seviyesi, ektranodal tutulan bölge sayısı, en büyük tümör kitlesinin çapı veya evre gibi faktörler tümörün agresif potansiyelini; performans durumu ve B semptomları, anemi, serum CRP seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı gibi faktörler hastanın hastalığa yanıtını ve yaş ile performans durumu da hastanın tedaviye toleransını yansıtır. Geniş ölçekli bir çalışma ile bu parametreler analiz edilmiş ve öne çıkan parametreler ile Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI) geliştirilmiştir.<sup>58</sup>

Tedaviye yanıt oranlarının değerlendirilmesi yüksek kaliteli tetkiklere ve yetenekli uzmanlara bağlı olduğu için sağkalım verilerine göre daha az güvenilirdir. Buna karşın malign lenfomaların tedavisinde önemli bir sonlanım noktası ve prognostik faktör olmayı sürdürmektedir. Bizim çalışmamızda yeni tanı ile gelenlerin %74.4'ü, nüks ile gelenlerin % 33.3'ü tedaviye tam yanıt vermişlerdir. Batı toplumunda yapılan geniş serili çalışmalarda bu oran yeni tanı alanlarda tam yanıt % 50 ile % 80 arasında değişmektedir. Ayrıca yapılan düşük klinik evreli (I ve II) hastaların alındığı bir başka çalışmada tam yanıt oranları % 68 saptanmış<sup>59</sup> olup bizim çalışmamızdaki aynı evredeki hastaların (tedaviye yanıt olan Evre II hastalar % 69.2) tam yanıt oranları ile uyumludur

## Deneklerde IPI Skoru:

Çalışmamızda WHO sınıflamasına göre Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların tedaviye yanıtları ve sağkalımları IPI'ye göre incelendi. Sağkalım analizlerinde hem 2 hem de 5 yıllık sağkalım süreleri belirlenmiş olmasına karşın takip süreleri kısa olduğu için, çalışmamızda hastaların sağkalım sonuçlarını çalıştık, ama tartışmada yer vermedik. IPI'ye dayanak olan geniş hasta serili çalışmada ölümlerin pek çoğunun ilk iki yılda gerçekleştiği göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda ilk bir yıl yaşama olasılığı nükslerde  $88.4 \pm 7.8$ , yeni tanı alanlarda  $88.3 \pm 3.7$  olarak gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda B semptomları olan hastalarda tedaviye yanıt oranlarının<sup>60</sup> ve ortalama sağkalımın düştüğü gözlemlenmiştir.<sup>61</sup> Çalışmamızda IPI skoru düşük olanlarda, B semptomu daha az hastada gözlemlendi. IPI skoru IV olanlarda B semptomu görülme sıklığı % 100 idi ( $p=0.001$ ). Çalışmamızda IPI skoru daha düşük olanlarda B semptomunun daha az görülmesi, beraberinde tedaviye yanıtın iyi olması ; bu iki parametrenin tedaviye olan etkisini açıkça göstermektedir.

Performans durumu hastanın genel durumu ile ilgili bir ölçüttür. B semptomları, tümör yükü, eşlik eden hastalıklar ve yaş gibi diğer parametreler ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan tüm çalışmalarda IPI skoru güçlü bir prognostik faktör olarak görülmektedir.<sup>6</sup> Çalışmamızda IPI skoru arttıkça tedaviye yanıtın azaldığı ( $p=0.01$ ). IPI skoru I olanların 40(% 100), II olanların 23(%74.2), III olanların 4 (% 18.2), IV olanların 0'ı ECOG performans iyi olanlardı. IPI skoru I olanların 0, II olanların 8(% 25.8), III olanların 18(% 81.8), IV olanların 6(% 100)'ı ECOG performans kötü olanlardı. Çalışmamızda kötü performans durumunun tedaviyi olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır.

Çeşitli malign hastalıklarda yaşın prognostik önemi olduğu belirlenmiştir. Yüksek dereceli lenfomalarda yapılan pek çok çalışmada<sup>59</sup> ileri yaş düşük sağkalımla ilişkili görülürken bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.<sup>60,61</sup> Bazı başka çalışmalarda ise aradaki bu farkın diğer ölüm sebepleri ve tedavi toksisitesine bağlı ölümler dışlandığında ortadan kalktığı vurgulanmıştır.<sup>58</sup>

Tümör biyolojisinin agresifliği ve hastalığın yeniden ortaya çıkma riskine göre anti kanser tedavisinin bireyselleştirilmesi için, tedavi öncesinde prognostik faktörlerin değerlendirilmesi çok önemlidir. 1993 yılında ortaya konduğundan bu yana izleyen çalışmalarda IPI'nin gerek agresif lenfomalar gerekse düşük dereceli lenfomalarda prognozu belirlemede değerliliği gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Çalışmamızda sonuçlar IPI çalışmasının sonuçlarıyla genel olarak uyumlu bulunmuştur. IPI çalışmasında yer almayan diğer parametreler ile yapılan çok değişkenli analizlerde IPI, sağkalım üzerine bağımsız olarak etkili bulunmuştur. Bu parametreler IPI'nin içinde yer alan parametreler ile işleme alındığında ise yalnızca kemik iliği tutulumu anlamlılığını korumuştur.

Klinik evre genel sağkalıma etkili görülmektedir. Bu çalışmada da daha önce yapılmış pek çok çalışmada olduğu gibi ileri evrenin düşük sağkalımla anlamlı ilişkili olduğu saptandı.<sup>62</sup> Çalışmamızda IPI skoru arttıkça evredeki derecede artmaktaydı (p=0.001)

#### **Ekstranodal tutulum:**

Ekstranodal tutulum bir bölgede veya yaygın olarak tek başına ya da nodal tutulum ile birlikte olabilir. Tutulan ekstranodal bölge sayısı hastalığın yayılma eğiliminin bir yansımasıdır. Hastalığın iki ya da daha fazla ekstranodal bölgeyi tutmuş olması iyi bilinen önemli bir prognostik faktördür. Bazı ekstranodal bölgelerin tutulumunun özgün prognostik belirleyiciliği vardır ve kemik iliği tutulumu bunlardan biridir.<sup>56</sup> 1988 yılında İbrahim ve arkadaşlarınca IPI geliştirilmeden önce yapılan bir çalışmada karaciğer tutulumu , birlikte bakılan parametrelerden bağımsız olarak sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.<sup>63</sup> Çalışmamızda ekstranodal tutulum olmayanların % 77.3'ünde tedaviye yanıt vardı. % 22.7'sinde yanıt yoktu(p=0.656). Ekstranodal tutulum olanlarda tedaviye yanıt oranı bir bölge tutulumu olanlarda 23(% 71.9) hastada tedaviye yanıt var, 9(% 28.1) hastada tedaviye yanıt yoktu. Ekstranodal tutulum sayısı iki olanlarda tedaviye yanıt 1(% 50) hastada tedaviye yanıt vardı. 1(% 50) hastada tedaviye yanıt yoktu (p=0.656).İkiden fazla ekstranodal tutulumu olan hasta sayımız az olduğu için bu konuda bir yorum yapmayı uygun bulmadık

Pavlidis ve arkadaşları<sup>57</sup> tarafından yapılan çalışmada; tedavi edilmemiş 50 KLL ve Non-Hodgkin Lenfomalı hastanın serumunda C reaktif protein (CRP),  $\beta_2$  mikroglobulin ( $\beta_2$ M), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve çözünebilir IL-X2 reseptörlerine (s IL-2R) bakılmış. Bu hastalarda  $\beta_2$ M ve s IL-2R yüksek bulunurken ESR ve CRP düşük bulunmuş. s IL 2R ve  $\beta_2$ M yüksekliğinin B semptomları ve ileri evreyle ilişkisinin olduğu ifade edilip survey için prognostik öneme sahip olduğu düşünülmüş.<sup>57</sup> Çalıştığımız hasta grubunda  $\beta_2$  mikroglobulin prognostik bir önem taşımadığı gibi değerlendirdiğimiz diğer parametrelerle pozitif veya negatif bir korelasyon göstermedi.

Maqsood ve arkadaşları<sup>64</sup> tarafından yapılan çalışmada ise; ileri evre 108 NHL ve 38 Hodgkin lenfomalı hastada prognozla birlikte CRP seviyelerinin korelasyonu araştırılmış. Ortalama survey 7.4 ay olarak tespit edilmiş. CRP ile albumin seviyesi ve tümör tipi ile survey arasında önemli bir ilişki olduğu bulunmuş. Aksine sadece CRP konsantrasyonunun hastalıktan ölmenin ön tahmincisi olduğu, ileri dereceli NHL hastalarında CRP konsantrasyonunun surveyi önceden tespit ettiği sonucuna varılmış.<sup>64</sup> Çalışmamızda serum CRP, hasta gruplarında, kontrol grubunun çok üstünde seyretti(p=0.001). Yeni tanı alan ve nükseden hastalarda tedavi sonrasında gerçekleşen düşüşler istatistiki olarak önemli olmadı.

### **Serum LDH seviyeleri:**

Shioyama ve arkadaşları<sup>65</sup>, 1987-1997 tarihleri arasında 66 nüks NHL hastasında optimal tedavi stratejisini belirlemek için retrospektif analiz yapmışlar. Klinik remisyon sağlandıktan sonra nüks şekilleri, nüks için kullanılan tanı metodları ve salvage tedavisinin klinik sonucu, zamanla dikkate alınarak analiz edilmiş. Sonuçta 33 hastada 12 ay içinde nüks görülürken geri kalanda dereceli olarak ilk remisyondan sonra 12-48 ay içerisinde nüks ettiği görülmüş. Altmış altı hastanın 61'de nüks tanısı semptomatik yakınmalardan dolayı başvuran hastaların yapılan fizik muayene ve yüksek LDH seviyelerinden dolayı konmuştur. Sonuç olarak serum LDH yüksekliğinin asemptomatik NHL'lı hastalarda nüks belirtisi olduğu ve ayrıca, optimal tedavi stratejisini belirlemek için önemli faktör' de olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>65</sup>



Bizim çalışmamızda ise, yeni tedavi alan hastaların ilk değerlendirilmesinde % 67.9 olguda yüksek LDH seviyesi mevcuttu. Nüks ile gelen hasta grubunda ise % 71.4'ünde tedavi öncesi yüksek LDH seviyesi bulunmaktaydı. Bu da Shioyama ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu idi.

#### **Akut faz reaktantları:**

Aulbert ve Steffens tarafından yapılan çalışmada; 535 malign lenfomalı hastada ferritin konsantrasyonlarına bakılmış. % 54 hastada ferritin konsantrasyonu yüksek bulunmuş. Evre 4'de % 94, evre 3'de % 72.2, evre 2'de % 33.8, evre 1'de % 1.3 olarak yükselmiş olarak bulunmuş. Ferritin seviyeleri ile tümör kitlesinin ilişkili olduğu, serum ferritin konsantrasyonunun hastalığın aktivitesini yakinen takip ettiği, tedavi öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin tedavi sonrası tamamen normalleştiği, remisyonda olan hastaların ferritin seviyelerinin normalleştiği, progresyonda ise tekrar artışa geçtiği ifade edilmiştir.<sup>66</sup> Bizim çalışma grubumuzda da serum ferritin düzeyleri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubunun çok üstünde seyretti. Her ne kadar, bu seviyeler tedavi sonrasında düşme eğilimi gösterdi ise de, düşüş istatistiki olarak önemli ölçüde gerçekleşmedi. Tedavi sonrasında ferritin seviyeleri sağlıklı kontrol grubunun önemli ölçüde, üzerinde seyretti.( $p < 0.001$ ) Bu konudaki çarpıcı bir başka veri, yeni tanı alan hastalarda tedavi öncesi ferritin değerlerinin, tedaviye yanıt veren grupta, tedaviye yanıt vermeyenlere göre daha düşük düzeyde olması idi ( $p = 0.020$ ) Nüks eden hastalık ile müracaat edenlerde ise serum ferritin seviyesi ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki yoktu. Muhtemelen ya tedaviye direnç kazanmış olan rezidüel lenfoma hücreleri ferritin sentezlemeye devam ediyordu, yada kemoterapi nedeniyle gelişen hepatotoksisite nedeniyle ferritin metabolizması bozulmuştu veya neden ileri derecede hasarlanmış mikro çevre idi. Bir başka neden, çalışmanın devam ettiği süreçte nüks ile gelen hasta sayısının azlığı olabilir. Bu bulgu daha önce herhangi bir çalışmada özellikle araştırılmamış, önemli bir veridir.

Legouffe ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada serum CRP seviyesi tedavi öncesi yüksek olan hastalarda sağkalım belirgin düşük<sup>67</sup>; İskandinavya’da yapılan bir çalışmada da diğer akut faz belirteçlerinden ferritin serum seviyelerinin yüksek olması sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.<sup>68</sup> Çalışmamızda tedavi öncesi ferritin değerleri tedaviye yanıt verenlerde daha düşük olarak gözlenmiş olup literatür verisi ile uyumludur.

Son yirmi yılda lenfoid malignitelerde bazı serum plazma proteinleri yararlı tümör tanımlayıcıları olarak çalışılmıştır. C reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri Hodgkin hastalığı ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)’da araştırılmıştır. İleri evrede veya aktif hastalığı olanlarda erken evre veya tamamen remisyonda olan hastalara göre daha yüksek CRP seviyeleri tespit edilmiştir.<sup>28</sup>

Du Vilard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Hodgkin ve Hodgkin dışı malign lenfomalı hastalarda IL<sub>6</sub> düzeyinin yüksek olduğu ve serum IL<sub>6</sub> düzeyinin serum C reaktif protein, laktik dehidrogenaz ve ferritin düzeyleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. <sup>69</sup> Bizim çalışmamızda non-Hodgkin lenfomalı hastalarda yeni tanı ve nüks hasta grupları arasında kemoterapi öncesi IL<sub>6</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p= 0.113). Kemoterapi sonrası değerlerde de anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0.495). Bizim çalışma grubumuzda CRP kemoterapi öncesi ve sonrasında yeni tanı alan ve nüks hastalarda anlamlı olarak farklı olmadı, fakat tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubunun çok üzerinde seyretti. Hasta grubumuzda, serum CRP ve IL6 seviyesi arasında da önemli bir ilişki yoktu. Ulaştığımız verilerin Du Vilard ve ark verilerinden farklı olması; farklı etnik ve coğrafi kökenli hasta gruplarında tümöre verilen immün yanıt ta önemli farklılıklar olabileceğini ortaya koymaktadır. Belki zaman içinde nüks hasta sayımızı artırırsak verilerde bazı sapmalar olabilir.

### **Serum sitokin seviyeleri:**

Saymour ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IL<sub>6</sub> düzeyinin sedimantasyon düzeyi ile lineer korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. IL<sub>6</sub> düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. IL<sub>6</sub> düzeyinin sedimantasyon, trombosit sayısı, beyaz küre düzeyi ile lineer korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>70</sup>

Emilie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek risk B lenfomalarının tamamında değil ama büyük kısmında IL<sub>6</sub> düzeyinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir.<sup>71</sup>

Denizot ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre Hodgkin lenfomalı olguların % 75'inde Hodgkin dışı malign lenfomalı olguların % 40'ında IL<sub>6</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>72</sup>

Guillemo ve arkadaşlarının 119 Hodgkin dışı malign lenfomalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, B semptomlu olgularda daha yüksek olduğu, IL<sub>6</sub> düzeyi  $\geq 22$  pg/ml olanlarda yaşam süresinin azaldığı belirtilmiştir.<sup>73</sup>

Seymour ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek IL<sub>6</sub> düzeyinin daha fazla relaps ve ölümle birlikte olduğu göz önüne alınırsa<sup>70</sup> IL<sub>6</sub> prognostik faktörlerin yeni bir sınıfı olabilir. Serum IL<sub>6</sub> düzeyinin klinik önemi ve kullanılabilirliği ileri incelemeyi gerektirmektedir.

Bizim çalışmamızda yeni tanı alan hastalarda IL<sub>6</sub> seviyesi 61/78 hastada yüksek, 17/78 hastada düşük izlendi. Nüks ile gelenlerden; 17/21 hastada yüksek, 4/21 hastada düşük izlendi. Ama gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.113$ ). Kontrol grubunda ise sadece iki hastada IL<sub>6</sub> seviye yüksekliği vardı. Bu veri literatür ile kısmen uyumlu olup, lenfomada hücre kökenin T veya B hücre olması IL<sub>6</sub> seviyesi ile ilişki göstermedi. Bunun nedeni, değişik coğrafyalarda yaşayan toplumlar arasındaki fizyolojik, etnik farklılıklar olabilir ( $p=0.001$ )

#### **Periferik kan CD 20 seviyeleri:**

Çalışmamızda CD<sub>20</sub> seviyeleri karşılaştırıldığında yeni tanı alan hastalarda (78 hasta) tedavi sonrasında CD 20 seviyesinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Nüks ile başvuran hastalarda (21 hasta) ise anlamlı düşüş gözlenmedi ( $p=0.642$ ). CD<sub>20</sub> yeni tanı ve nüks grubu birlikte incelendiğinde; Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada tedavi öncesi ortalaması  $10.84 \pm 9.7$ , median 9.45 (0.1/29.9), tedavi sonrasında ortalama  $6.41 \pm 8.44$ , median 2.73 (0/32.1), ( $p=0.037$ ) seviyelerine indi. Bu, istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir düşüştür. Bu veri, CD 20 düzeyinin KT alan B hücreli NHL hastalarında, yanıt değerlendirmesinde ek bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yeni tanı almış hastalar ile nüks hastalardaki periferik kan CD<sub>20</sub> düzeylerini, karşılaştıran başka bir çalışmaya ulaşamadık. Bu önemli bir veridir. Daha

yüksek sayıdaki nüks NHL hastasında, CD 20 düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi bu verinin güvenilirliğini artıracaktır.

#### **Periferik kan CD<sub>4</sub> , CD<sub>8</sub> seviyeleri:**

Mackall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KT öncesi B hücre sayısı (CD<sub>19</sub>+ tanımlanan hücreler) KT sonrasına göre anlamlı olarak düşük miktarda tespit etti. KT öncesi  $149 \pm 46 / \text{mm}^3$  olan B hücre seviyesi KT sonrası  $4 \pm 1 / \text{mm}^3$  'e düştü ( $p=0.01$ ). CD<sub>4</sub> T hücreleri KT öncesi ortalama  $588 \pm 76 / \text{mm}^3$  'ten KT sonrası  $105 \pm 28 / \text{mm}^3$  'e düştü ( $p=0.002$ ). CD<sub>8</sub> T hücreleri KT öncesi ortalama  $382 \pm 41 / \text{mm}^3$  'ten KT sonrası  $150 \pm 46 / \text{mm}^3$  'e düştü ( $p=0.009$ ). CD<sub>56</sub> hücreleri KT öncesi ortalama  $171 \pm 30 / \text{mm}^3$  'ten KT sonrası  $114 \pm 24 / \text{mm}^3$  'e düştü ( $p=0.19$ ).<sup>74</sup> Bu değerlerde CD<sub>56</sub> için anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda'da tedavi öncesinde, CD<sub>4</sub> düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ( $p=0.010$ ). Hem yeni tanı alanların, hem de nüks ile müracaat edenlerin CD<sub>4</sub> düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p=0.004$ ,  $p=0.026$ ). Uygulanan tedavi hasta grupların periferik kanındaki CD<sub>4</sub> seviyelerini anlamlı ölçüde etkilememiştir. Bu değerler Mackall ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bizim çalışmamız aynı değerleri taşıyordu.

Lippman ve arkadaşlarının yaptığı DBBHL'i bir çalışmada CD<sub>8</sub> düzeyi normal değerden % 6 daha az olan hastaların kısa zamanda relaps geliştiğini bildirmiştir ( $p=0.008$ ). Buna rağmen aynı çalışmada CD<sub>4</sub> düzeyi % 6'dan az olan hastalarda daha kısa relapsız sağkalım gözlenmiştir ( $p=0.05$ ). Yani CD<sub>8</sub> düzeyi relapsız sağkalımda daha önemli bir rol oynamaktadır<sup>74</sup>. Buda CD<sub>8</sub> 'in sitotoksik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Tabi bu sonuçlar genel sağkalımı etkilemede tek başına değilde diğer prognostik faktörlerle beraber değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Çalışmamız, Lippman ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmayı destekler niteliktedir. CD<sub>4</sub> düzeyi, özellikle yeni tanı ve nüks hastalarında KT öncesi dönemde belirgin olarak düşük gözlenmişti. CD<sub>4</sub>, KT sonrası beklenildiği gibi yükselme eğilimi gösterdi. Tedavi sonrası değerler kontrol grubunun üzerine çıktı. Bir sitotoksik T lenfosit olan CD<sub>8</sub> seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi öncesi daha düşük idi. Tedavi sonrası tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre CD<sub>8</sub> seviyesi daha yüksek bulunmuştu ( $p=0.046$ ). Tedavi sonrası değerler kontrol grubunun üzerine çıktı. Gruplar arası karşılaştırmalar (Univariate

analizde) bu değişiklikler istatistiki olarak anlamlı olmakla beraber tedaviye cevap veren grupta, CD<sub>8</sub> seviyesindeki artışın daha belirgin olması idi (32.8±15.53'ten 38.18±14.70'e çıkması) (p=0.04)

#### **CD<sub>56</sub> (Naturel Killer Hücreler):**

NK aktivitesi ve dolaşan kandaki NK hücre sayısının normal oluşu, bu hücrelerin regüle ettiği doğal immün yanıtın sağlıklı olduğunu gösterir. Buna karşın NK hücre aktivitesindeki azalma çoğunlukla organizmadaki bir patolojiye işaret eder ve daha da önemlisi bir hastalığa yatkınlığın erken belirtisi olabilir. Kanserli hastalarda NK aktivitesi ölçümlerinin tedaviye yanıtı, relapsı ve metastazı izlemekte değerli bir parametre olabileceği üzerinde de durulmaktadır.

NHL'lı hastalarda NK aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalardan Metha ve arkadaşlarının araştırmasında 20'si erken evre (I+II=lokalize hastalık), 30'u ileri evre(III-IV= yaygın hastalık) olmak üzere 50 hastada NK aktivitesi çalışılmıştır.

Bu olguların tümünde, ileri evrede bulunanlarda daha belirgin olmak üzere NK aktivitesi düşük bulunmuştur. NK aktivitesinde azalma, hastalığın evresi ile korelasyon göstermektedir. Bu fonksiyondaki bozukluk, ileri evre olgularda daha belirgin olmak üzere, NK hücrelerinin bir hedeften diğerine geçiş kapasitesindeki (recycling) ve NK sitotoksik aktivitesindeki azalmaya bağlanmaktadır.<sup>75</sup>

Frydecka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 30 NHL'lı olguda tedavi öncesi ve sonrasında NK aktivitesini ölçtüklerinde; olguların tümünde hastalığın aktif döneminde bu aktivitenin azaldığını görmüşlerdir. Bu olgulardan 19'da tedavi sonrası klinik remisyonda NK aktivitesinin yükseldiğini; ileri evre hastalarda normale dönerken; erken evre hastalarda normalinde üstüne çıktığı bildirilmektedir.

Çalışmamızda CD<sub>56</sub> değerleri gruplar arasında KT sonrasında anlamlı farklılıklar oluşmuştur (p=0.002). KT öncesinde ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.075). Yeni tanı hastalarında CD<sub>56</sub>, KT sonrasında, KT öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir (p=0.044). Buda Metha , Frydecka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu idi. Önemli bir veri, yeni tanı hasta grubunda KT sonrası CD<sub>56</sub> değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmesiydi (p=0.001). Bu düşmeyi yeni tanı alan hastaların ileri evredeki hasta sayısının fazla olmasına bağlayabiliriz. Aynı

şekilde, nüks hastalarda KT öncesi CD<sub>56</sub> değerleri kontrol grubuna göre düşük seyretmektedir (p=0.059). CD<sub>56</sub> tedavi öncesi değerleri, tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0.066). Çalışmalarımız Metha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasıyla benzer sonuçlar sergilemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda periferik kanda CD<sub>8</sub>, CD<sub>20</sub> ve CD<sub>56</sub> nın tedaviye yanıt değerlendirmesinde ve nüksüz sağkalımda önemli parametreler olarak kullanabileceğimizeyizdir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Çukurova Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı Polikliğine Mart 2006-Mart 2008 tarihleri içerisinde başvurarak NHL tanısı konmuş 99 hasta alındı. Bu hastalarda uluslar arası Prognostik indeksin (IPI) ve olası diğer faktörlerin, Akut Faz reaktantların, hücre yüzey reseptörlerinin tedaviye yanıtı üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmadaki yeni tanı alan 78 kişinin yaş ortalaması  $56.1 \pm 17.4$ , nüks ile gelen 21 kişinin yaş ortalaması  $46.6 \pm 12.8$  idi. Yeni tanı ile gelen 78 hastanın 37'si (% 47.4'ü), nüks ile gelen 21 kişinin 6'sı (% 28.6'sı), kontrol grubundaki 36 kişinin 19'u (% 52.8) bayandı.

Çalışmamızda yeni tanı alan hastaların tam yanıt % 74.4'ü, nüks ile gelenlerde % 33.3'ü tedaviye tam yanıt vermişlerdir. Yeni tanı alanlarda ki bu oran Batı toplumunda yapılan geniş serili çalışmalarla aynı evredeki hastaların oranlarıyla uyumludur.

IPI skoru arttıkça tedaviye yanıtın azaldığı izlenmiştir. Çalışmamızda IPI'de ECOG performans durumunun tedaviye yanıtta bağımsız bir faktör olarak etkili bulunmuştur.

IL<sub>6</sub> düzeyinin daha fazla relaps ve ölümlerle birlikte olduğu göz önüne alınırsa, çalışma hastalarımızda sayımızın az olmasından dolayı IL<sub>6</sub> klinik önemi ve kullanılabilirliği açısından ileri inceleme gerekmektedir.

DBBHL'da KT öncesi ve sonrası CD<sub>20</sub> seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p=0.037$ ). Bu veri, CD<sub>20</sub> düzeyinin KT alan DBBHL'da yanıt değerlendirilmesinde ek bir parametre olarak kullanılabileceğine göstermektedir. Yeni tanı ve nüks NHL'lı hastalarda CD<sub>20</sub> düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi bu verinin güvenilirliğine arttıracaktır.

CD<sub>4</sub> düzeyi yeni tanı ve nüks hastalarda KT öncesi belirgin düşük izlenmiştir. CD<sub>4</sub> KT sonrası beklenildiği gibi yükselme eğilimi gösterdi. Bir sitotoksik T lenfosit olan CD<sub>8</sub> seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi öncesi daha düşük idi. Tedavi sonrası tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre CD<sub>8</sub> seviyesi daha yüksek bulunmuştu ( $p=0.046$ ). Tedavi sonrası değerler kontrol grubunun üzerine çıktı. Buda relapsız sağkalımla ilişkilidir.

Çalışmamızda CD<sub>56</sub> değerleri gruplar arasında KT sonrasında anlamlı farklılıklar oluşmuştur (p=0.002). KT öncesinde ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.075). Yeni tanı hastalarında CD<sub>56</sub>, KT sonrasında, KT öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir (p=0.044).. Önemli bir veri, yeni tanı hasta grubunda KT sonrası CD<sub>56</sub> değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmesiydi (p=0.001).Bu düşmeyi yeni tanı alan hastaların ileri evredeki hasta sayısının fazla olmasına bağlayabiliriz Aynı şekilde, nüks hastalarda KT öncesi CD<sub>56</sub> değerleri kontrol grubuna göre düşük seyretmektedir (p=0.059). CD<sub>56</sub> tedavi öncesi değerleri, tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0.066).

Özetle ;

- Çalışmamız; Türkiye`de ve Batı toplumlarında yapılan düşük klinik evreli(evre I-II) tedaviye tam yanıt veren çalışmalardaki sonuçlarla uyumludur
- IPI skoru ile B semptomu arasında tedaviye yanıtla ilgili ilişki vardır.B semptomu olmayanların tedaviye tam yanıtı daha iyidir.
- IPI skoru arttıkça tedaviye yanıt azalmaktadır.IPI sağkalım üzerinde bağımsız olarak etkili bulunmuştur
- Tedavi öncesi ferritin düzeyinin düşük olması tedaviye cevabı olumlu olarak etkilemektedir
- CD20 düzeyi DBBHL`da tedaviye yanıt değerlendirilmesinde bağımsız olarak ek bir parametre olarak kullanılabilir.
- CD8 seviyesi KT sonrası yüksekliği, tedaviye cavabı olumlu yönde etkilemektedir
- CD56 seviyesi KT öncesi yüksek seyretmesi tedaviye cevabı olumlu yönde etkilemektedir



## KAYNAKLAR

1. **Yüksel İ.** Lenfomalı hastalarda serum ferritini ve laktat dehidrogenaz izoenzimlerinin dağılımı .Atatürk üni.Tıp Fak İç Hastalıkları Anabilim Dalı,Uzmanlık tezi,Erzurum, **1990**;1:1
2. **Beers MH,Berkow R** (eds),The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.17th ed.Merck &Co,**2002**:1002-1015-2547
3. **Yamaç K.** Hodgkin-dışı lenfoma.İçinde İliçin G,Biberoğlu K,Süleymanlar G,Ünal S(yazarlar).İç hastalıklar.*Ankara:Güneş Kitapevi*,**2003**:1913-1928
4. **Foon KA ,Fisher RI.** Lymphomas . In Beutler E, Litchman MA, CollierBS,Kipps TJ (eds) . Williams Hematology . 6th ed. New York : *Mc Graw –Hill Companies*, **2001**;1237-1262
5. **Falconer JS, Fearon KG, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC.** Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* **1995**;75: 2077- 2082
6. **Bremnes RM, Bremnes Y, Donem T.** High-grade Non-Hodgkin's Lymphoma Treated in Northern Norway. Treatment, Outcome, and Prognostic Factors. *Acta Oncologica* **1999**; 38: 117-124
7. **Gasti G,Niederwiser D.** Human large granüler lymphocytes and their relationship to Natural Killer Cell activity in Various Disease states. *Blood* 67:288-295,**1984**
8. **Parrado A, Casares S et al :** Natural killer cytotoxicity and lymphocyte subpopulations in patients with acute leukemia. *Leuk. Res.* 18:191-197,**1994**
9. **Lippman SM,Miller TP Spier CM,Slymen DJ,Grogan TM.** The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma .A comparative study of the T-cell and B-cell phenotype.*Blood* **1988**;72(2)436-441
10. **Cotran RS,Kumar V,Robbins SL,Robbins P** Pathologic Basis of Disease . Diseases of white cells,lymph nodes and spleen.4th ed.Philadelphia :*WB Saunders Company***1989**:703 - 717
11. **Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, Klopping C, Vos PF , Van Den Tweel JG.** Posttransplant T-cell lymphoma . *Cancer* **1994**;73: 3064-3072
12. **Beral V , Peterman T, Berkelman R, Jaffe H.** AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma . *Annet* **1991**;337:805-809
13. **List AF ,Greco FA, Vogler LB,** Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts : *The role of Epstein-Barr virus J Clin Oncol* **1987**;5:1673 1689

14. **Jones JF , Shurin , Abramowsky C.** T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virüs infections. *N Engl J Med* **1988**;318:733-741
16. **Banks PM.** Pathology of malignant lymphomas. In Beutler E, Litchman MA, Çöller BS, Kipps Tj (eds). Williams Hematology .6th ed. New York : *Mc Graw-Hill Companies* **2001**:1207-1214
17. **Emmanouilides C. Casciato DA , Rosen PJ.** Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. In: Casciato DA , Lowitz BB , editors. Manual of Clinical Oncology. 4th edition , Lippincott Williams&Wilkins . Philadelphia , USA **2000** . p. 399-442
18. **Banks PM.** Pathology of Malignant Lymphomas. In: Beutler E, Collier SB, Seligsohn U, Litchman MA, Kipps JT , editors. William's Hematology 6th ed.. New York : *Mc Graw Hill* ,**2001**;101,p 1207;1214
19. **Armitage JO, Longo DL.** Malignancies of lymphoid cells .In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL , Longo DL, Jameson JR, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine .15th ed. New York: *Mc Graw-Hill Companies* **2001**;pp:715-
21. Baş ve boyun bölgesi Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomaları, KBB ve BCC dergisi 11(3) : 125- 140 ,**2003**
22. **Coiffier B, Bastion Y, Berger F , Felman P, Byron PA.** Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* **1993**;20: 89 -95
23. **Stein RS , Greer Jp , Flexner JM.** Large – cell lymphomas : Clinical and prognostic features . *J Clin Oncol* **1990** ;8: 1370-1379
24. **Armitage JO ,Cheson BD,** Interpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma . *J Clin Oncol* **1988**;6: 1335-47
25. **Bears MH , Berkow R** (eds) . The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. West Point . *Merck & Co* **1999**: 847-1000
26. **Burke F, Relf M, Negus R, Balkwill F.** A cytokine profile of normal and malignant ovary. *Cytokine* **1996**;8: 578-85
27. **Kong AC, Denko NC, Hudson KM,** et al. Candidate genes for hypoxic tumor phenotype. *Cancer Res* **2000**;60: 883-87.
28. **Fairbairns F.v, Klee G.G :** Biochemical Aspects of Hematology. In Tietz N. W (edi) Textbook of Clinical Chemistry-W.B. Saunders Company 7th ed. Toronto **1986** s: 1495-158849c- **Lydyard P. Grossi C** The lymphoid system. I: Roitt I, Brostoff J, Male D eds. Immunology, 2nd ed London Gower –Medical **1989**:31-3.9
29. **Naylor MS, Stamp GWH, Foulkes WD, Eccles D, Balkwill FR.** Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. *J Clin Invest* **1993**;91:2194-206

30. **Leek RD, Landers R, Fox SB, Ng F, Harris AL, Lewis CE.** Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer* **1998**; 77: 2246-51.
31. **Warzocha K, Salles G, Bienvenu J, et al.** Tumor necrosis factor ligand-receptor system can predict treatment outcome in lymphoma patients. *J Clin Oncol* **1997**; 15: 499-508.
32. **Malik STA, Griffin DB, Fiers W, Balkwill FR,** Paradoxical, effects of tumour necrosis factor in experimental ovarian cancer. *Int J Cancer* **1989**; 44: 918-25.
33. **Malik STA, Naylor S, East N, Oliff A, Balkwill FR.** Cells secreting tumour necrosis factor show enhanced metastasis in nude mice. *Eur J Cancer* **1990**; 26: 1031-34.
34. **Roberts RA, Kimber I.** Cytokines in non-genotoxic hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* **1999**; 20 : 1397-401.
35. **Moore R, Owens D, Stamp G, et al.** Tumour necrosis factor- $\alpha$  deficient mice are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med* **1999**; 5: 828-31.
36. **Robertson FM, Ross MS, Tober KL, Long BW, Oberyszyn TM.** Inhibition of pro-inflammatory cytokine gene expression and papilloma growth during murine multistage carcinogenesis by pentoxifylline. *Carcinogenesis* **1996**; 17: 1719-28
37. **Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, et al.** IL-18 regulates IL-1 $\beta$ -dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *PNAS* **2000**; 97: 734-39.
38. **Lejeune FJ, Ruegg C, Lienard D.** Clinical applications of TNF- $\alpha$  in cancer. *Curr Opin Immunol* **1998**; 10 : 573-80.
39. **Powles TJ, Easty DM, Easty GC et al.** Tumor induced osteolysis. *Lancet* ii 504, **1973**
40. Çocukluk çağı Hodgkin ve Hodgkin dışı malign lenfomalarda serum interleukin-6 düzeyi ve kalsiyum metabolizması. Dr. Fulya TAHAN Ankara
41. **Christos N. Papandreou, Danaï D. Daliani, Darrell Nix, Hong Yang et al.** Logothesis. Phase I Trial of the Proteasome Inhibitor Bortezomib in Patients With Advanced Solid Tumors With Observations in Androgen-Independent Prostate Cancer. *Journal Of Clinical Oncology* **2004** Volume 22, Number 11, June 1
42. **Gümüşdiş G, Doğanavşargil E.** *Klinik Romatoloji* **1999** Sa.43
43. **Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmis S.** Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* **1995**; 38: 1270-1274.
44. **Castell JV, Gomes-Lencho MJ, David M, Farba R, Trullenque R, Heinrich PC.** Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* **1991**; 12: 1179-1186.

45. **Staal-van den Brekel AJ, Dnetener MA, Schola AM, Burman WA, Wouters EF.** Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* **1995**;13:2600-2605
46. **Stamatiadis AP, Manouras AJ, Triantos GN, Katergiannakis VA, Apostolids NS.** Combination of serum carcino-embryonic antigen and C-reactive protein – a useful test in preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* **1992**;18:41-43
47. **Weinstein PS, Skinner M; Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS,** Acute phase proteins or tumor markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic disease. *Scand J Immunol* **1984**;19: 193-198  
**Evans LS, Hancock BW.** Non Hodgkin lymphoma. *The Lancet* **2003**;362:139-45
48. **Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K** Significance of reoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg* **2001**; 182: 197-201
49. **Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K.** Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* **1998**;176: 335-338
50. **Legouffe E, Rodríguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, Commes T.** C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* **1998**;31: 351-357
51. **DE WysWD, Begg C, Lavin PT et al.** Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* **1980**;69: 491-497
52. Akim Sitometri uygulamaları Klara Davla, web adresi.:**2007**
53. **Reff M.E, Carner K, Chambers K.S, Chinn P.C J.E, Raab R, Newman R.A., Hanna N, Anderson D.R.** Depletion off B cells in vivo by a chimeric Mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* **83, 1994**: 435-445
54. **Pedersen I.M, Buhl M.A, Klausen P, Geisler C.H, Jurlander J.** The chimeric anti-CD20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood* **99,2002**:1314-1319
55. **Robertson MJ, Ritz J:** Biology and clinical relevance of Human Natural Killer Cells. *Blood* **76**: 2421- 2438,**1990**
56. **Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, Armitage JO.** Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* **1991** Feb; 9(2): 211-9.
57. **Franco R. S: Proteins, Ferritin: in Kaplan L.A, Pasce A.J. (eds).** Clinical Chemistry : Teory, Analysis ana Correlation- The C. *Mosby Company Toronto* **1984** s: 1268-1326

58. **Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al.** The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **1988**; 6: 1838.
59. **Ansell SM, Falkson G, van der Merwe R, et al.** Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* **1992**; 3: 45-50.
60. **Jones SE, Miller TP, Connors JM.** Long term follow up and analysis for prognostic factors for patients with limited stage diffuse large cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* **1989**; 7: 1186-1191.
61. **Grogan L, Corbally N, Devran AP et al.** Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with Standard-dose adriamycin-based regimens. *Ann Oncol* **1994**; 5(suppl 2): S47-S51 **61b- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood*
62. **Stein RS, Greer JP, Flexner JM et al.** Large cell lymphomas. Clinical and prognostic features. *J Clin Oncol* **1990**; 8: 1370-1379.
63. **İbrahim EM, Satti MB, Al-Idrissi HY, Al-Mulhim FA, Abssod GH, Abdel Jabar A.** Non-Hodgkin's lymphoma in Saudi Arabia: prognostic factors and an analysis of the outcome of combination chemotherapy only, for both localized and advanced disease. *Eur J Cancer Clin Oncol.* **1988** Mar; 24(3): 391-401.
64. **Nozoe T, Matsumate T, Sugimachi K.** Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* **2000**; 23: 263-266.
65. **Shioyama Y, Nakamura K, et al.** Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma: Detection and Treatment. *Radiation Medicine* **2000**; 6: 369-375
66. **Aulbert E, Steffens O,** Serum ferritin –a tumor marker in malignant lymphomas? *Onkologie* **1990**; 13(2): 102-8
67. **Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, Commes T.** C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* **1998** 31(3-4): 351-7
68. **Hagberg H, Glimelius B, Gronowitz S, Killander A, Kalender C, Schroder T.** Biochemical markers in non-Hodgkin's lymphoma stages III and IV and prognosis: a multivariate analysis. *Scand J Haematol.* **1988**. Jul; 33(1): 59-67.
69. **Du Villard L, Guiguet M,** Cassasnovas Diagnostic value of serum IL 6 level in monoclonal gammopathies. *British J Haematology.* **1995**. 89: 243-249,.
70. **Seymour J, Robert M, Gafel MD, et al.** Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med.* 121: 633-640, **1994**.
71. **Emillie D, Coumbaras C, Raphael M, et al.** IL 6 production in high grade B lymphomas. *Blood*, 80: 498-504, **1992**.

72. **Denizot Y, Fixe P, Liozan E**, et al. Serum IL 6 concentrations in lymphomas. *British J of Med* 90: 731-733, **1995**.
73. **Guillermo A, Filella X, Bosch F**, et al. IL 6 in Non Hodgkins Lymphoma Analysis of serum levels at different fases of the diseases. *Ann. Of Oncol.* 91, **1996**
74. **Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, et al**: CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 32:448-453,**1995**
75. **Metha BA, Advani SH**: Natural killer activity and antibody- dependent.Neoplasma 35:61-68,**1988**

## ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : **H.İbrahim PETEKKAYA**

Doğum Tarihi ve Yeri : **20 / 03 / 1975 – Hatay/Dörtyol**

Medeni Durumu : **Bekar**

Adres : **Kışla Mahallesi, 323 Sokak, No:1, Daire 1  
Yüreğir - ADANA**

Telefon : **0-533-3366856**

E.mail : **[drpetekkaya@gmail.com](mailto:drpetekkaya@gmail.com)**

Mezuniyet : **Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Yabancı Diller : **İngilizce**