

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALIĞINDA
OTOİMMÜNİTE VE İMMÜN YETMEZLİK

DR. MİYASE SAYAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALIĞINDA
OTOİMMÜNİTE VE İMMÜN YETMEZLİK

DR. MİYASE SAYAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AHMET ZAFER ÇALIŞKANER

KONYA 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini benim ile paylaşan başta İç Hastalıkları A.B.D. başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tezimin tamamlanması aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet Zafer ÇALIŞKANER'e, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları B.D'da yandal araştırma görevlisi Uzm. Dr. Ramazan UÇAR, Uzm. Dr. Gökhan AYTEKİN ve Uzm. Dr. Şadan SOYYIĞIT'e, tezimin istatistiksel verilerinin oluşturulmasında yardımcı olan Halk Sağlığı A.D'dan Yrd. Doç. Dr. Mehmet Uyar'a ve Hematoloji B.D'dan yandal araştırma görevlisi Uzm. Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU'NA ve tüm Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm öğrenim hayatım boyunca benden desteklerini esirgmeyen sevgili ailem ve özellikle annem Rahime ÖZÜCAN'a ve her anımda yanımda olan, varlığı ile güç veren çok değerli eşim Hasan Berkan SAYAL'a sonsuz teşekkür ederim.

DR. MİYASE SAYAL

ÖZET

DR. MİYASE SAYAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

Amaç: Kronik lenfositik lösemi tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda otoimmünite ve immün yetmezlik durumları açısından değerlendirilmesi planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji B.D. polikliniğine başvurmuş kronik lenfositik lösemi tanılı hastaların dosya kayıtları incelenerek, kronik lenfositik lösemi hastalığında otoimmünite ve immün yetmezlik açısından değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmada 01.01.2010 - 01.04.2016 tarihleri arasında hematoloji polikliniğine başvurmuş 181 hasta ICD-10 (İnternational Classification of Disease-10) tanı kodlama sistemi kullanılarak tespit edilmiş ve Hematoloji Bilim Dalı poliklinik arşiv kayıtlarından dosyaları çıkarılıp incelenerek yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilmiş 38 hastada (%21) immün yetmezlik, 20 hastada (%18,2) otoimmünite tespit edilmiştir. Hastalık evresi ilerledikçe immün yetmezlik görülme sıklığında artış tespit edilmiştir. Otoimmünite görülme sıklığında ise evreler arası bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: KLL sık görülmekte olan lenfoproliferatif bir hastalıktır ve hastalık tanısı konulduktan sonra hastalar tedavi verilmeseyse bile sekonder immün yetmezlik durumları ve otoimmün fenomenler gelişebileceği için yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, sekonder immün yetmezlikler, otoimmünite sitopeniler.

SUMMARY

AUTOIMMUNITY AND IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Introduction and Aim: It was planned to evaluate patients with autoimmunity and immunodeficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia.

Materials and Methods: In this study, it was planned to evaluate the records of patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia applied to the hematology B.D. polyclinic of NEU Meram Medical Faculty Hospital in terms of autoimmunity and immunodeficiency in chronic lymphocytic. 181 patients who applied to the hematology polyclinic between 01.01.2010 - 04.04.2016 were determined by using the ICD-10 (International Classification of Disease-10) diagnostic coding system and the files were taken from the records of the clinic of Hematology Science Department.

Results: From the patients included in the study, immunodeficiency was detected 38 (%21) patients, autoimmunity was detected 20 (%18.2) patients. As the disease progresses, the incidence of immunodeficiency has increased. There was no difference between the stages in the frequency of autoimmunity.

Conclusion: CLL is a common lymphoproliferative disease and should be followed closely after the disease is diagnosed, even if the patients are not treated, since they may develop secondary immunodeficiency and autoimmune phenomena.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, secondary immunodeficiency and autoimmune cytopenia.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	xii
GRAFİKLER	xii
KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK	2
2.3. İMMÜNOBİYOLOJİ	3
2.4. GENETİK	6
2.4.1. Sitogenetik	6
2.4.2. Moleküler Genetik	8
2.4.3. Ailesel Geçiş	9
2.5. KLİNİK	10
2.5.1. Semptomlar	10
2.5.2. Laboratuvar	12
2.5.3. Patolojik Değerlendirme	13
2.6. TANI VE EVRELENDİRME	16
2.6.1. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması	16
2.6.2. Histolojik Transformasyon	18
2.7 AYRICI TANI	20
2.8. TEDAVİ	22
2.9. YANIT DEĞERLENDİRMESİ	27
2.10. İZLEM	28
2.11.DESTEK TEDAVİ	28
2.12. KLL HASTALIĞINA SPESİFİK KOMPLİKASYONLAR	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR	39
4.1 Yaş ve Cinsiyet	39
4.2. Laboratuvar	40
4.3. Hastalık Evresi Dağılımı	40
4.4. Ek Sistemik Hastalıklar	41
4.5. Patolojik Tanı	43
4.6. Fizik Muayene Bulguları	43
4.7. Hepatit Markerlarının Değerlendirilmesi	44
4.8. İmmünglobulin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	44
4.9. Anti-Globulin Test Değerlendirilmesi	45
4.10. Genetik Anomalilerin Değerlendirilmesi	46
4.11. Kemoterapi Değerlendirilmesi	47
4.12. Kemoterapi ve Nüks Durum Değerlendirilmesi	49
4.13. IVIg Tedavisi Değerlendirilmesi	52
4.14. Hastalık Evresi Değerlendirmesi	55
4.15. Sağ Kalım Değerlendirilmesi	59
4.16. Enfeskiyon Durumu Değerlendirilmesi	60
4.17. İmmün Yetmezlik Durumu Değerlendirilmesi	61
4.18. Otoimmünite Durumu Değerlendirilmesi	62
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	65
6. KAYNAKLAR	70

TABLULAR

	Sayfa
Tablo-1. ECOG performans durumu sınıflaması	10
Tablo-2. RAİ sınıflama sistemi	16
Tablo-2.1 BİNİT sınıflama sistemi	16
Tablo-3 : Prognostik faktörler	18
Tablo-4 : Tedavi kriterleri	24
Tablo-5 : KLL başlangıç tedavi algoritması	26
Tablo-6 : KLL nüks ve ilaç direnci varlığında tedavi algoritması	27
Tablo-7 : KLL’de primer ve sekonder immün bozukluk durumları	30
Tablo-8 : KLL’de görülen non hematolojik komplikasyonlar	36
Tablo-9 : Cinsiyet dağılımı	39
Tablo-10 : Laboratuvar değerleri ortalamaları	40
Tablo-11 : Hastalık tanısı evresi ve son poliklinik başvurusu evresi	41
Tablo-12 : Eşlik eden hastalık durumu	42
Tablo-13 : Eşlik eden sistemik hastalıklar	42
Tablo-14 : Patolojik tanı dağılımı	43
Tablo-15 : LAP durumu	44
Tablo-16 : Hepatit marker değerlendirilmesi	44
Tablo-17 : İmmünglobulin düzeylerinin ortalaması	45
Tablo-18 : İmmünglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi	45
Tablo-19 : Anti-Globulin test değerlendirilmesi	46
Tablo-20 : Genetik anomalilerin değerlendirilmesi	46
Tablo- 21: Kemoterapi durum değerlendirilmesi	47
Tablo-22 : Kemoterapotiklerin dağılımı	48
Tablo-23 : Tedavide son durum dağılımı	48
Tablo- 24 : Kemoterapi komplikasyonları	49
Tablo- 25 : Nüks durum değerlendirilmesi	19
Tablo- 26 : Kemoterapi ve nüks arasındaki ilişki	50
Tablo -27 : Nüks ile immün yetmezlik ilişkisi	50
Tablo- 28 : Nüks ve IVİg tedavisi değerlendirilmesi	51
Tablo-29 : Nüks ve İmmünglobulin düzeylerinin dağılımı	52

Tablo-30 : IVIg tedavisi değerlendirilmesi	53
Tablo-31 : Kemoterapi alan hastalarda IVIg tedavisi dağılımı	53
Tablo-32 : Kemeoterapi ve Ig düzeyleri arasındaki ilişki	54
Tablo-33 : Evrelere göre kemoterapi dağılımı	55
Tablo-34 : Evreler arası immünglobulin dağılımı	58
Tablo-35 : Evreler arası hipogamaglobulinemi dağılımı	58
Tablo-36 : Evrelere göre IVIg tedavisi dağılımı	59
Tablo-37 : Genel sağ kalım oranları	59
Tablo-38 : Kemoterapi ile sağ kalım dağılımları	60
Tablo-39 : KLL hastalarında enfeksiyon görülme oranları ve enfeksiyon türleri	61
Tablo-40 : KLL hastalarında immün yetmezlik durumu değerlendirilmesi	62
Tablo-41 : KLL hastalarında immün yetmezlik durumları dağılımı	62
Tablo-42 : KLL hastalarında otoimmünite durum değerlendirilmesi	62
Tablo-43 : KLL hastalarında otoimmünite durum dağılımı	63
Tablo-44 : Evrelere göre otoimmünite dağılımı	63

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil-1 : KLL Patofizyolojisi 3



GRAFİKLER

Sayfa

Grafik-1: Evrelere göre immün yetmezlik, IVIg tedavisi ve otoimmünite dağılımı ... **64**



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AML	: Akut miyeloid lösemi
AST	: Asparto amino transferaz
ATM	: Ataksi telenjektazi mutasyonu
B	: Bendamustin
BCL-1	: B cell leukemia/lymphoma-1 geni
BCL-2	: B cell leukemia/lymphoma-2 geni
BCR	: B cell antigen receptors
B-KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi B lenfosit hücreleri
BTK	: Bruton tirozin kinaz
B2M	: Beta-2 mikroglobulin
CHOP	: Siklofosfamid-adriamisin-vincristin-prodnizolon
CMV	: Sitomegalovirus
Del	: Delesyon
EBV	: Epstein Barr virüs
F	: Fludarabin
FC	: Fludarabin-Siklofosfamid
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
HCL	: Hair cell lösemi (saçlı hücreli lösemi)
HBV	: Hepatit B virusü
HCV	: Hepatit C virusü
HCL	: Hairy Cell Lösemi (Saçlı hücreli lösemi)
HTLV	: Human T Lenfosit Virus
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDT	: Lenfosit doubling time
LPL	: Lenfoplazmositik lenfoma

MBL	: Monoklonal B lenfositozu
MMF	: Miklofenolat mofetil
MZL	: Marjinal Zone Lenfoma
NK	: Naturel killer hücresi
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
OİN	: Otoimmün nötropeni
PRCA	: Saf kırmızı hücre aplazisi
RBC	: Red blood cell
SLL	: Small lenfsotik lenfoma
Th	: T helper hücresi
Tri	: Trizomi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
VHDR3	: Ağır değişken komplemanter bölge 3 (heavy variable complementarity determining region 3)
ZAP70	: Zeta ilişkili protein -70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik lenfositik lösemi (KLL); progresif artan ve non fonksiyonel olan B lenfosit hücrelerinin kan, kemik iliği ve lenfatik sistemde birikimi ile karakterize ve batıda en sık görülen lösemi türüdür. KLL tüm lösemilerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Ulusal Kanser Çalışma grubunun 2008 yılı verilerine göre KLL'de kanda 5000'den fazla küçük olgun görünümü B lenfosit bulunmaktadır. Bu B lenfositlerdeki klonite artışı flow sitometri ile tespit edilebilmektedir. KLL genellikle yaşlı polulasyonda ve ortalama 70 yaş civarında görülen bir hastalıktır.

KLL'de sekonder otoimmün olaylar görülebilmektedir. Hematolojik otoimmün fenomenler; otoimmün hemolitik anemi (OIHA), immün trombositopeni (ITP), nötropeni (OIN) ve pur red cell aplazisini (PRCA) içermektedir. Otoimmün sitopeniler KLL'nin herhangi bir evresinde görülebilir, tedaviye iyi yanıt ve KLL'ye bağlı sağ kalımda etkili değildir. Non-hematolojik otoimmün durumlar da sporadik olarak KLL'de görülebilmektedir; otoimmün paraneoplastik pemfigus, otoimmün glomerulonefrit, otoimmün C1 esteraz inhibitör eksikliği gibi durumlar KLL ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün sitopeniler insidansı farklı verilere göre %4,3 ile %26 arasında değişmektedir. Yeni geliştirilen ilaçlar sayesinde KLL'de görülen otoimmün sitopeni prevalansı etkilenmektedir. KLL'de görülen otoimmünite kan hücrelerindeki antijenlere karşılık geliştirilmiş antikorlar ile olan Tip 2 hipersensitivite reaksiyonudur. İmmünglobulin G ve M klasik kompleman sisteminin aktive olması ile belirlenmiş kan hücresine bağlanır (eritrosit, trombosit ve nötrofil) ve bu hücrelerin hasarlanmasına sebep olur. Alternatif olarak ise retiküloendotelial sistemdeki fagositler dolaşımdaki C3b ve antikor kaplı hücreleri temizlerler. Otoimmün hemolitik anemide hem T hücre disfonksiyonu hem malign B hücrelerin otoantikor üretimi vardır.

Çalışmamızda 01.01.2010 - 01.04.2016 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde takip edilen Kronik Lenfositik Lösemi tanılı hastaların dosyaları incelenerek; demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, takiplerinde gelişmiş olan otoimmün olaylar ve immün yetmezlik tablosu ile almakta olduğu tedaviler ve KLL hastalığına bağlı gelişmiş komplikasyonlar değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kronik lenfositik lösemi (KLL) en sık görülen kronik lenfoproliferatif hastalıklardan biridir. Bu hastalık lenfositlerin monoklonal olarak progresif çoğalması ve fonksiyonel olarak yetersiz hücrelerin artması ile karakterizedir. KLL, yavaş seyirli non-Hodgkin lenfomaların içerisinde ve periferik B hücre neoplazisi small lenfositik lenfoma (SLL) olarak kabul edilebilir

KLL batı ülkelerinde yetişkinlerde en sık görülmekte olan lösemilerdendir (%25), Amerika Birleşik Devletlerde lösemilerin % 25-30'ndan sorumludur. KLL erkeklerde daha sık görülen bir hastalıktır, kadın erkek görülme oranı 1:1.3 ve 1:1.7 arasında görülmektedir. KLL genellikle ileri yaşta görülmekte olan bir erişkin hastalığıdır ve ortalama 70 yaş civarında tanı konulmaktadır; fakat erken yaşlarda da örneğin 30-39 yaşlarında da tanı konulan hastalar da vardır. Yaş ilerledikçe hastalığın görülme insidansında da artma genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerde bu oranların değişken olmasında oldukça etkilidir. KLL için herhangi bir çevresel veya mesleki bir predispozan risk faktörü net olarak tespit edilememiştir. Atom bombası sonrasında her türlü lösemilerde artış görülmüş olsa da KLL için spesifik bir insidans artışı tespit edilmemiştir (Michael Hallek, Bruce D. Cheson. 2008).

2.2. PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK

KLL'nin moleküler patofizyolojisinde malign klonal B hücre replikasyonunun karmaşık ve çok aşamalı olarak ilerlemesi görülür (Şekil-1). KLL hastalarının birçoğunda premalign bir B hücrenin monoklonal B lenfositü olarak çoğaldığı görülmüştür. KLL fenotipine sahip monoklonal B hücresi 60 yaş altı popülasyonun %5-10'nda görülür ve her yıl bu kişilerin %1'nde KLL/SLL gelişimine neden olur (Uptodate; Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia).

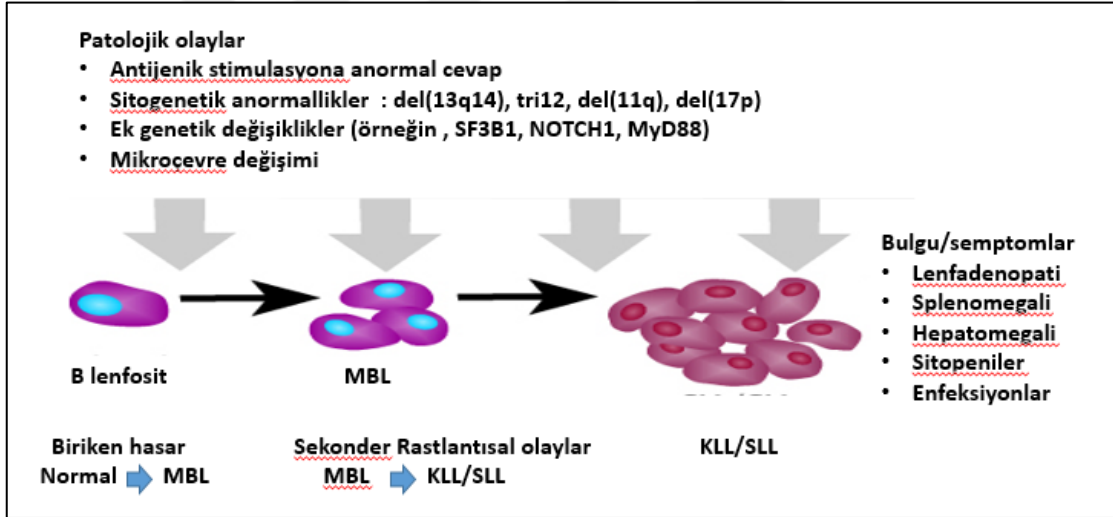
KLL'nin patogenezi iki ardışık süreç ile açıklanabilir:

- Malign B hücre oluşması: Kesin tetikleyen faktör tam olarak bilinmemesine rağmen; antijenik stimülasyon, mikroçevrenin bozulması, gen mutasyonları, epigenetik

düzenlemeler ve sitogenetik anormalliklerin monoklonal B hücre gelişimine neden olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda da KLL fenotipinde B hücre klonları oluşur.

- MBL'nin (Monoklonal B hücre Lenfositozu) KLL'ye ilerlemesi: B hücre klonunda genetik anormallikler ya da kemik iliği değişiklikleri ile birlikte KLL'ye doğru değişiklikler oluşur. Bu ilerleme MBL olan hastaların küçük bir kısmında görülür.

KLL tümör hücreleri hayatta kalmalarına güç kazandıracak sinyal bağımlı ve antijen bağımsız otonom uyarı yapabilen kısıtlı mutasyonları olan B hücre antijen reseptörleri (BCR) üretirler. Bu B hücre klonları bir popülasyon oluşturup progrese olarak KLL'ye ilerlerler; fakat hastaların çoğu asemptomatiktir. İlerleyen dönemlerde hastalarda fonksiyonel olarak yetersiz lenfositlerin sayıca artması ve solid organlarda birikmeye başlaması (örneğin; lenfadenopati, hepatosplenomegali, sitopeniler, enfeksiyonlar) ile semptom ve bulgular oluşur.



Şekil-1: KLL patofizyolojisi (uptodate; Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia).

2.3. İMMÜNÖBİYOLOJİ

Başlangıçta KLL hücrelerinin çoğunun hücre siklusunun G0 fazında olduğu, %1'nden azında in vitro spontan mitozlar görülmekte olduğu ve KLL'nin uzun ömürlü lenfositlerden kaynaklanan bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Gerçekten de malign hücreler apoptoza maruz kalmadıkları için KLL'de hücre birikimleri gelişir. KLL'deki apoptoz direncinin sebebi BCL-2 (B cell leukemia/lymphoma) gibi Fas inhibitör

moleküllerinin aşırı üretimidir. Günlük hücre üretim oranları %0,35 üzerinde olan hastalarda hastalığın aktivitesi daha yüksek; daha düşük hücrel üretim olanlara göre de daha progesif seyirli hastalığa sahip oldukları görüldü. Morfolojik olarak KLL hücreleri periferik kan sayımında normale göre olgun küçük lenfositler olarak görülürler. Fakat KLL hücreleri B hücrelerinin farklılaşma aşamalarında pre-B hücre ve matür B hücre arasında bir yerde klonal olarak farklılaşarak tek tip hücre oluşmasıyla gelişir (Michael Hallek, Bruce D. Cheson. 2008).

KLL’de B hücre Fenotipi: Karakteristik olarak B lenfositlerinde 3 farklı fenotip vardır:

1. Çok düşük düzeylerde yüzey membran immünglobulin (surface membran immünglobulin - SmIg ya da sgl) taşınması. İmmünglobulin çoğunlukla IgM veya hem IgM ve IgD ya da nadiren de sadece IgG olur. Sıklıkla da sadece bir immünglobulin hafif zinciri (kappa ya da lambda) bulunur.
2. Bir ya da daha fazla B hücre ile ilişkili antijen sentezlenmesi (CD19, CD20, CD21, CD23 ve/veya CD24)
3. T hücre ile ilişkili antijen (CD 5) üretilmesi (Freda K. Stevenson, Sergey Krysov, 2011).

B-KLL Hücreleri’nin Dağılımı: Bazı çalışmalar KLL’deki hücre yüzey marker kombinasyonlarının patofizyolojideki etkilerinin gösterilmesi için yapılmaktadır. CD5 pozitif B hücreleri lenf nodlarında, normal insan fetüs dalağında, lenf nodlarının germinal merkezlerinin kenarında ve ayrıca normal insanların periferik kanında bulunur. En sık bulunan B-KLL fenotipi lenf nodunun dış bölgesinin bir ya da daha fazla hücrel alt grubuna karşılık gelir. Buna ek olarak periferik kanda bulunan B hücrelerinin %15’i CD5 sentezlerler.

CD5 pozitif B hücreleri artmış olan kişilerde romatoid artrit gibi otoimmün hastalık sıklığı artmıştır. Coombs pozitifliği ve diğer otoimmün olayların KLL’deki artış sebebi patofizyolojik olarak henüz net aydınlatılabilmemiş değildir. Mutasyona uğramamış immünglobulin (Ig V) değişen bölgesi genleri (ör; normal karşılığı olan mutasyona uğramamış olgun CD5 pozitif B hücreleri) ile mutasyona uğramış Ig V genleri arasında KLL hastalarında farklılık vardır (ör; normal benzerleri CD5 pozitif, CD 27 pozitif postgerminal merkez B hücreleri). Doğal olarak meydana gelen CD5 pozitif B hücre alt

üniteleri B-KLL hücrelerinde otoantikör üretimine benzer Ig V gen bölgelerinin kısıtlı olduğunu ve B-KLL hücrelerinde normal hücrelere oranla daha fazla antikör üretilmesi olasılığını gösterir. Çok küçük miktarda olan normal insan CD 5 pozitif hücreleri kan ve lenf nodları arası dolaşımında uzun ömre sahiptir. Çoğunlukla lenf nodunda dış tabakaya yakın kısımlara yerleşir ve belki de bu hücreler neoplastik B-KLL hücrelerinin benzeri olabilir (Freda K. Stevenson, Sergey Krysov, 2011).

BCR (B cell antigen receptors) Serotipi: KLL hücreleri hafif ve ağır zincirlerin kullanıldığı sınırlı immünglobulin içermesi ile karakterize B hücre antijen reseptörleri [B cell antigen receptors (BCRs)] üretirler. BCR serotipi KLL vakalarında antijen üretimi patogenezesinde ve KLL oluşumunda rol alır. Ayrıca BCR serotipi KLL vakalarının alt gruplarında farklı biyolojik köken, prognoz ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılır. Yeni yapılan çalışmalar ile bu durumun daha iyi aydınlatılması beklenmektedir (Suping Zhang and Thomas J. Kipps, 2014).

Antijen Bağımsız B Hücre Reseptör Sinyalizasyonu: KLL hücreleri hayatta kalmayı sağlayan antijen bağımsız hücre otonomisinde rol alan sınırlı mutasyonlara sahip BCR'ler üretirler. BCR uyarıları hücrelerde büyüme, farklılaşma, hayatta kalma, adhezyon ve hücrel migrasyonu içeren birçok alanda etkili olur. Bu durumda hücrel maturasyon, antijen bağlanması ve mikro çevre gibi birçok etken etkili olur. KLL hücrelerinde BCR'lerin aktivasyonu SYK, LYN, Bruton tirozin kinaz (BTK) ve PI3K kinaz üretiminin artışına neden olur. Sinyalizasyonda artış olması sitoplazmik integrin parçalarını aktive eder. Bu durum da ligad bağlanması için gerekli olan değişiklikleri sağlar (hücre içi-dışı integrin sinyalizasyonu). Diğer birçok etkenle birlikte ekstraselüler integrin parçalarına integrinlerin bağlanması ile birlikte hücre içi büyüme, yaşam siklusu, farklılaşma ve migrasyonu sağlayacak hücre içi sinyaller oluşur. İlaçlar kan dolaşımı, lenf nodu, kemik iliği ve dalaktaki lösemik hücrelerde BCR sinyalizasyon yolağını hedef alarak (BTK inhibitörleri, PI3K inhibitörleri) apoptoz, profilerasyonda inhibisyon ile etkili olmaya çalışır (Minden et al. Nature. 2012).

KLL'de T hücreleri ve NK (natural killer) Hücreler: B-KLL'de lenfositlerin %90'dan fazlası B hücreleridir. T hücreleri ve natural killer hücrelerinin yüzdesi hep daha

düşüktür. Mutlak T hücre sayısı çoğunlukla yüksek olmakla birlikte, normal ya da düşük de olabilir. NK hücrelerinin ise KLL'de hem sayısı hem de işlevleri azalır. Ayrıca B-KLL hastalarında T hücre üretiminde klasik yoldan farklı olarak üretilen ya da malign B hücre popülasyonu ile direkt reaksiyona giren ve normalden daha düşük CD 4 ve CD 8 içeren T hücre alt grupları bulunur. Benzer hücreler insanlarda ve farelerde otoimmün hastalıklarda tespit edilmiştir (Petros Christopoulos, Dietmar Pfeifer, Blood 2011).

Defektif B ve T Hücrelerinin Klinik Sonuçları: KLL'de otoimmünite sık görülen bir durumdur ve otoimmün hastalıklar hastaların %25'nden fazlasında hastalık evresinden bağımsız olarak görülür. Otoimmün olaylar coombs pozitif hemolitik anemi (OIHA), immüntrombositopeni (İTP) ve pur red cell aplazisidir. (PRCA). Yapılan bir çalışmada öncelikle KLL'si ilerlemiş olan hastaların %11'nde OIHA, hastalığın erken dönemlerinde de %2-3 arasında ITP ve %6 oranında da PRCA görülmüştür. Bu otoimmünitede rol alan otoantikorlar ise lösemik klonlar tarafından üretilmektedir. KLL hastalarında otoimmün hastalıkların yanı sıra KLL'de enfeksiyonlara yatkınlık ve immünizasyonda defektif antikor yanıtı da vardır. Gram negatif enfeksiyonlar ile birlikte kapsüllü mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar KLL'deki mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir (Petros Christopoulos, Dietmar Pfeifer, Blood 2011).

2.4. GENETİK

2.4.1. SİTOGENETİK

KLL hastalarında tanı anında ve tedavi öncesinde periferik kandan FISH (floranse in situ hibridizasyon) yöntemi ile del(17p), del(11q), trizomi 12, ve del(13q)'nin rutin olarak bakılması önerilmektedir. Semptomatik KLL hastaları ve ileri evre hastalık tablosu benzer şekilde tedavi edilirken; del(17p), del(11q) olan hastalarda daha dikkatli olmak gereklidir. FISH gibi sensitif testler kullanılarak KLL hastalarının çoğunda kromozomal anomaliler tespit edilebilir. En sık tespit edilen anormallikler del(13q14.3), del(11q), trizomi 12 ve del(17p)'dir. Sitogenetik anormallikler B hücrelerinde görülür (Hartmut Döhner, M.D. Stephan, 2000).

Karyotip anormallikleri çoğunlukla zaman içinde ortaya çıkar:

- 45 KLL hastası ile yapılan 5 yıl süren prospektif bir çalışmada; her 6 ve 12. aylarda karyotip çalışması yapılmış, hastaların %38'nde hastalığın progresif seyrine bağlı olarak karyotipik değişim görülmüştür. En sık tespit edilen bozukluk del(11q) olarak tespit edilmiştir.
- İkinci bir çalışmada 159 KLL hastası prospektif olarak takip edilmiş; ilk 2 yılda %1,4 oranında ve 5 yıl ve üzeri takiplerde %27 oranında klonal değişim görülmüştür. Klonal değişim ZAP-70 pozitif ve negatif olanlarda sırasıyla %10 ve %42 oranlarında görülmüştür (Hartmut Döhner, M.D. Stephan, 2000).

Del(17p) ya da TP53 mutasyonu: TP53; 17. kromozom kısa kolunda bulunan bir tümör supressör genidir. Birçok malignitelere delesyon ve/veya nokta mutasyonları ile inaktive olur. TP53 gen mutasyonu hastalığın evresi ve tedaviye bağlı olarak KLL hastalarının %10-47'sinde tespit edilmiştir. TP53 mutasyonu ya da del(17p) sahip hastalar yüksek risklidir. İlk tedaviye yanıtızsızlık olabilir ya da remisyondan kısa bir süre sonra nüks görülebilmektedir. Hücreler stres altında iken TP53 wild tipi özellikle kritik öneme sahip olur. Normalde DNA hasarı yapan ajanlara cevap olarak büyümelerini durdururlar ve diğer stres yapanlar (ör; hipoksi) p53'ü indükler/aktive eder. Bu aktivasyondan sonra p53; büyümeyi durduracak, hücre siklusu durduracak (DNA onarımını kolaylaştırmak için), apoptoz, yaşlanma ve farklılaşmaya yol açacak cevaplar oluşturacaktır. p53 bu cevapları çok sayıda geni etkileyerek yapar. TP53 mutasyonu ya da delesyonu olan KLL hücrelerinin büyümeyi durdurma mekanizmaları bozulmuştur.

Del(11q): FISH yöntemi kullanılarak hastaların %17-20'sinde del(11q) tespit edilebilmektedir. Kromozom 11q Ataksi Telenjiektazi Mutasyona (ATM) uğramış genini içerir. (kr11q22.3) ATM kinaz hücrenin yaşam siklusunda DNA hasarı olması halinde hücre siklusu ilerlemesini durduran bir mekanizmada rol alır. Bu duraklama hasarlanmış genetik bilgilerin sonraki nesillere aktarılmadan tamir edilmesini sağlar. DNA hasarı olduğunda ATM kinaz bir tümör supressör gen olan p53'ü fosforile eder. Fosforile olmuş p53 transkripsiyonel aktivatör genleri etkileyerek hücre siklusunda durma ya da apoptoza sebep olur. ATM kinaz yokluğunda, p53 fosforile olamaz ve hücre siklusundan bir sonraki aşamaya geçmesini hücre önleyemez.

Del(13q14.3): KLL hastalarında; genetik anormalliklerden ve delesyonlardan en sık (%20 oranında) del(13q14.3) görülür.

Trizomi 12: FISH ile tespit edilen trizomi 12'nin prognostik önemi net değildir. Bir çalışmada FISH ile tespit edilen trizomi 12'nin ilerlemiş hastalık ve yüksek proliferatif aktivitesi ile ilişkisi tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise trizomi 12 tespit edilen KLL hastaları ile normal karyotipe KLL sahip hastaları arasında ortalama sağ kalım süreleri benzer bulunmuştur (KantiR Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD ; 2016).

2.4.2. MOLEKÜLER GENETİK

KLL hastalarında kromozomal anomaliler olsun ya da olmasın belli genetik değişiklikler tanımlanabilmektedir. Buna göre sadece TP53 mutasyonu klinik pratikte kullanılır. TP53 mutasyonu olan hastalar birincil tedaviye cevapsızlık ve remisyondan kısa süre nüks etme açısından yüksek risklidir. Tümör supressör genler, onkogenler, DNA hasar onarımı, RNA okunması, hücrel sinyal yollarını etkileyen mutasyonlar tespit edilmeye devam edilirken, bu mutasyonların prognostik etkileri henüz net açıklanamamıştır. Bunların adınlatılması halinde patobiyolojik olarak KLL için hedefe yönelik tedaviler geliştirilecektir (Robin Foà, Ilaria Del Giudice, 2013).

BCL-2 Protoonkogeni: BCL-2 programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) suprese eden bir protoonkogen olarak bilinir ve görev yaptığı hücrelerin uzun süre hayatta kalmasını sağlar. Foliküler lenfoma ve bazı diffüz büyük B hücreli lenfomalarda hematopoetik malign hücreler tarafından protoonkogen B cell leukemia/lymphoma (BCL-2) üretimi tetiklenir. Bu hastalıklarda BCL-2 geninin olduğu 18q21 kolu ile Ig ağır zincir lokusu olan 14q32 arasında yer değiştirme ile t(14;18) kromozomal translokasyonu olur. BCL-2 sadece CD5 pozitif KLL hücrelerinde üretilirken normal CD 5 pozitif B hücrelerinde üretilmez. Buna ek olarak; lenf nodu kaynaklı KLL hücrelerinde kemik iliği ve periferik kana göre daha yüksek seviyelerde BCL-2 üretimi, mikroçevreye bağlı olarak farklılık gösterebilir.

NOTCH-1 Mutasyonu: Notch proteinleri hematopoetik hücre gelişiminin düzenlenmesinde görevli birer transmembran reseptörlerdir. NOTCH-1 geninde mutasyon olması hastalarda KLL gibi lenfoproliferatif hastalıklar ile karşımıza çıkar.

SF3B1 Mutasyonu: SF3B1 geni; diğer nükleer ribonükleoproteinler ile kompleks oluşturarak messenger RNA'nın okunmasından sorumlu nükleer ribonükleoprotein kodlayan bir genidir. SF3B1 geni KLL hastalarının bir kısmında tespit edilmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (KantiR Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD; 2016).

BCR Sinyal Yolağında Mutasyon: Çoğu KLL tümör hücresi SYK, LYN, Bruton's tirozin kinaz (BTK) ve PI3K üretiminin artışına sebep olan antijen bağımlı B hücre antijen reseptör (BCR-B cell antijen reseptör) yolağını içerir. İlaçlar ile (BTK inhibitörleri, PI3K inhibitörleri) BCR sinyal yolağını hedef alarak KLL'de kalıcı tedavi sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak hastaların bir kısmı BTK inhibisyonuna yanıt vermez (ör; irbutinib). Son çalışmalarda çoğu vakada irbutinibin BTK'ya kovalent bağlanmasına engelleyen ya da BCR sinyal yolağında rol alan fosfolipaz C2 nokta etkileyen nokta mutasyonlarının olduğu gösterilmiştir (KantiR Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD; 2016).

Micro RNA: MikroRNA'lar (miRNA'ların) transkripsiyon sonrası seviyede genlerin ekspresyonunu düzenleyen ve kanser, apoptoz ve hücre metabolizmasında rol oynayan küçük kodlayıcı olmayan RNA'lar sınıfıdır. Bunlar KLL'de özel öneme sahip olabilir. 56 KLL hastası içeren bir çalışmada hemen hemen her numune analizinde 2 mikro RNA'nın aşırı üretimi görülmüştür (miR-21 ve miR-155). Daha sonra yüksek kapasiteli bir çalışmada normal kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada plazma miR-155 seviyeleri monoklonal B hücre lenfositozisi olanlarda ve KLL hastalarında belirgin bir şekilde artmış olarak bulundu. Bu çalışmada miR-155 seviyesi refrakter hastalık ve kötü sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (KantiR Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD; 2016).

2.4.3. AİLESEL GEÇİŞ

KLL ve diğer lenfoid, hematolojik ve solid tümörler KLL hastalarının birinci derece yakınlarında görülmesi beklenenden daha yüksek sıklıktadır (Lynn R. Goldin, Ruth M. Pfeiffer, 2004).

2.5. KLİNİK

2.5.1. SEMPTOMLAR

KLL hastalarının tanı anındaki belirtileri çok geniş bir yelpazede semptom, fiziksel ve labaratuvar bozukluklara sahiptir. Bazı hastalar tanı anında daha çok servikal bölgede olan ağrısız ve balmumu yumuşaklığında olan ve tamamen kaybolmayan lenf nodları ile başvurur. Hastalık çoğunlukla asemptomatik başlangıçlıdır. Rutin kan tetkiklerinde mutlak lenfosit sayısında yükseklik tespit edilerek KLL tanısı konulmaktadır. Bazen başvuru şikayetleri immün sistem zayıflaması ile oluşan hastalıklar, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, pur red cell aplazisi gibi otoimmün komplikasyonlar ya da böcek sokmaları (özellikle sivrisinek) sonrasında verilen aşırı duyarlılık reaksiyonları ile olabilir (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, www.uptodate.com).

Lenfomaların B semptomları olan hastaların %5-10'nda aşağıdaki semptomların bir veya daha fazlasına sahiptir:

- Son 6 ay içerisinde istemsiz olarak vücut ağırlığının %10'ndan fazla azalması
- Enfeksiyon olmadan 2 haftadan uzun devam eden 38 °C'den yüksek ateş
- Enfeksiyon bulgusu olmadan olan gece terlemeleri
- Aşırı yorgunluk (ECOG performansının 2 veya üzerinde olması, çalışamamak, günlük yaşam aktivitelerini sürdürememek) (Tablo-1).

Skor	Tanım
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta günlük işlerini yapıyor; ancak fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatağa bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işini yapamıyor

Tablo-1. ECOG performans durumu sınıflaması (Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Kılavuzu).

Lenf Adenopati: Lenfadenopati KLL hastalarının %50-90'nda görülmekte olan en sık fiziksel semptomdur. Lenf nodları çok büyük boyutlara ulaşabilmekle beraber yaygın ya da lokalize alanlarda olabilir. Genellikle servikal, supraklavikuler ve aksiller bölgede daha sık görülmektedir. KLL'de karakteristik olarak lenf nodları genellikle sert, büyük boyutlu, yuvarlak, ağrısız ve palpasyonla hareketlidir. Bazen aynı anatomik bölgede gelişen büyük lenf nodları birleşerek büyük lenf nodu kitleleri oluşturur. Bazen de yeni oluşan lenf nodları alışılmış yerlerin dışında over, sacrum ya da toraksta tespit edilebilir (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, www.uptodate.com).

Splenomegali: Dalak vücuttaki en büyük lenfoid organdır ve hastaların %25-55'nde palpable hale gelir. Çoğunlukla KLL hastalarında büyümüş lenf nodları ile birlikte gelişen ağrısız dalak büyümesi (palpasyonla da ağrısızdır), keskin kenarlı ve düzgün yüzeyledir. Ağrılı ve enfekte olması KLL için alışılmadık bir tablodur (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, Uptodate 2016).

Hepatomegali: Karaciğer büyüklüğü KLL hastalarında tanı anında yaklaşık %15-25 arasında görülebilmektedir. Karaciğer genellikle sağ kostal hattın 2 ile 6 cm altında palpe edilecek şekilde, perküsyonda 10 ile 16 cm arasında matite alanı olarak hafif büyüklük ile seyredir. Palpasyonda ağrısızdır ve düzgün yüzeyledir (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, Uptodate 2016).

Cilt: KLL vücutta her organda tutulum yapabilir; fakat deri lenfoid organ dışı olarak en sık tutulum gösteren organdır (lösemik deri). Bu tutulumlar en sık yüz derisinde görülür; makül, papül, plaklar, ülser ve büller şeklinde olabilir. Tanı tutulum olan cilt alanından biyopsi yapılarak konulur. Lösemik deri genellikle vakaların %5'nden daha azında görülmektedir ve Richter transformasyonu göstermediği sürece prognoza etkisi yoktur. Sekonder cilt lezyonları olarak enfeksiyon, kanama, vaskülit ve paraneoplastik pemfigus görülebilmektedir. Özellikle sivrisinek sokmaları gibi böcek sokması sonrasında verilen şiddetli deri reaksiyonları KLL tanısının konulmasında uyarıcı semptom olabilir (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, Uptodate 2016).

2.5.2. LABORATUVAR

KLL'deki en önemli laboratuvar bulgusu periferik kan veya kemik iliğinde tespit edilen lenfositöz tablosudur. KLL tanısında periferik kan mutlak B lenfosit sayısının >5000 microL [$5 \times 10^9/L$] üzerinde olması yeterli olsa da hastalar genellikle $100.000/\text{microL}$ [$10 \times 10^9/L$] üzerinde lenfosit sayısı ile başvurur. Çok nadiren $400.000/\text{microL}$ [$400 \times 10^9/L$] üzerinde lenfosit sayısı tespit edilebilir ve kanın diğer şekilli elemanlarında da yapısal bozukluklar oluşturarak kan viskozitesinde artışa neden olur.

Sitopeniler

Nötropeni, anemi ve trombositopeni tanı anında görülebilir ve genellikle çok ciddi düzeylerde değildir. Bu sitopeniler otoimmün hemolitik anemi, pur red cell aplazisi, otoimmün trombositopeni ile ilişkili olabilirler.

KLL hastalarında otoimmün hemolitik anemi insidansında artış vardır. Direkt antiglobulin (Coombs) testi (DAT) hastaların %35'nde hastalık sırasında pozitif olabilir ve bu durum %11 oranında OIHA gelişimine neden olur. Pur red cell aplazisi nadirdir, hastaların %0,5'nde görülür. Otoimmün trombositopeni ancak kemik iliği biyopsisinde megakaryosit sayısının azlığı ile gösterilebilir. Periferik kan sayımında sadece ciddi anlamda azalmış trombosit sayısı mevcuttur. Bu komplikasyon KLL hastalarının %2-3'nde görülmektedir ve bu durum hakkında hastalar tıbbi açıdan bilgilendirilmelidir. Nadiren de olsa (%0,5) agranülositoz görülebilmektedir (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, Uptodate 2016).

İmmünglobulin Anormallikleri

Hipogamaglobulenemi KLL hastalarında tanı anında %8 oranında görülmektedir, hastaların 2/3 ünde ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde tespit edilememektedir. Genellikle her üç immünglobulin türünde de (IgG, IgA, IgM) düşüklük vardır; fakat bazı hastalarda bir ya da iki tür immünglobulin düşüklüğü olabilir. Hipogamaglobulinemi ve nötropeni ciddi düzeylerde tespit edildiğinde hastalarda majör bakteriyel enfeksiyonlar sıklık artışı olur. Monoklonal protein artışı hastaların %5'nde görülmekte iken poliklonal gama globülin artışı hastaların % 15'nde görülmektedir.

Kan biyokimyasal değerlerinde başka bir anormallik genellikle yoktur; fakat artmış serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri progresif hastalıklarda

veya tedavi alan KLL hastalarının %60'nda tespit edilmiştir. Ürik asit ve hepatic enzimlerde (ALT ya da AST) artış görülebilir (Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, Uptodate 2016).

2.5.3. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

KLL hastalığının tanısında periferik tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesi ve lenfositlerin immün fenotiplendirmesi kullanılır. Tanı için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ya da lenf nodu biyopsisi şartı olmasa da, patolojik değerlendirmeler tanı için değerlidir. İmmüfenotip analizi genellikle flowsitometri yöntemi ile yapılır ve KLL tanısında anahtar role sahiptir. 3 major immüfenotip bulgusu vardır:

- CD19, CD20 ve CD23 antijenlerini içeren B lenfositlerinin üretimi. CD20 üretimi genellikle azdır. CD21 ve CD24 üretimi de tanı için mutlak gerekli değildir.
- Çoğunlukla T hücreleri tarafından üretilen CD5 üretimi
- Yüzey membran immünglobulin düzeylerinde düşüklük.

Bunun yanında KLL hücreleri çoğunlukla siklin D1 ve CD10 negatiftirler. FMC7, CD22 ve CD79b de çoğunlukla negatiftir ya da çok az üretilir.

Hastalarda en önemli bulgu periferik kan dolaşımında tek bir anormal klonal B lenfosit artışının flow sitometri ile gösterilmesidir. Nadir de olsa flow sitometride çift klon tespit edilebilir.

Kemik İliği Aspirasyon Biyopsisi

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılması KLL hastalığının tanısının konulmasında mutlak şart değildir. Eğer tanı anında kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmış ise de; çoğunlukla normal ya da artmış selülarite ile birlikte %30 üzerinde bulunan çekirdekli lenfositler bulunur.

Kemik iliği aspirasyonu yaymalarında artmış yüzde ile bulunan matur lenfositlerin yanı sıra, kemik iliği biyopsisinde lenfositlerin noduler, interstisyel ve diffüz infiltratif olarak 3 ana farklı şekilde dağılım yaptıkları görülür. Bazen bu dağılımlar noduler-infiltratif, diffüz-infiltratif gibi birliktelik gösterebilir.

Lenf Nodu Biyopsisi

KLL ve SLL klinik bulgular eşliğinde aynı hastalık olarak değerlendirilmektedir. KLL hastalığı periferik kan sayımının ya da kemik iliği biyopsisinde lenfositöz olması ile tanıılırken, SLL hastalığı periferik kan sayımında lenfositöz olmayan; fakat lenfadenopatileri bulunan hastalarda lenf nodu biyopsisi yapılması ile tespit edilir. Şu anda SLL tanısı lenf nodu biyopsisi ile KLL/SLL olarak konulmakta ama periferik mutlak lenfosit sayısı 5000/microL [$5 \times 10^9/L$]’yi geçmemekte ya da anemi ve trombositopeni tespit edilememektedir. KLL ve SLL’deki lenf nodu biyopsilerinde diffüz olarak silinmiş nodal yapı ve çoğunlukla çıplak germinal merkeze sahip benzer histopatolojik bulguları vardır. İnfiltratlar çoğunlukla olgun küçük lenfositler, prolenfosit ve paraimmünoblast karışımından oluşur.

2.6. TANI VE EVRELENDİRME

KLL tanısı konulan hastaların çoğu tesadüfen bakılan tam kan sayımında lenfositöz olması, fizik muayenede splenomegali ve lenfadenopati tespit edilmesi ile başvurur. Hastalar splenomegaliye bağlı çabuk doyma, lenfadenopatilerin büyüklüğüne bağlı bası semptomları, otoimmün olaylar (otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni), B semptomları (gece terlemesi, ateş, kilo kaybı) ve kemik iliği tutulumu olmuş olan hastalar pansitopeni ve buna bağlı gelişen halsizlik, dispne, peteşiyal döküntüler ile başvurabilir. KLL tanısı temel olarak periferik tam kan sayımı, flow sitometri ile periferik lenfositlerin immün fenotiplendirilmesi ve periferik yayma ile konulur (Michael Hallek, Bruce D. Cheson. 2008).

KLL tanısı 2008 yılında yenilenmiş olan Ulusal Kanser Enstitüsünün yayınlamış olduğu kılavuza göre şu kriterler ile konulmaktadır:

1. Periferik tam kan sayımında mutlak lenfosit sayısının $\geq 5000/\text{microL}$ [$5 \times 10^9/L$] olması ve morfolojik olarak baskın olan lenfositlerin olgun küçük lenfositler olması
2. Morfolojik olarak matür görünümlü lenfositlerin varlığı ve prolenfositlerin $< \%55$ olması olması

3. Kemik iliği aspirasyonunda çekirdekli hücrelerin %30'dan fazlasının lenfosit olması veya normosellüler/hipersellüler olan kemik iliği biyopsisinin lenfositik infiltrasyon göstermesi
4. Periferik kandan yapılan flow sitometri analizi ile dolaşımdaki B hücrelerinin tek bir klonu sahip olduğunun gösterilmesi, immünofenotipik incelemede monoklonal B lenfositlerin hem B hücre belirteci olan CD19, CD20, CD23 hem de T hücre antijeni olan CD5'i birlikte ifade etmesi.

Mevcut sistemde mutlak lenfosit sayısı 5000/microL [$5 \times 10^9/L$]'den daha düşük olan, lenfadenopatisi ya da organomegalisi bulunmayan hastalar da görülmektedir ve bunlar KLL olarak değil, monoklonal B lenfositozisi olarak değerlendirilmektedir.

Evrelendirmede RAİ ve Binet sistemi kullanılmaktadır.

Evre	Risk	Açıklama	Ortalama Sağ Kalım (ay)
0	Düşük	Periferik kan veya kemik iliğinde sadece mutlak lenfositoz	>150
I	Orta	Lenfositoz ve Lenfadenopati	101
II	Orta	Lenfositoz ve Lenfadenopati (ve/veya hepatomegali veya splenomegali)	71
III	Yüksek	Lenfositoz ve Anemi (Hgb <11 g/dL) (ve/veya splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati)	19
IV	Yüksek	Lenfositoz ve Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/microL) (ve/veya anemi, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati)	19

Tablo-2. RAİ Sınıflama Sistemi (Türk Hematoloji Derneği, Kronik Lenfositik Lösemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012).

Evre	Risk	Açıklama	Ortalama Sağ Kalım (ay)
A	Düşük	İki ya da daha az bölgede büyümüş lenf nodu olması *	Ulaşılamadı
B	Orta	Üç ya da daha fazla bölgede büyümüş lenf nodu olması *	84
C	Yüksek	Anemi (Hgb <10,0 g/dL) ya da Trombositopeni (trombosit <100.000/microL) olması (lenf nodu tutulum alan sayısı önemli değil)	24

Tablo-2.1 BİNET Sınıflama Sistemi (Türk Hematoloji Derneği, Kronik Lenfositik Lösemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012) * 5 tane büyümüş lenf nodu görülebilen yer: servikal, aksiller, inguino-femoral, dalak ve karaciğer.

Tanı koymak için rutin uygulamada bilgisayarlı tomografinin (BT) (toraks, batin, pelvis) yeri yoktur. Hastanın semptom ve şikayetlerine yönelik tetkikler arasında yapılabilir. BT palpasyon ile tespit edilemeyen alanlar olan retroperitoneal ya da mediastinel lenf nodu tespit etmeye yardımcı olur.

2.6.1. PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE RİSK SINIFLAMASI

RAİ ve BİNET sınıflama sistemleri KLL hastalarında klinik pratikte evreleme ve prognoz belirlenmesi için oluşturulmuştur. Ancak bazı erken evre hastalar hızlı progresyona sahip olabilmektedir. Bu yüzden diğer prognostik faktörler araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, hastanın performans durumu prognoz ile ilişkili bulunmuş ve bu değişkenler çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Sadece lenfosit ikiye katlanma zamanı (Lenfosit doubling time; LDT), beta-2 mikroglobulin ve genetik anormallikler klinik pratikte prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (Tablo-4) (Femke Van Bockstaele, Bruno Verhasselt, 2008).

Lenfosit İkiye Katlanma Zamanı: Kan sayımında tespit edilmiş mutlak lenfosit sayısının 2 katına çıkması için gereken süredir. Bu sürenin tespit edilmesi hastalığın gidiş hızı hakkında bize fikir verebilir; ancak hesaplanması zaman alır. Tedavi almamış hastalarda öngöülen LDT<12 ay ise bu progresif hastalık ve daha uzun LDT ise yavaş seyirli bir

hastalık olacağını gösterir. Erken evre hastalığı olanlarda kısa süreli LDT olması daha agresif bir tedaviyi tercih etmeye sebep olabilir.

Genetik Anormallikler: KLL hastalığı için spesifik sitogenetik anormallikler moleküler genetik testleri ve FISH yöntemi ile tespit edilebilmektedir. KLL tanısı almış olan hastalarda tedavi öncesinde rutin uygulamada periferik kandan FISH yöntemi ile del(17p), del(11q), tri 12 ve del(13q14.3) bakılmalıdır. Bunlardan tri 12 ve del(13q14.3) prognostik öneme sahiptir. Geçmişinde del(17p) ya da del(11q) bulunan hastalar ilk basamak tedaviye dirençli ya da remisyondan kısa süre sonra relaps riski yüksektir.

Beta-2 mikroglobulin: Beta-2 mikroglobulin düzeyleri KLL hastalarında tümör yükü ve hastalığın evresi ile ilişkilidir. Yüksek düzeylerde olması da kötü prognostik faktördür.

IGHV Mutasyonu : Normal sağlıklı kişilerin dolaşımında bulunan B hücrelerinin %60'ı henüz immünglobulin sentezleme yeteneği kazanmamış saf geminal merkez hücrelerden oluşmaktadır. İmmünglobulin sentezlenme yeteneği Vh gen rekombinasyonu sonrasında kazanılmaktadır. Saf lenfositlerde henüz Vh rekombinasyonu olmamıştır. Bu hücreler ayrıca yüzeylerinde IgM ve IgD antikorları taşır CD5 %25inde pozitif, CD27 negatiftir. Dolaşımdaki geriye kalan %40 B hücreleri ise germinal merkez sonrasında bulunan hafıza hücreleridir. KLL hastalarının yaklaşık yarısında IgVH mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastalarda B hücrelerinin postgerminal merkez hücrelerinden kaynaklandığı, hastalık seyrinin daha yavaş ve sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu düşünülmektedir.

CD38: KLL hastalarında CD38 pozitifliği saptanması mutasyona uğramamış IgVH ile ilişkilidir. CD38 pozitifliği kötü prognoz için bağımsız bir faktördür.

ZAP 70 (Zeta chain associated protein): ZAP 70 naturel killer ve T hücreleri tarafından üretilen T hücre reseptör sinyalizasyonu için gerekli bir tirozin kinazdır. ZAP 70 B hücrelerinde normalde sentezlenmezler; fakat bazı KLL hastalarında tespit edilmiştir ve sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. ZAP 70 seviyesi için herhangi bir üst sınır değeri belirlenmemiştir. Normal sınır aralıkları net olmasa da kötü prognoz belirteci olarak ZAP 70 yüksekliği flow sitometri ile saptanır.

Diğer Prognostik Faktörler: Dolaşımda VEGF-2 artmış serum lenfosit sayısı, ciddi anemi, artmış beta-2 mikroglobulin düzeyleri yaşam süresinde ciddi kısalma ile ilişkili

bulunmuştur. IL-8 düzeyleri de yine kısalmış yaşam süresini belirleyen bir başka faktördür. Bunlara ek olarak BCL-2, CD23, timidin kinaz ve CD79b de prognozla ilişkili olduğu öne sürülen diğer parametrelerdir.

İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
<ul style="list-style-type: none">• RAİ ve Binet skorlmasında düşük risk• Kemik iliğinde interstisyel ya da noduler tutulum• Lenfosit doubling time >12 ay olması• CD38 negatifliği• IgVH gen mutasyonu• ZAP 70 negatifliği (düşüklüğü)• Del(13q14)	<ul style="list-style-type: none">• RAİ ve Binet skorlmasında yüksek risk• Kemik iliğinde diffüz tutulum• Lenfosit doubling time <12 ay olması• CD38 pozitifliği• Mutasyona uğramamış IgVH geni• ZAP 70 pozitifliği (yüksekliği)• Del(11q23)• 17p-/p53 anomalisi• p53 disfonksiyonu ya da artmış üretimi• TNF-alfa, beta-2 mikroglobulin, IL-6, IL-8, IL-10, LDH ve VEGFR-2, CD20,CD52 düzeylerinde yükseklik olması• Erkek cinsiyet

Tablo-3: Prognostik Faktörler.

2.6.2. HİSTOLOJİK TRANSFORMASYON:

KLL hastalarında değişen oranlarda ve genellikle ileri evre hastalığı olanlarda diğer lenfoproliferatif hastalıklara dönüşüm görülür. Vakaların %60'nda transforme olan hücreler orjinal B-KLL hücrelerinden köken alırken, %40'nda farklı hücrelerden kaynaklandığı görülmüştür.

KLL'de en sık görülen transformasyonlar:

- Prolenfositik lösemi (%10)
- Richter transformasyonu (%3-7) (agresif ya da çok agresif lenfoma)
- Hodgkin lenfoma (%0,5-2)
- Multipl myelom (%0,1)

Prolenfositik Transformasyon: KLL hastalarının yaklaşık %10'nda görülür. KLL'deki tipik matür küçük lenfositlerin ayrı çekirdekçik ve daha az yoğun nükleer kromatinli daha büyük boyutlu hücelere dönüşmesi ile oluşur. Prolenfositik transformasyon yıllar içinde yavaş gelişir ve kullanılan kemoterapötik ilaçlara direnç ile ilişkilidir. Klinik ve immünofenotipik olarak de novo prolenfositik lenfomadan farklıdır.

Richter Transformasyonu: KLL hastalarının %1-10'nda çok agresif non-Hodgkin lenfomaya (Richter transformasyonu) transforme olur. Bu transformasyon klinik tabloda hızlı ilerleyen ve ani değişiklikler, lenfadenopatilerde artış, splenomegali ve B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) ve LDH artışı ile karşımıza çıkar. Ortalama yaşam ömrü 5-8 ay arasındadır.

Hodgkin Lenfoma: KLL'den Hodgkin lenfomaya transforme olan bazı vakalarda tek hücre analizleri ile izole edilen KLL hücreleri ile Reed-Steinberg (RS) hücrelerinin aynı klonal popülasyona ait olduğu görüldü. Aynı zamanda Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ve fludarabin ile tedavisinin bu vakalarda ilişkisi olduğu görüldü. Richter transformasyonuna benzer şekilde oldukça kısa bir ortalama yaşam süresi görülür.

Akut Lösemi: KLL nadiren de olsa akut lösemiye dönüşüm gösterebilir. Genellikle akut myeloid lösemi olarak gelişir ve sıklıkla tedaviye bağlı olarak geliştiği görülmüştür. KLL'den AML dönüşümü görülen hastalar herhangi bir akut lösemi tedavi protokolü ile tedavi edilebilirler; fakat tedaviye yanıt oranları oldukça düşüktür.

Sekonder Malignite Gelişimi: KLL vakalarında bir başka kanser gelişimi normal popülasyona göre fazladır. Genellikle akciğer, cilt ve kemik kanserleri gözlenir.

2.7. AYIRICI TANI

Periferik kan tablosunda mutlak lenfosit sayısında artış olan bir kişide KLL'den şüphelenilmelidir. Ancak non-neoplastik durumlar, viral ya da diğer enfeksiyonlar (enfeksiyöz mononükleoz, boğmaca, toxoplazmozis), KLL dışı neoplastik durumlar da (lenfomaların lösemik fazı, saçlı hücreli lösemi, prolenfositik lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi gibi) lenfositoz sebebi olabilir. Periferik kan ile flow sitometrik çalışma yapılması lenfositozun KLL'ye bağlı olduğunu belirler.

Lenfositozu Sebep Olan Enfeksiyonlar: Enfeksiyon durumlarında lenfositoz geçici bir durumdur. KLL hastalığı diyebilmek için lenfositozun devam etmesi gerekmektedir. Enfeksiyöz mononükleoz, boğmaca, toxoplazmosis enfeksiyonlarında birkaç hafta içinde lenfosit değerleri normal sınırlarına düşer. KLL'den farklı olarak bu lenfositoz tablosu kemik iliğinde oluşmaz. Ayrıca lenfositler klonal olarak malign potansiyel taşımamakta, karakteristik immünofenotipik özellik göstermemektedir.

Monoklonal B Hücre Lenfositozisi (MBL): Monoklonal B lenfositozis periferik kan tablosunda klonal olarak B hücre sayısının 5000micro/L üzerine çıkmayan, lenfadenopati, organomegali, sitopeni ya da diğer hastalık bulgularının olmaması ile görülen bir durumdur. KLL fenotipi olan MBL hastalarının KLL'ye dönüşme riski vardır.

Prolenfositik Lösemi: Hem prolenfositik lösemi hem de KLL lenfositoz ve splenomegali ile karşımıza çıkar ve kan dolaşımında prolenfosit bulunur. Prolenfositler morfolojik olarak KLL hücrelerinden farklıdır. Prolenfositik hücreler tipik KLL hücreleri ile karşılaştırıldığında; bu hücreler olgunlaşmamış nükleer kromatin, belirgin bir veziküler nükleolus, orta miktarda sitoplazma içeren büyük boyutlu hücrelerdir. Prolenfositik lösemide prolenfositler B hücre soyundandır. Normal düzeylerde SmIg ve genellikle daha az düzeylerde de CD5 üretirler. Buna zıt olarak tipik KLL hücreleri ise sadece düşük düzeylerde SmIg üretir ve CD5 üretirler.

Mantle Cell Lenfoma: Mantle cell lenfomanın KLL'yi taklit eden bir lösemik fazı vardır. Bu hastalarda dolaşımında sıklıkla düzensiz ve parçalanmış çekirdekli küçük lenfositler vardır. KLL'nin malign hücreleri gibi mantle cell lenfoma hücreleri (MCL) de CD5 ve CD20 birlikte bulundurulur. Ancak MCL'nin malign hücreleri siklin D1 ve yüzey membran immünglobulin (SmIg) bulundurulur, t(14;18) anomalisi taşırlar ve CD23 için negatiftirler. Buna zıt olarak KLL hücreleri siklin D1 negatif ve sıklıkla da CD23 pozitiflerdir.

Lenfoplazmositik Lenfoma (LPL): Lenfoplazmositik lenfoma ve KLL her ikisi de sessiz seyirli küçük hücrelerden oluşan lenfoproliferatif hastalıktır. Lenfoplazmositik lenfoma, Walderström hastalığının lenfomatöz karşılığıdır (LPL lösemisi). LPL'de periferik kan bileşenleri KLL'ye göre daha az özellik taşır ve dolaşımdaki malign hücreler genellikle plazmositoid görünümündedir. LPL; CD23 ifade eksikliği, daha sıklıkla yüzeylelerinde IgM ve CD20 boyanması, sitoplazmik immünglobulin bulundurası ile KLL'den ayrılır.

Saçlı Hücreli Lösemi (Hairy Cell Lösemi): Saçlı hücreli lösemi ve KLL; her ikisi de periferik kanda lenfosit sayısında artış ile bulgu verir. Ancak lökositoz HCL'de daha azdır ve vakaların %10-20'nde görülür. Genellikle dolaşımdaki lenfositlerin sitoplazmik çıkıntılarının (saçlı hücreler) görülmesi üzerine HCL tanısından şüphelenilir. HCL immünofenotip olarak CD5 negatif, CD25, CD11c, CD103 pozitif olması ile KLL'den ayrılır.

Foliküler Lenfoma: Foliküler lenfoma hastaları KLL/SLL ile benzer olarak ağrısız, uzun süre devam eden, yumuşak kıvamlı yaygın lenfadenopati ile karşımıza çıkar. Genellikle bu iki hastalıkta lenf nodu biyopsisinde farklı büyüme paternleri görülür. Foliküler lenfoma KLL/SLL'de görülmeyen nodüler büyüme paterni gösterir; ancak KLL/SLL'de tümör hücreleri lenf nodunda pseudonoduler görünümde proliferasyon merkezleri oluşturarak foliküler lenfomayı taklit edebilir. Foliküler lenfoma, KLL/SLL'den immünofenotiplendirme ile ayrılır.

Splenik Marjinal Zone Lenfoma (MZL): Splenik marjinal zone lenfoma ve KLL her ikisi de splenomegali ve periferik lenfositoz ile karşımıza çıkar. KLL/SLL'den farklı olarak MZL SmIg ve CD20 içerir. Tanı konulamayan bazı hastalarda tanı için kemik iliği, dalak, lenf nodu biyopsisi yapılabilir. MZL'de kemik iliği morfolojisinde çentikli çekirdekler görülür. Ayrıca KLL'de görülen tipik sitogenetik değişiklikler MZL'de görülmez.

2.8. TEDAVİ

KLL ve SLL'nin erken evrelerinde bazı tedavi farklılıkları olsa da ileri evrelerde tedavi rejimleri benzerdir. KLL ve SLL tedavileri için ortak karar alınmış tedavi rejimleri yoktur. Deneyimlere göre birçok tedavi seçeneği kullanılabilir. Semptomatik KLL ya da ilerlemiş SLL'de kullanılacak birçok tedavi seçeneği vardır. KLL'de tüm hastalara tanı alır almaz tedavi verilmemektedir.

KLL hastalarında tedavi verilmeden önce şunların yapılması önerilmektedir (ESMO Clinical Practice Guidelines):

- ✓ Ayrıntılı anamnez, hikaye ve özgeçmiş sorgulaması ve dikkatli bir şekilde yapılacak olan lenf nodu, dalak ve karaciğer palpasyonunu kapsayan fizik muayene
- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Serum biyokimyasal parametreleri (LDH, bilirubinler, serum immünglobulin değerleri, direkt antiglobulin test)
- ✓ Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi
- ✓ Özgeçmişinde enfeksiyon durumu olması (hepatit B, hepatit C, sitomegalovirus, HIV) kemoterapi ya da allojenik kök hücre naklinden önce tedavi edilmeli ve bu işlemler sonrasında reaktivasyonu önlenmeli
- ✓ Periferik kandan FISH yöntemi çalışılarak del(17p), TP53 gen mutasyonu ve p53 aşırı üretimi tespit edilmelidir.

Ayrıca şu ek tetkikler de tedavi öncesinde yapılabilir:

- ✓ Tanı koymak amaçlı kemik iliği biyopsisi önerilmemektedir. Tanımlanamamış sitopeni olması ya da FISH veya moleküler genetik ile periferik kan lenfositlerinde immün fenotiplendirme yapılamamış ise kemik iliği biyopsisi önerilir
- ✓ İyi tanımlanmış FISH analizi tedavi başlamadan önce yapılarak tedaviyi yönlendirecek del(11q) ve tri 12 gibi başka genetik anomaliler de araştırılabilir
- ✓ Moleküler analizler yapılarak IgVH mutasyon durumu tespit edilerek daha iyi tedaviye yanıt süresi belirlenebilir
- ✓ Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi tümör yükünün belirlenmesi, hastalardaki belirsiz semptomların nedenini bulmak için kullanılabilir. Genellikle asemptomatik hastalarda evreleme amaçlı görüntüleme yapılması önerilememektedir. Yaşlı hastalarda batın ultrasonografisi yapılabilir.

Genel olarak KLL hastalarında erken evre veya düşük risk grubuna (Rai 0, Binet A) sahip hastalarda kemoterapide kullanılacak alkilleyici ajanların sağ kalımı etkilememesi CALGB (Cancer and Leukemia Group B), Fransız, İspanya PETHEMA ve İngiliz gruplarının yaptığı çalışmalar ile gösterilmiştir ve bu yüzden “bekle-gör” politikası uygulanmaktadır. Bu durum 2000’den fazla hastayı içeren metaanalizler ile doğrulanmıştır. Bu hastalarda progresyon görülene dek tedavi başlanmaz. Hastalıkta herhangi bir ilerleme olmadıkça her 3-6 aylık dönemlerde tam kan sayımı ve fizik muayene takibi yapılır.

Birden fazla risk faktörü olan hastalarda (IgVH mutasyonu olmaması, serum timidin kinaz yüksekliği, LDT kısa olması, kötü prognostik sitogenetik anormallik olması) erken evrede fludarabin-siklofosfamid-rituksimab ile hemen tedavi başlanması ve gecikmiş tedavi verilmesi arasındaki farklar halen devam etmekte olan Fransız ve Alman çalışma gruplarında devam etmektedir

Orta derece risk (Rai 1-2, Binet B) ve yüksek risk (Rai 3-4, Binet C) grubunda olan hastalarda genellikle tedavi başlanmalıdır. Ancak orta risk grubundaki hastalarda semptomatik ve ilerleyici hastalık durumu oluşmasına kadar takip edilebilir.

NCIWG (National Cancer Institute ·Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia)

Protokol tedavisi için aktif hastalık dökümanente edilmelidir.

Aşağıdaki kriterler aranır:

1. Aşağıdaki hastalık semptomlarından en az birisinin varlığı.
 - >% 10 kilo kaybı (6 ayda)
 - Günlük olağan aktiviteyi engelleyecek düzeyde halsizlik (ECOG II veya daha kötü)
 - İki hafta veya daha fazla süren, enfeksiyonla ilişkisi gösterilemeyen 38 derecesi aşan ateş
 - Enfeksiyonla ilişkisiz 1 ay ya da daha uzun süre devam eden gece terlemesi
2. Anemi/trombositopeni oluşması veya derinleşmesi şeklinde ilerleyici kemik iliği yetersizliği bulgusu
3. Kortikosteroid tedaviye yanıtı iyi olmayan otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni
4. Kosta kenarını >6 cm geçen, masif veya ilerleyici splenomegali
5. En uzun çapı >11 cm olan masif veya gruplar oluşturan veya ilerleyici lenfadenomegali
6. İki ay içinde % 50'den fazla artan ilerleyici lenfositoz veya tahmini LDT < 6 ay
7. Yukarıdaki kriterler mevcut değilse belirgin hipogamaglobulinemi veya monoklonal protein oluşumu protokol tedavileri için yeterli değildir.

Not: Lenfosit sayısı tek başına tedavi gerekçesi olarak alınmamalı genel klinik tablo içinde değerlendirilmelidir.

Tablo-4: Tedavi Kriterleri (National Cancer Institute Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia Kılavuzu).

Orta ve ileri evrede ya da aktif hastalık tanısı konularak tedavi endikasyonu konulan hastalarda del(17p) bakılmalıdır;

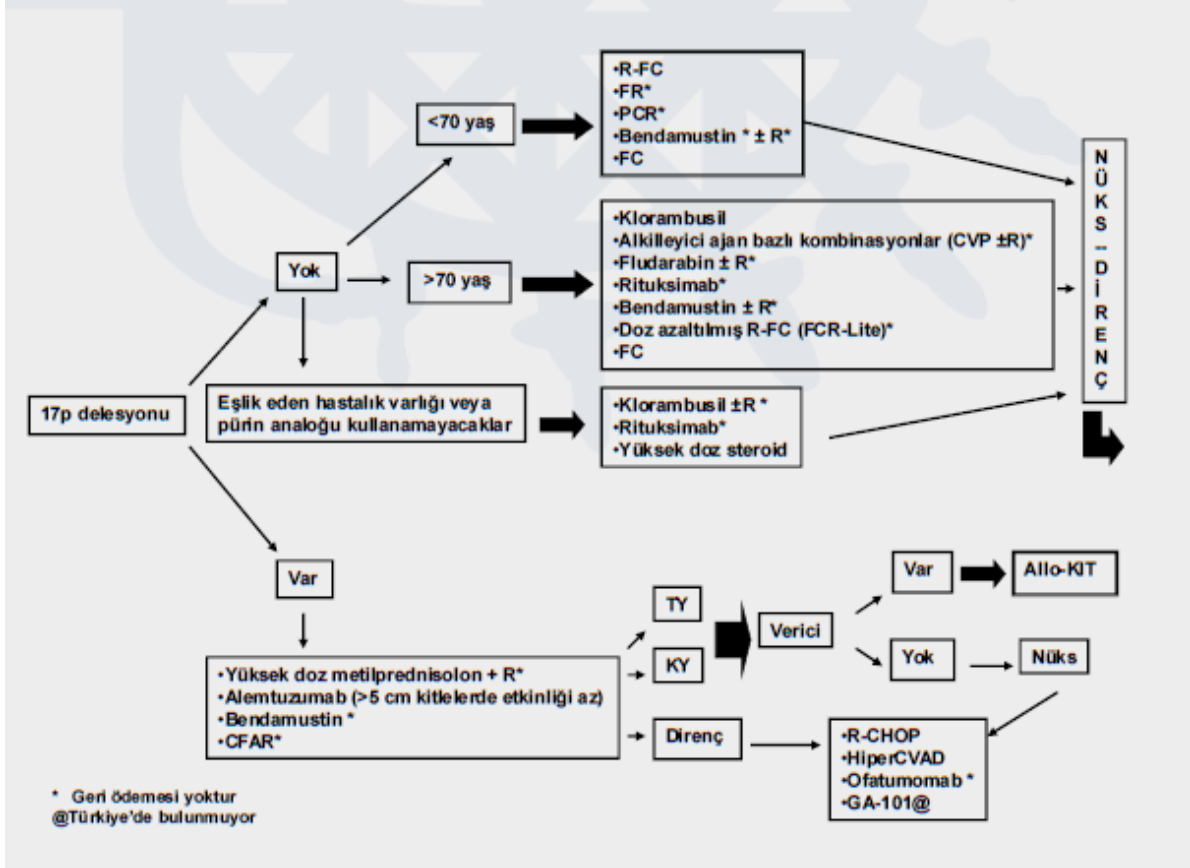
- del(17p) olmayan ve 70 yaşın altındaki hastalarda R-FC kemoterapi protokolü önerilmektedir. Bu hastalarda ayrıca FC, R+Bendamustin, P (pentostatin)+C+R tedavi seçenekleri de uygulanabilir

- del(17p) olmayan ve 70 yaş üstündeki hastalarda tek ajan klorambusil, ritusimablı ya da rituksimabsız kemoterapi protokolleri (R±CVP vb.), fludarabin (R±F) veya bendamustin (R±B), doz redüksiyonu ile R-FC ya da FC uygulanabilir
 - del(17p) olmayan, ek hastalık nedeni ile ya da pürin analogu kullanılmayacak hastalarda R±Klorambusil, tek ajan rituksimab ya da yüksek dozda steroid tedavisi uygulanabilir
 - del(17p) olan hastalarda alemtuzumab, yüksek doz steroid+rituksimab, bendamustin uygulanabilir. Bu hastalarda kemoterapiye yanıt görülse bile yanıt devamlılık süresi oldukça kısa olacağından kemoterapi sonrasında tam ya da kısmi yanıt elde edilmiş olan hastalar mutlaka allojenik kök hücre nakline yönlendirilmelidir. Uygun vericisi olmayan ya da medikal uygunluk göstermeyen hastalar ile kısmi ya da tam yanıt sonrasında nüks gelişen hastalarda beklenti oldukça kötüdür. Bu hastalarda R-CHOP, hiperCVAD, ofatumumab denenebilir
 - del(17p) olmayan, sonradan nüks eden hastalar ve fludarabin direnci gösteren hastalar, genel olarak immüno kemoterapiden sonraki 24 ay ya da kemoterapiden sonraki 12 ay içinde olan nüksler erken nüks olarak değerlendirilmelidir.
- Geç nüks eden olgularda tekrar ilk basamak tedavi seçenekleri uygulanabilir
 - 70 yaş altındaki erken nükslerde R-FC, R-PC, B±R, FluCAM,CHOP±R, hiperCVAD, EPOCH±R, CFAR, OFAR, ofatumomab, alemtuzumab±R, yüksek doz metilprednizolon+R ya da kladribin±R uygulanabilir
 - 70 yaş üstündeki hastalarda doz reduksiyonlu R-FC, doz reduksiyonlu R-PC, R±B, R+yüksek doz steroid, R±klorambusil, ofatumomab, klorambusil±ofatumomab, ya da yüksek doz tek ajan rituksimab uygulanabilir.

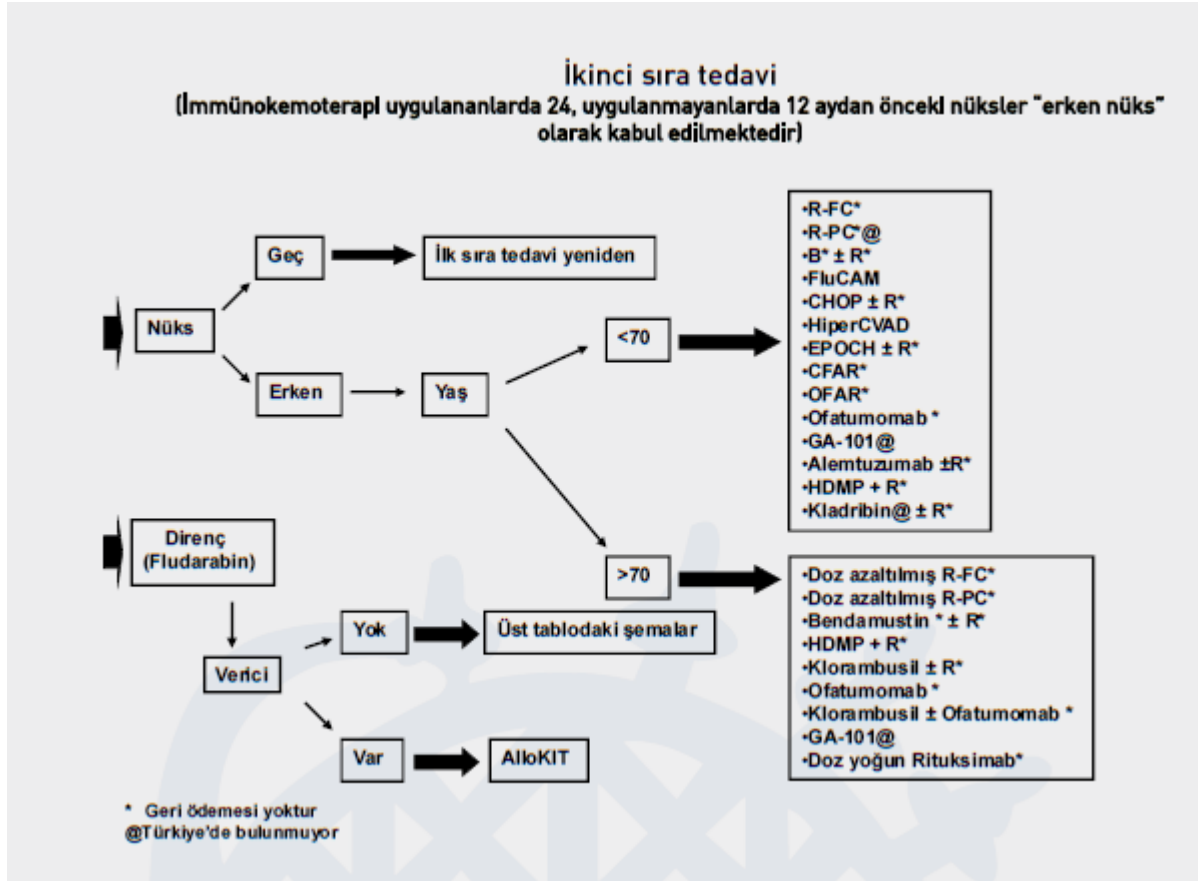
Primer Fludarabin Direnci:

- Uygun vericisi olan ve medikal tedaviye uyumlu olan hastalarda allojenik kök hücre nakli uygulanabilir
- Uygun vericisi olmayan veya medikal tedavilere uyumsuz olan hastalarda doz redüksiyonu ile R-FC, doz redüksiyonu ile R-PC, R±B, R± yüksek doz steroid, R±klorambusil, ofatumomab, klorambusil±ofatumomab ya da yüksek doz tek ajan rituksimab verilebilir.

Histolojik olarak transformasyon gösteren hastalar agresif lenfoma olarak kabul edilmeli ve bundan sonraki tedavi yaklaşımlar ona göre olmalıdır. KLL’de Türk Hematoloji Kılavuzu tarafından önerilmiş olan tedavi algoritması tablo-6 ve tablo-7’de gösterilmiştir.



Tablo-5 : KLL Başlangıç Tedavi Algoritması.



Tablo-6: KLL Nüks ve İlaç Direnci Varlığında Tedavi Algoritması.

2.9. YANIT DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların planlanan tedavileri bittikten sonra yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. Yanıt değerlendirmesinde fizik muayene, tam kan sayımı ve eğer tedavi öncesinde görüntüleme yöntemleri (USG, PA akciğer grafisi, BT vs.) kullanılmış ise tekrar edilebilir.

International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) grubunun 2008'de yayınladığı rehberde tam remisyon kriterleri aşağıda özetlenmiştir:

Tam yanıt için tedavi bittikten en az 2 ay sonra bu parametrelere bakılmalıdır:

1. Periferik kan lenfosit sayısının $<4 \times 10^9/L$ olması,
2. Fizik muayene ile ele gelen lenfadenopatinin ($>1,5$ cm) olmaması,
3. Fizik muayenede hepatomegali ya da splenomegali olmaması,

4. Hastalığa bağlı klinik semptomların olmaması,
5. Nötrofil sayısı $>1,5 \times 10^9/L$ (growth faktör kullanmayan),
Trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$ (growth faktör kullanmayan),
Hb >11 g/dL (kan transfüzyonu yapılmayan ve eritropoetin kullanmayan) olması.

Kısmi yanıt için ise aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesi olmalı ve en az 2 ay devam etmelidir:

1. Lenfosit sayısının başlangıç değerlerine göre %50 ve üzerinde azalması
2. Etkilenen lenfadenomegalilerin boyutunun toplamının %50 ve üzerinde gerilemesi
3. Etkilenen hepatomegali ve/veya splenomegali boyutunun %50 ve üzerinde gerilemesi
4. Kan sayımlarından en az bir tanesinin normale dönmesi veya başlangıç göre %50 ve üzerinde artması.

İlerleyici hastalık aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin varlığını gerektirir:

1. Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 ve üzerinde artması
2. Lenf düğümü boyutlarının başlangıç değere göre %50 ve üzerinde artması
3. Hepatomegali ve veya splenomegali (boyutlarının %50 ve üzerinde artması)
4. Yeni lezyon varlığı.

2.10. İZLEM

Hastalar 2-3 ayda bir anamnez, fizik muayene, hemogram, biyokimyasal parametreler, periferik yayma ve gerekirse görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları kontrol edilmelidir. Sekonder malignite riski artmış olmasından dolayı dikkatli olunmalı ve yaşa ve cinsiyete uygun olarak gerekli malignite taramaları yapılmalıdır.

2.11. DESTEK TEDAVİSİ

KLL hastalarında yıllık influenza ve 5 yılda bir pnömokok aşılarının yapılması önerilmektedir. Enfeksiyon tablosunda enfeksiyon odağı tespit edilmeli ve uygun antibiyotik

tedavisi oral ya da parenteral verilmelidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonlarda immünglobulin düzeyleri de bakılarak IVIg (intravenöz immünglobulin) tedavisi verilmesi önerilmektedir. Pürin analogu ve/veya alemtuzumab tedavisi alanlarda Herpes virüs enfeksiyon riski arttığı için proflaktik olarak asiklovir, *P.Carinii* proflaksisi için trimetoprim-sulfametaksazol önerilmektedir. Ayrıca alemtuzumab tedavisi verilen hastalarda CMV enfeksiyon riski artmış olduğu için tedavi boyunca serolojik açıdan enfeksiyon takibi yapılmalı ve tedavi süresince ve tedaviden sonra 2 ay daha devam edecek şekilde valgansiklovir proflaksisi önerilmektedir. Ayrıca rituksimab tedavisi verilmesi planlanan her hastada hepatit markerlarına tekrar bakılmalıdır. HBsAg ya da HBcAb'dan herhangi birinde pozitiflik var ise PCR ile HBV DNA bakılarak viral yük tayini yapılmalıdır. HBsAg ya da HBcAb olan her hastaya antiviral proflaksi tedavisi başlanmalıdır. Tedavi boyunca her ay, tedavi bittikten sonra her 3 ayda bir PCR ile viral yük takibi yapılmalıdır. Viral yük negatifse tedavi proflaktiktir. Viral yükte azalma olmaz ise gastroenteroloji ile de görüşülerek kemoterapi bittikten en az 6 ay sonrasına kadar devam edecek şekilde antiviral tedaviye devam edilmelidir. Eğer hastada aktif hepatit B var ise, antiviral tedavinin süresine gastroenterolog hastanın durumuna göre karar vermelidir.

2.12. KLL HASTALIĞINA SPESİFİK KOMPLİKASYONLAR

KLL hastalığı immün sistemin disregüle olması ile karakterize bir hastalıktır. KLL'nin klinik seyrinde immün sistem disfonksiyonuna bağlı olarak artmış otoimmünite ve enfeksiyonlar görülür. Hastaların yaşam süreleri arttıkça hastalık spesifik komplikasyonların, tedaviye bağlı yan etkilerin görülme sıklığı artar ve bu durumların yönetimi zorlaşır. KLL'de görülen sekonder malignitelerin altında da immün sistem yetmezliği rol almaktadır (Claire Dearden, American Society of Hematology, 2008).

İmmün Yetmezlik: Hem hücresel hem de hümorale immün yanıtta niteliksel ve nicel kusurlar vardır. T hücreleri, NK hücreleri, nötrofiller, monosit ve makrofaj ailesinde bozukluk vardır. Normal B hücrelerinden immünglobulin üretimi ve farklı antijenlere karşı antikör yanıtı oluşması azalmıştır. Biraraya gelen bu faktörler immün modülatör sitokinlerin salınımı (ör; IL-6), hücre-hücre etkileşimleri ve direkt sitotoksikite gibi birçok mekanizmayı tetikler. Neoplastik olmayan stroma ile immün hücreler ve KLL hücreleri arasında çift yönlü etkileşim vardır. Bu etkileşim KLL klonunun progresyonu ve immün sistem disfonksiyonu

için önemlidir. Tedavi aynı zamanda normal immün sistem hücrelerin spesifik alt gruplarını da etkileyebilir (Tablo-8).

Primer İmmün Bozukluklar	Sekonder İmmün bozukluklar
B hücre bozuklukları <ul style="list-style-type: none">✓ Hipogamaglobulinemi✓ Aşılarla yetersiz yanıt	KLL'ye bağlı kemik iliği yetmezliği Kemoterapiye bağlı toksik etkiler
T hücre bozuklukları <ul style="list-style-type: none">✓ Sayıca artma✓ CD4/CD8 oranında düşüklük✓ Th 2 polarizasyonu✓ Anormal CD30 cevabı✓ Geri dönüşümlü CD40L yetmezliği✓ Genetik anormallikler (granüler bozukluk)	
NK hücreler <ul style="list-style-type: none">✓ Granüllerin yetmezliği✓ Öldürme kapasitesinde azalma	
Nötrofiller <ul style="list-style-type: none">✓ Fagozitoz ve bakterisidal etkide azalma✓ Migrasyon ve kemotaksiste bozulma	
Monosit/Makrofaj <ul style="list-style-type: none">✓ Sitotoksitede azalma	
Kompleman <ul style="list-style-type: none">✓ Kompleman seviyesinde azalma✓ Aktivasyon ve bağlanma bozukluğu	

Tablo-7: KLL'de Primer ve Sekonder İmmün Bozukluk Durumları.

T hücre Disfonksiyonu: Tedavi almamış KLL hastalarında ilginç olarak CD4 pozitif ve CD8 pozitif her ikisini de içeren poliklonal T hücre sayısı artmıştır. Bunların bazıları CMV'ye özgüdür. T helper hücre yetmezliği, CD4/CD8 oranının ters döndüğü T supressör hücre aktivasyonu ve Th2 cevabında baskınlık görülür. T hücrelerinin immün fenotipik belirteçleri KLL'de değişmiştir (ör; azalmış CD28 ve artmış CD152)³. Bu durum bu hücrelerin tehlikeye işlevinde etkilidir. KLL hücreleri normal CD4 pozitif ve CD8 pozitif T hücrelerini doğrudan hücre-hücre teması, çözünebilen (soluble) faktörlerin uyarılması ve IL-6, IL-10, TNF, TGF- β gibi inhibitör sitokinlerin uyarılmasında etkilidir. KLL hücre kültüründen elde edilen hücreler normal otolog ve allogenic T hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Bu hücreler morfolojik olarak normal olmasına karşın fonksiyonel olarak yetersizdirler. Özellikle CD8 + T hücrelerinin üretim, depolama, sitolitik moleküllerin transportu hatalıdır. T hücrelerinde birçok antijen ve ligand yapım defekti olması (ör; adezyon molekülleri: LFA-1, ICAM-1, CD28, CD152, IL-2, CD25) B hücrelerinde de antijen sunma yetersizliğine sebep olur. Her iki durumda da hem CD30 anormallığı hem de CD40 ligand eksikliği gösterilmiştir. KLL hastalarında görülen tüm bu değişiklikler T hücrelerinin başarılı bir şekilde uyarılması ve immün yanıt oluşturulmasında yetmezliğe sebep olur.

Diğer İmmün Yetmezlikler: NK hücrelerinde azurofilik granüllerin yetersizliği normal fonksiyon gösterememesini açıklar. Nötrofil ve monositlerinde migrasyon ve kemotaksisi özellikleri etkilenerek fagositoz ve bakterisidal etkilerinde defektler oluşur. Buna ek olarak ilerlemiş hastalık ya da sitotoksik tedavi verilmesi bu sayıda azalmaya sebep olabilir. KLL hastalarında kompleman yolağında değişik aktivasyonlar ve bağlanmalara sebep olacak şekilde farklı komponentlerin düzeylerinde değişiklikler olur.

Hipogamaglobulinemi: KLL hastalarının çoğunda hastalık seyri boyunca immünglobulin düzeylerinde azalma görülmektedir. IgG3 ve IgG4 daha fazla olmak üzere her üç immünglobulin (IgG, IgA, IgM) düzeylerinde azalma görülür. KLL hastalığının evresi arttıkça hipogamaglobulinemi görülme sıklığı artar ve de genellikle hastaların %70'nde tanı aldıktan ortalama 7 yıl sonra görülür. İmmünglobulin sentezinde azalma olması malign B hücreleri ile hücre-hücre kontağı kurulması ve inhibitör sitokinlerin salınımı ile gelişir. İmmünglobulin düzeyleri ile tümör yükü arasında ilişki olabilir.

İmmünglobulin sentezinde inhibisyonuna plazma hücreleri ve B-KLL hücreleri arasındaki CD95L/CD95 etkileşimi rol oynar ve sonuçta plazma hücresi apoptozisi olur. T hücre disfonksiyonu da bu durumda rol alabilir.

IgG düzeyleri ile özellikle S. Pnömoni ve H. Influenza gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar arasında korelasyon vardır. IgA ve IgG4 düzeylerinde azalma ile özellikle solunum yolu enfeksiyonları arasında korelasyon vardır. IgG3 ise özellikle herpes virüs enfeksiyonlarına karşı koruyucudur.

Bu hastalarda profilaktik olarak IVIg kullanımı tartışmalıdır. Plaseboya karşı yapılan randomize bir çalışmada her 3 haftada bir 18 gr immünglobulin infüzyonu verilmesi IgG düzeyleri 3 mg olan hastalarda enfeksiyonlara karşı belirli bir koruma sağladığı gösterilmiştir. Düşük doz IVIg ile yapılan başka bir çalışmada da aynı etkiler görüldü. Ancak IVIg verilmesinin hayat kalitesinde ve sağ kalımda etkisi yoktur. IVIg replasmanı ile IgM ve IgA replasmanı mümkün değildir. Risk altındaki hasta grubunda daha kolay ve ucuz olan profilaktik antibiyotik kullanımı ve IVIg arasında non-randomize karşılaştırmalı çalışmalar olmuştur. Hipogamagobulinemisi olan ve sık tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (özellikle kapsüllü bakteriler ve pnömokokkal antikor gösterilemeyen) nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda 4-6 haftada bir düzenli IVIg verilmesi yararlı bulunmuştur. Fakat yüksek maliyetli olması nedeni ile uygun olmamaktadır. Bu yüzden immünglobulin düzeylerinde düşüklük olsa bile enfeksiyon olmadan IVIg verilmesi önerilmez.

Enfeksiyon: Tedavi almamış KLL hastalarında genellikle alt solunum yolu ve bakteriyel enfeksiyonlar görülür. En sık mikroorganizmalar S. Pnömoni, H. İnfluenza, S. Aureus'dur. Tekrarlayan enfeksiyonlar sıktır; duyarlı kişilerde kronik sinüzit ve bronşiektazilere yol açabilir. Herpes virüs reaktivasyonu sıktır ve en sık Herpes Zoster görülür. H. Simplex enfeksiyonu KLL hastalarında Bell paralizisi atakları ile karışabilir. Ayrıca virüsler KLL'de transformasyonel dönüşümde de etkilidir. Ebstein-Barr Virüs (EBV) Richter transformasyonuna, Human Herpes Virüs-8 de (HHV-8) Kaposi sarkomuna neden olmaktadır. Tedavi almayan hastalarda fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir.

İmmüsupresif tedavi veriliyor olması (pürin analogları, monoklonal antikorlar, steroidler) atipik enfeksiyon sıklığında artışa sebep olur (ör; CMV, P.Carinii, Listeria Meningitis ve fungal enfeksiyonlar). Enfeksiyon riski özellikle önceden ağır tedavi almış

hastalarda daha yüksektir. Hatta bu hastalarda genellikle enfeksiyonlara bağlı ölümler görülebilir.

KLL hastalarında immünizasyon yanıtları değişkendir. Hastalığın erken dönemlerinde immünglobulin düzeylerinde azalma olmadan özellikle protein ve konjuge aşuların yapılması önemlidir. KLL hastalarında canlı aşı (oral polio, oral tifo, sarı humma, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, BCG, herpes zoster) yapılırken hastalık gelişme riski hakkında bilgilendirmek de önemlidir. Dikkatli şekilde profilaksi vermek ve viral reaktivasyonu iyi takip etmek (CMV) ve erken dönemde tedavi başlanması mortalite ve morbiditede azalma sağlar.

Otoimmünite: KLL hastalarının %10-25'nde hastalık seyri boyunca otoimmün komplikasyonlar görülebilmektedir. KLL'de otoimmünite daha çok kanın şekilli elemanlarını hedef almakta ve otoimmün hemolitik anemi (OIHA) en sık görülen otoimmün hastalık olmaktadır. Hatta OIHA'nın en sık sebebi KLL'dir ve sporadik OIHA tespit edilmiş hastaların bir kısmında dolaşımında KLL fenotipi taşıyan az sayıda hücre gösterilmiştir. Non-hemolitik otoimmün komplikasyonlar çok geniş olarak literatürde tanımlansa da görülme insidansı oldukça düşüktür (Pavankumar Tandra, Jairam Krishnamurthy, 2013).

KLL'de otoantikolar direkt KLL hücreleri tarafından salgılanır ve poliklonal özelliktedir. İmmünglobulinler de özgüllük ve izotip olarak farklıdır. Rezidü olan malign olmayan B hücreleri bu otoantikoların üretiminden sorumludur. Soğuk hemaglutinin hastalığında monoklonal antikolar lenfoma hücreleri tarafından üretilirken burada KLL'de farklıdır.

Normal hafıza T hücrelerinde otoreaktif T hücreleri bulunur ve bu hücreler regülatuar T hücreleri tarafından suprese edilir. İkincisi KLL'de inefektiftir ve sonuç olarak otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna sebep olur. Ayrıca B hücrelerinin anormal antijen sunumları da otoimmün hastalığı tetikleyebilir. KLL hücreleri antijen sunumunda iyi değildir; ancak bağışıklık toleransı olmayan bir peptidi (ör; Rh) normal B hücrelerinden farklı olarak şifreli antijenleri işleyebilir.

Otoimmün Hemolitik Anemi: İnsan dolaşımındaki eritrositler Rh proteinlerine karşı otoantikolar taşır. KLL hastalarında anti-RBC (red blood cell) cevabına bağlı otoimmün hemolitik anemi daha sıktır ve her zaman direkt antiglobulin test (DAT) ile tespit edilemez. OIHA tanısı genellikle izole edilen ve sıklıkla sebebi açıklanamayan hemoglobin

(Hb) düşüşü varlığında direkt antiglobulin testi pozitifliği, retikülosit sayısında artış, serum bilirubin değerlerinde yükselme ile tanı konulur. Ancak bu testler güvenilir değildir. İleri evre KLL hastalarında (RAİ evre 3 ve 4), ağır kemik iliği tutulumu varlığında yeterli retikülosit yanıtı olmaz. Ya da bariz hemoliz bulguları olmasına rağmen DAT negatif olabilir. Bu yüzden KLL hastalarında DAT tanıda, tedavi öncesi ve sonrasında, Hb düşüşlerinde değerlendirme amaçlı standart bir test olmalıdır.

Tedavi seçimleri genellikle klinisyen deneyimleri ya da küçük vaka sunumlarına yönelik verilmektedir. Kan ürünleri ve folik asit gibi destek tedavilerinin önemi unutulmamalıdır. Hemen IVIg'den önce eritrosit transfüzyonu daha etkili olabilir. En etkili ve hızlı tedavi prednizolon 1 mg/kg dozundan oral olarak 2-4 hafta ya da daha sonra birkaç hafta daha devam edecek şekilde başlanmasıdır. Eğer çok hızlı cevap isteniyorsa vakaların yaklaşık %40'nda kısa sürede etkisi gösterilmiş olan, tek seferde yüksek doz (1gr) metilprednizolon ya da IVIg (5 gün süre ile 0.4 gr/kg dozundan) verilebilir. Steroidler verilirken mide koruyucu tedavi verilmeli ve diyabetik hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca antifungal profilaksisi açısından da tedbirli olunmalıdır. Steroid tedavisine yanıtız ya da tedavi sonrasında relaps olan hastalarda siklosporin (5-8 mg/kg/dün) ya da miklofenolat mofetil (MMF) verilmesi önerilebilir. Renal fonksiyonlar ve kan basıncı takibi yapılmalıdır. Düşük dozlarda siklosporinin immünsupresif etkisi de faydalı olabilir.

Splenektomi, refrakter OIHA olanlarda hala endikedir. Kontrol edilemeyen hemolizlerde hayat kurtarıcı olabilir. Eritrositlerinde komplement olmayan IgG taşıyan hastalarda yanıt daha iyidir. Laparoskopik cerrahi majör cerrahiye tolere edemeyecek hastalar açısından daha avantajlı olabilir. Cerrahinin kontrendike olduğu hastalarda da splenik radyasyon verilmesi alternatif bir yoldur. KLL'deki aşılamanın etkinliği net olmasa da, splenektomiden en az 2-3 hafta önce hastalara pnömokok, hemofilus influenza ve meningokok aşısı yapılmalıdır ve ömür boyu penisilin profilaksisi verilmelidir. Ayrıca hastalara bilgilendirme broşürleri verilmeli ve yanlarında uyarı kartları taşınmalıdır.

Rituksimab birçok otoimmün hastalık tedavisinde kullanıldığı gibi OIHA tedavisinde de kullanılmaktadır. Küçük bir çalışmada rituksimab ile kombine siklofosamid ya da deksametazon verilmesi sonuçları daha iyi olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda alemtuzumab refrakter OIHA de etkili olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu tedavilerin etki mekanizması iyi anlaşılamamıştır.

İmmün Trombositopeni: KLL hastalarının ortalama %2'nde immün trombositopeni (İTP) görülmektedir. Tanı koyabilecek herhangi bir kriter yoktur ve trombositlere karşı gelişen otoantikörleri gösterecek duyarlı ya da özgül testler yetersizdir. Bunun yanında kemik iliği yetmezliği ya da hiposplenizm olmaksızın trombositlerde hızlı ve ani bir düşüş olması immün kaynaklı olduğunu düşündürür. Bu durum steroid ya da IVIg tedavisi ile trombosit sayısında yanıt görülmesi ile desteklenebilir. Kemik iliğinde megakaryositlerde artış olması tanısaldır. Erken başlangıçlı ya da tedaviye refrakter ITP'ler en kötü prognoza sahiptir.

İlk tedavide steroid ya da IVIg yanıtları sırasıyla %60 ve %60'tır, %20 civarında yanıtızlık vardır. %70 den fazla hastada splenektomi uzun vadeli bir yanıt oluşturabilir. OIHA olduğu gibi rituksimaba yanıt iyidir. En etkili doz aralıkları henüz belirlenememiştir; ancak son yapılan bir çalışmada KLL dışı ITP hastalarında haftalık 100 mg'dan düşük dozlar 7 hastadan 4'nde etkili bulunmuştur. Bazı hastalarda haftalık 1 mg vinkristin 4-6 hafta süre ile verilmesi de etkili bulunmuştur.

Pur Red Cell Aplazisi: Eskiden KLL'de görülen pur red cell aplazisi ve otoimmün nütropenin aslında şimdi bir T hücre large granüler lenfosit lösemi olduğu anlaşılmıştır. (T-LGL) bununla birlikte her iki durum da KLL'de olabilir ve onun altında tanı alır. Hemopoetik prekürsör hücrelerin yokluğunun gösterilmesi için kemik iliği biyopsisi yapılabilir. PRCA'de mutlak bir retikülositopeni vardır ve yeni özel laboratuvarlarda çalışılabilen antinötrofil antikörler tespit edilebilir. Bir immün patoloji düşünmeden önce viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, Parvovirus vb.) ekarte edilmelidir. Tedavisi OIHA ile aynıdır. Steroid tedavisine yanıt retikülosit sayımı ile takip edilebilir. Rituksimab'ın PRCA tedavisinde çok etkili olduğu; ancak diğer bir çalışmada refrakter otoimmün nütropenide daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

Non-Hematolojik Otoimmün Fenomenler: Hematolojik olmayan dokuları etkileyen otoimmün durumlar çok nadirdir ve bazıları tedaviler ile eradike edilmiştir. KLL hastalarında serolojik olarak çok sayıda otoantikör tespit edilebilir; ancak bunların bir kısmı hastalığa sebep olur. GIMEMA adlı bir çalışmada KLL hastalarının %41'nde en az bir otoimmün marker pozitifliği görülmüştür. Non-hematolojik otoimmün hastalığı olan 194 KLL hastasının 30'nda (%16) antinükleer antikör ya da romatoid faktör pozitif tespit edildi. Bu non-hematolojik otoimmünite daha yaygın görülen evre B ve C'ye göre evre A'da daha

sık görülmektedir. Aynı yaş grupları ile yapılan kontrol çalışmalarında benzer serolojik ve klinik bulgular elde edilmiştir. Bu yüzden karşılaşılan bu durumlar raslantısal olabilir. Literatürde fludarabin tarafından tetiklenen ve rastlantısal olarak tanımlanan değil de gerçek bir komplikasyon olarak değerlendirilen paraneoplastik pemfigus ve glomerulonefrit gibi otoimmün durumlar (anti nötrofilik antikor ilişkili) tanımlanmıştır. Bu durumlar ölümcül olabilmektedir. Anjioödem, KLL nedeni ile oluşmuş gibi görünse de diğer birçok lenfoid malign durumlarda da görülebilir (Tablo-9).

Non-Hematolojik Komplikasyonlar
✓ Anjioödem
✓ Büllöz Pemfigoid
✓ Otoimmün Tiroidit
✓ Nefrotik Sendrom (Glomerulonefrit)
✓ Polinöropati
✓ Raynaud's Sendromu
✓ Romatoid Artrit
✓ Ülseratif Kolit
✓ Vaskülit

Tablo-8: KLL'de Görülen Non-Hematolojik Komplikasyonlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ilaç ve tıbbi cihaz dışı araştırmalar etik kurulu; 30.09.2016 tarih 37. toplantı ve 2016/682 kurul kararı alınarak yapılmıştır. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2010 ve 01.04.2016 tarihleri arasında polikliniğe başvurmuş kronik lenfositik lösemi tanısı olan hastalar, ICD-10 (International Classification of Disease-10) tanı kodlama sistemi kullanılarak geçmişe yönelik taranmış ve Hematoloji Bilim Dalı poliklinik arşiv kayıtlarından dosyaları çıkarılıp retrospektif incelenerek yapılmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından inceleme yapılan zamandaki yaşları, demografik özellikleri, tanı tarihleri ve tanı anındaki RAI evreleme sistemine göre hastalık evreleri, tanı anında bakılmış olan hemogram, INR, aPTT değerleri ve biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin), patolojik tanıları (KLL/SLL), sitogenetik anomalileri, hepatit markerları, immünglobulin düzeyleri, direkt ve indirekt coombs testleri, hastaların tanı dönemindeki fizik muayende lenfadenopati ve splenomegali durumu olması, hastaların tedavi alma durumları ve tedavide kullanılan ajanlar, verilen tedavilere bağlı gelişen komplikasyonlar, immün yetmezlik durumu ve türleri, otoimmünite durumu ve türleri, hastaların son başvuru anındaki evreleri ve sağ kalımlarının incelenmiş olduğu bir çalışmadır.

KLL tanısı ve tedaviye yanıt kriterlerinde, Ulusal Kanser Enstitüsü KLL Çalışma Grubu (NCI-WG) tarafından 1996'da yayınlanan KLL tanı ve tedavi rehberinin 2008'de Uluslararası KLL Çalışmayı (IWCLL) tarafından yapılan güncellemesi esas alınmıştır.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Tarama sonucunda elde edilen tüm veriler, değerlendirilmesi amacıyla bilgisayar ortamına aktarılarak ve *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 16,0 yazılımı kullanılarak istatistiksel veriler oluşturulmuştur. Cinsiyet, yaş, LAP, splenomegali gibi kategorik değişkenlerin istatistiksel analizi Ki-kare (Fisher' s exact test), süreksiz değişkenler Mann-Whitney U, sürekli değişkenler Student T testi kullanılarak analiz edildi. Non-parametrik verilerin analizi Spearman test ile yapıldı ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Yaş ve Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen toplam 181 hastanın 121'i erkek (%66.9), 60'ı kadın (%33.1) idi. Yaş aralığı 40-88 arasında değişmekte, yaş ortalaması da $66,44 \pm 10.664$ olarak hesaplandı (Tablo-9).

Tablo-9: Cinsiyet Dağılımı.

Cinsiyet	n	%
Kadın	60	33.1
Erkek	121	66.9

4.2. Laboratuvar

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal laboratuvar değerleri incelendi (Tablo-10).

Tablo-10: Laboratuvar Değerleri Ortalamaları.

ÖZELLİKLER	ORTALAMA±SD	En Düşük	En Yüksek
Lökosit Sayısı (sayı/ml)	48522,9 (47437,29)	2200	249800
Nötrofil Sayısı (sayı/ml)	6546,8 (4388,99)	0,0	28000
Lenfosit Sayısı (sayı/ml)	36887,5 (37889,77)	800	237600
Hemoglobin (gr/dl)	12,9 (2,23328)	5,30	18,10
Trombosit (sayı/ml)	209066 (86694,19)	7000	459000
INR	1,09 (0,18593)	0,89	1,80
APTT (sn)	29,5 (5,77090)	20,00	49,00
Kreatinin (mg/dl)	1,05 (0,95099)	0,44	9,00
Ürik asit (mg/dl)	5,6 (1,43107)	2,60	12,10
LDH (U/L)	226,6 (82,763)	118	569
ALP (U/L)	76,9 (37,228)	11	213
Total Bilirubin (mg/dl)	0,87 (0,89444)	0,20	9,00
İndirektBilirubin(mg/dl)	0,47 (0,10175)	0,03	2,80
Total Protein	6,9	5,10	9,00
Albümin (g/L)	4,1	0,18	6,30
IgG (g/L)	10,8	1,79	22,5
IgA (g/L)	1,37	0,13	7,02
IgM (g/L)	1,02	0,07	28,50

4.3. Hastalık Evresi Dağılımı

Hastaların tanı anındaki evreleri RAI evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde 52'si (%28,7) evre 0, 50'si (%27,6) evre 1, 38'si (%21) evre 2, 15'i (%8,3) evre3, 15'i (%8,3) evre 4 ve 1 hastanın ise dosya kayıtlarına göre tanı evresi bilinmiyor idi. Çalışmanın yapıldığı tarihteki hastaların son poliklinik başvurusundaki tanı evrelerinin

değerlendirilmesinde hastaların 17'si (%9,4) evre 0, 44'ü (%24,3) evre 1, 40'ı (%22,1) evre 2, 8'i (%4,4) evre 3, 37'si (%20,4) evre 4 ve 35'inin ise son hastalık evresi bilinmemektedir (Tablo-11).

Tablo-11: Hastalık Tanısı Evresi ve Son Poliklinik Başvurusu Evresi.

RAİ EVRESİ	TANI ANINDA		SON BAŞVURU	
	n	%	n	%
EVRE 0	52	28,7	17	9,4
EVRE 1	50	27,6	24,3	24,3
EVRE 2	38	21,0	22,1	22,1
EVRE 3	15	8,3	4,4	4,4
EVRE 4	15	8,3	20,4	20,4
BİLİNMIYOR	11	6,1	19,3	19,3

4.4. Ek Sistemik Hastalıklar

Hastalar KLL dışı ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 81'inin (%44,8) herhangi bir ek hastalığı yok iken, 100'nde (%55,2) KLL dışı ek sistemik hastalık olduğu görüldü. Bu hastalıkların çoğu birliktelik gösterse de kendi içlerinde değerlendirildiğinde 31'nde (%17) diyabetes mellitus, 30'nda (%16) iskemik kalp hastalığı, 14'nde (%7) hipertansiyon, 7'nde (%3) KOAH, 4'nde (%2,2) kronik böbrek yetmezliği, 4'nde (%2,2) serebrovasküler olay (SVO) , 4'nde (%2,2) sekonder maligniteler, 6'nda (%3,3) kronik hepatit, 3'nde (%1,7) immüntrombositopeni, 3'nde (%1,7) otoimmün hemolitik anemi, 3'nde (%1,7) ise demir eksikliği anemisi görüldü (Tablo-12-13).

Tablo-12: Eşlik Eden Hastalık Durumu.

Ek Hastalık Varlığı	n	%
Ek Hastalık Var	100	55,2
Ek Hastalık Yok	81	44,8

Tablo-13: Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar.

Ek Hastalık	n	%
Diabetes Mellitus	6	3,3
Demir Eksikliği Anemisi	2	1,1
İmmün Trombositopeni	3	1,7
Otoimmün Hemolitik Anemi	3	1,7
Kronik Renal Yetmezlik	2	1,1
Over Ca	1	,6
Rektum Ca	2	1,1
Karaciğer Sirozu	1	0,6
Kronik Hepatit	6	3,3
İskemik Kalp Hastalığı	15	8,3
Hipertansiyon	6	3,3
Diabetes Mellitus+İskemik Kalp Hastalığı	15	8,3
Diabetes Mellitus+Hipertansiyon+Demir Eksikliği Anemisi	1	0,6
Diabetes Mellitus+Hipertansiyon+Serebrovasküler Hastalık	3	1,7
Diabetes Mellitus + KOAH	3	1,7
KOAH	4	2,2
Hipertansiyon + Serebrovasküler Hastalık	1	0,6
DiabetesMellitus+Hipertansiyon+KronikKaraciğer Hastalığı	1	0,6
İskemik Kalp Hastalığı + Pulmoner Emboli	1	0,6
Diabetes Mellitus+Kronik Böbrek Yetmezliği+ Hipertansiyon	2	1,1

4.5. Patolojik Tanı

Hastaların 112'sine (%61,9) kemik iliği biyopsisi yapıldığı ve bunlardan 103'ü (%56,9) KLL, 7'si (%3,9) SLL, 1'i (%0,6) hiposelüler, 1'i de (%0,6) ITP+OIHA olarak raporlandığı görüldü (Tablo-14).

Tablo-14: Patolojik Tanı Dağılımı.

Patolojik Tanı	n	%
Yok	69	38,1
KLL	103	56,9
SLL	7	3,9
Hipocellüler	1	0,6
ITP + OIHA	1	0,6
Toplam	181	100

4.6. Fizik Muayene Bulguları

Hastaların tanı anında fizik muayene ve ultrasonografik görüntülemeleri ile değerlendirilmesinde 106'nda (%58,6) dalak boyutları normal, 62'nde (%34,2) dalak boyutları artmış, 11'nde (%6,1) dosya kayıtlarında fizik muayene kaydı tutulmaması ya da ultrasonografik görüntüleme yapılmamış olması nedeni ile splenomegali varlığı bilinmiyor şeklinde idi. Splenomegali tespit edilen 62 hastada dalak boyutu minimum 12 cm, maksimum 30 cm, ortalama 15,43 cm (SD 3,30732) olarak tespit edildi (Demografik Tablo).

Hastaların lenfadenopati açısından tanı anındaki fizik muayene ve ultrasonografik değerlendirmelerine göre 112 (%61,9) hastada lenfadenopati mevcut idi, 63 (%34,8) hastada lenfadenopati yok iken, 6 (%3,3) hastanın lenfadenopati açısından değerlendirme notu dosya kayıtlarında izlenmedi (Tablo-15).

Tablo-15: LAP Durumu.

LAP	n	%
Yok	63	34,8
Var	112	61,9
Bilinmiyor	6	3,3

4.7. Hepatit Marker Değerlendirilmesi

Hastaların tanı aldıktan sonraki dönemde bakılmış olan hepatit marker değerlendirilmesinde 15 (%8,3) hastada hepatit B, 1 (%0,6) hastada hepatit C görülmüştür. 81 (%44,8) hastada hepatit B ve hepatit C negatif tespit edilirken, 84 (%64,4) hastada hepatit markerlarına bakılmadığı görülmüştür. Bu hastaların 6'nda (%3,3) kronik hepatit, 2'nde (%1,2) kronik karaciğer hastalığı varlığı tespit edilmiştir (Tablo-16).

Tablo-16: Hepatit Marker Değerlendirilmesi.

Hepatit Marker	n	%
Negatif	81	44,8
Hepatit B	15	8,3
Hepatit C	1	0,6
Bilinmiyor	84	46,4

4.8. İmmünglobulin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hastalar immün yetmezlik ve otoimmünite değerlendirilmesi açısından serum immünglobulin düzeyleri ve anti-globulin test ile değerlendirilmiştir. Hastaların immünglobulin değerlerinde IgG ortalama 10,8 g/L (min 1,79-maks 22,5, SD 4,45085) , IgA ortalama 1,3 (min 0,13-maks 7,02, SD 1,11224), IgM ortalama 1,0 (min0,07-maks 28,5, SD 3,09726) olarak tespit edilmiştir (Tablo-17). Hastanemiz laboratuvar referans aralıkları IgG (5-16 g/L), IgA (0,7 g/L), IgM (0,4-23 g/L) olarak alınmıştır (Tablo 17-18).

Tablo-17: İmmünglobulin Düzeylerinin Ortalaması.

	ORTALAMA±SD	MİNİMUM	MAKSİMUM
IgG (5-16 g/L)	10,8705 (4,45085)	1,79	22,5
IgA (0,7 g/L)	1,3704 (1,11224)	0,13	7,02
IgM (0,4-23 g/L)	1,0222 (3,09726)	0,07	28,50

Tablo-18: İmmünglobulin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.

	n	%
Serum IgA (0,7 g/L)		
Bakılmamış	57	31,5
Küçük eşit 0,7	43	23,8
Büyük 0,7	81	44,8
Serum IgM (0,4-23 g/L)		
Bakılmamış	57	31,5
Küçük eşit 0,4	56	30,9
Normal sınır	67	37,0
Büyük eşit 23	1	0,6
Serum IgG (5-16 g/L)		
Bakılmamış	51	28,2
Küçük eşit 5	7	3,9
Normal sınır	112	61,9
Büyük 16	11	6,1

4.9. Anti- Globulin Test Değerlendirilmesi

Hastalarda anti-globulin testi (Coombs Testi) taraması yapılmış olup 67 (%37) hastada direkt coombs testi negatif, 21 (%11,6) hastada direkt coombs testi pozitif bulunmuş, 93 (%51,4) hastada direkt coombs testi bakılmadığı görülmüştür. Çalışmadaki hastaların 80'nde (%44,2) indirekt coombs testi negatif, 6'nda (%6,3) indirekt coombs testi

pozitif bulunmuş, 95 (%52,5) hastada indirekt coombs testi bakılmadığı görülmüştür (Tablo-19).

Tablo-19: Anti- Globulin Test Değerlendirilmesi.

Direkt Coombs	n	%
Negatif	67	37,0
Pozitif	21	11,6

İndirekt Coombs	n	%
Negatif	80	44,2
Pozitif	6	3,3

4.10. Genetik Anomalilerin Değerlendirilmesi

Hastaların sitogenetik çalışmaları değerlendirilmiş olup dosyası incelenen 181 hastadan 55'nin (%30,3) genetik çalışmasının yapıldığı tespit edildi. Yapılan genetik çalışmalarda tespit edilen anomalilerin tek ya da birden çok birliktelik gösterdiği görüldü. Genetik çalışması yapılan 55 hastanın ise; 18'i (%9,9) normal, hastaların 3'ünde (%1,7) BCL-1 mutasyonu, 5'nde (%2,8) BCL-2 mutasyonu, 14'nde (%7,7) del13q14, 2'nde (%1,1) del ATM, 13'nde (%7,2) del p53, 5'nde trizomi 12, 1'nde (%0,6) trizomi 14, 1'nde (%0,6) trizomi 18, 7'nde (%3,9) multiple genetik anomali tespit edilmiştir (Tablo-20).

Tablo-20: Genetik Anomalilerin Değerlendirilmesi.

Anomali	Var	%	Yok	%
BCL-1	3	1,7	52	1,7
BCL-2	5	2,8	50	27,6
Del13q14.3	14	7,7	41	22,7
delATM	2	1,1	53	29,3
del p53	13	7,2	42	23,2
Trizomi 12	5	2,8	50	27,6
Trizomi 14	1	0,6	54	29,8
Trizomi 18	1	0,6	54	29,8
Multipl Anomali	7	3,9	48	87,3
Normal Genetik	18	9,9	37	20,4

4.11. Kemoterapi Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 181 hasta tanı aldıkları dönemden sonra kemoterapi verilme durumuna göre değerlendirilmiştir. Hastaların 87'si (%48,1) tedavisiz takip edilirken, 94'ü (%51,9) kemoterapi verilerek takip edilmiştir. Bu hastaların 16'sı (%8,8) tek ajan kemoterapi ile, 71'i (%39,2) çoklu ajan kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmiştir (Tablo-21).

Tablo-21: Kemoterapi Durum Değerlendirilmesi.

	n	%
Tedavi Durumu		
Kemoterapi Almış	87	48,1
Kemoterapi Almamış	94	51,9
Kemoterapi Ajanları		
Tek Ajan	16	8,8
Çoklu Tedavi	71	39,2
İlaçsız Takip	94	51,9

Bu çoklu kemoterapi protokolleri içerisinde FC (fludarabin ve siklofosfamid), R-FC (rituksimab, fludarabin ve siklofosfamid), CVP (siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon), R-CVP (rituksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon), R-Klorambusil, CHOP (siklofosfamid, adriamisin, vincristin, prednizolon), R-Bendamustin olduğu görüldü. Kemoterapi almış hastaların kemoterapi protokolleri içerisinde almış oldukları kemoterapötik ajan dağılımları incelenmiştir. Kemoterapi almış 87 hastanın 55'i (%30,4) klorambusil, 49'u (%27,1) metilprednizolon, 48'i (%26,5) siklofosfamid, 40'ı (%22,1) fludarabin, 27'si (%14,9) rituksimab, 11'i (%6,1) vinkristin, 3'ü (%1,7) doksurabusin, 1'i (%0,6) interferon, 8'i (%4,4) bendamustin, 3'ü (%1,7) irbutinib tedavisi almış olduğu görüldü (Tablo-22).

Tablo-22: Kemoterapotiklerin Dağılımı.

Kemoterapötik Ajan	n	%
Klorambusil	55	30,4
Metilprednizolon	49	27,1
Siklofosfamid	48	26,5
Fludarabin	40	22,1
Rituksimab	27	14,9
Vinkristin	11	6,1
Doksurabusin	3	1,7
İnterferon	1	0,6
Bendamustin	8	4,4
İrbutinib	3	1,7

Yapılan çalışmada hastaların hematoloji polikliniğine son başvuru anındaki tedavi durumları değerlendirilmiştir. Bir yıldan uzun poliklinik başvurusu olmayan hastalar takipsiz hasta olarak kabul edilmiştir. Buna göre hastaların 94'ü (%51,9) tedavisiz takipte, 23'ü (%12,9) son almakta olduğu tekli veya çoklu kemoterapi protokolüne devam etmekte, hastaların 33'ü (%18,2) hayatını kaybetmiş, 31'i (%17,1) ise takipsiz hasta olarak kabul edilmiştir (Tablo-23).

Tablo-23: Tedavide Son Durum Dağılımı.

Tedavide Son Durum	n	%
Kemoterapiye Devam	23	12,9
İlaçsız Takip	94	51,9
Exitus	33	18,2
Takipsiz	31	17,1

Hastaların kemoterapi aldıkları dönemlerde klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek kemoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlarına bakıldı. Dosya kayıtlarına göre 29 (%16) hastada yeterli veriye ulaşılamadı. 39 (%21,5) hastada nötropeni, 5 (%2,8)

hastada hemolitik anemi dışı anemiler, 4 (%2,2) hastada immünglobulin düşüklüğü, 3 (%1,7) hastada trombositopeni, 3 (%1,7) hastada hemolitik anemi, 1 (%0,6) hastada hipergamaglobulinemi, 1 (%0,6) hastada Richter transformasyonu geliştiği görüldü (Tablo-24).

Tablo- 24: Kemoterapi Komplikasyonları.

Kemoterapi Komplikasyonları	n	%
Bilinmiyor	29	16,0
Yok	96	53,0
Trombositopeni	3	1,7
Hemolitik Anemi	3	1,7
Nötropeni	39	21,5
İmmünglobulin Düşüklüğü	4	2,2
Hipergamaglobulinemi	1	0,6
Richter Transformasyon	1	0,6
Hemolitik Anemi Dışı Anemiler	5	2,8

4.12. Kemoterapi ve Nüks Durum Değerlendirilmesi.

Hastaların hastalık seyirleri boyunca kemoterapi ile regresyon sağlandıktan sonra ya da ilaçsız takip edilen hastalarda nüks olma durumları değerlendirildi. 138 (%76,2) hastada nüks görülmemiş, 26 (%14,4) hastada nüks görülmüş iken 17 (%9,4) hastada nüks durumu hakkında bilgi edinilememiştir (Tablo-25).

Tablo- 25: Nüks Durum Değerlendirilmesi.

Nüks	n	%
Yok	138	76,2
Var	26	14,4
Bilinmiyor	17	9,4

Kemoterapi verilmemiş 81 (%49,4) hastanın sadece 1 (%0,6) tanesinde nüks görülür iken, kemoterapi verilmiş olan 82 (%50) hastanın 57'nde (%34,8) nüks görülmemiş, 25'nde

(%15,2) nüks görülmüştür. Kemoterapi almamış hastalar ile kemoterapi verilmiş hastalar karşılaştırıldığında nüks oranının tedavi alma durumu ile artığı görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo-26).

Tablo- 26: Kemoterapi ve Nüks Arasındaki İlişki.

Kemoterapi Durumu	Alma		Nüks	
	Yok	%	Var	%
Kemoterapi Almamış	81	49,4	1	0,6
Kemoterapi Almış	57	34,8	25	15,2

Hastalar nüks olma durumları ile immün yetmezlik durumu ve serum immünglobulin değerleri arasındaki ilişki açısından değerlendirildi. Nüks görülmemiş hipogamaglobulinemi açısından yapılan değerlendirmede 95 (%57,9) hastada immün yetmezlik yok, 20 (%12,5) hastada hipogamaglobulinemi var iken 23 (%14) hastada hipogamaglobulinemi durumu bilinmiyordu ($p<0,001$) (Tablo-27).

Tablo-27: Nüks ile İmmün Yetmezlik İlişkisi.

Hipogamaglobulinemi	Nüks			
	Yok	p	Var	p
Yok	95	<0,001)	8	<0,001)
Var	20	<0,001)	17	<0,001)

Hastaların immün yetmezlik durumlarına yönelik serum immünglobulin değerlerine bakıldı. Nüks görülmemiş 138 hastanın 101'nde serum IgG değerine bakıldığı görüldü ve 2 (%1,6) hastada IgG 5'ten düşük, 91 (%74) hastada IgG normal sınırlarda, 8 (%6,5) hastada IgG değeri 16'dan büyük olduğu görüldü ($p<0,001$). Nüks görülmemiş 138 hastanın 94'ünün serum Ig A değerlerine bakıldığı görüldü. 28 (%23,9) hastada IgA 7'den düşük, 66 (%56,4) hastada IgA 7'den büyük olduğu görüldü ($p=0,016$). Nüks görülmemiş 138 hastanın 93'ünün serum IgM değerlerine bakıldığı görüldü ve 41 (% 35) hastada IgM 4'ten düşük, 52

(%44,4) hastada IgM normal sınırlarda olduğu görüldü, IgM yüksekliği görülmedi (p=0,051).

Nüks olmamış 138 hasta IVIg tedavisi alma durumuna göre değerlendirildi ve 127 (%77,4) hastanın IVIg tedavisi almadığı, 11 (%6,7) hastanın ise IVIg tedavisi aldığı görüldü (p<0,001) (Tablo-28).

Tablo-28: Nüks ve IVIg Tedavisi Değerlendirilmesi.

IVIg Tedavisi	Nüks			
	Yok	p	Var	p
Almamış	127	< 0,001	12	< 0,001
Almış	11	< 0,001	14	< 0,001

Nüks durumu görülmüş olan hastalardan 1'i (%0,6) kemoterapi almamış iken 25'inin (%15,2) kemoterapi almış olduğu görüldü (p<0,001). Nüks görülmüş hastalarda immün yetmezlik açısından yapılan değerlendirmede 8 (%4,9) hastada immün yetmezlik yok, 17 (%10,4) hastada immün yetmezlik var iken 1 (%0,6) hastada immün yetmezlik durumu bilinmiyordu (p<0,001).

Hastaların immün yetmezlik durumlarına yönelik serum immünglobulin değerlerine bakıldı. Nüks görülmüş 26 hastanın serum IgG değerlerine bakıldığında; 5 (%4,1) hastada IgG 5'ten düşük, 14 (%11,4) hastada IgG normal sınırlarda, 3 (%11) hastada IgG değeri 16'dan büyük olduğu görüldü (p<0,001). Nüks görülmüş 26 hastanın serum IgA değerlerine bakıldığında; 13 (%11,1) hastada IgA 7'den düşük, 10 (%8,5) hastada IgA 7'den büyük olduğu görüldü (p=0,016). Nüks görülmüş 26 hastanın serum IgM değerlerine bakıldığında; 14 (%12) hastada IgM 4'ten düşük, 9 (%7,7) hastada IgM normal sınırlarda, 1 (%0,9) hastada IgM 23'ten yüksek olduğu görüldü (p=0,051).

Nüks olmuş 26 hasta IVIg tedavisi alma durumuna göre değerlendirildi ve 12 (%7,3) hastanın IVIg tedavisi almadığı, 14 (%8,5) hastanın ise IVIg tedavisi aldığı görüldü. (p<0,001) (Tablo-29).

Tablo-29: Nüks ve İmmünglobulin Düzeylerinin Dağılımı.

	Nüks			
	Yok	p	Var	p
IgG Düşüklüğü (5-16 g/L)				
Düşük Eşit 5	2	0,001	5	< 0,001
Normal aralık	91	0,001	14	< 0,001
Büyük 16	8	0,001	3	< 0,001
Toplam	101	0,001	22	
IgA Düşüklüğü (0,7 g/L)				
Küçük Eşit 0,7	28	0,016	13	0,016
Büyük 0,7	66	0,016	10	0,016
Toplam	94		23	
IgM Düşüklüğü (0,4-23 g/L)				
Küçük Eşit 0,4	41	0,051	14	0,051
Normal Sınırdaki	52	0,051	9	0,051
Büyük Eşit 23	0	0,051	1	0,051
Toplam	93		24	

4.13. IVIg Tedavisi Değerlendirilmesi

Hastaların immünglobulin tedavisi (IVIg) alma durumu değerlendirildi. 155 hasta (%85,6) IVIg almazken, 26 hasta (%14,4) herhangi bir nedenden dolayı IVIg tedavisi almıştır. IVIg tedavisi almış hastaların 12'si (%6,6) enfeksiyon, 12'si (%6,6) hipogamaglobulinemi, 1'i (%0,6) İTP, 1'i (%0,6) OIHA nedeni ile almıştır. Bu hastalar kemoterapi alma durumlarında göre değerlendirildiklerinde; kemoterapi verilmemiş 94 hastanın 89'u (%94) IVIg tedavisi almazken, 5'i (%5) çeşitli nedenlerden dolayı IVIg tedavisi almıştır. Kemoterapi verilmiş olan 87 hastanın 66'sı (%75) IVIg tedavisi almazken, 21'i (%25) çeşitli nedenlerden dolayı IVIg tedavisi almıştır (p<0,001) (Tablo-30-31).

Tablo-30: IVIg Tedavisi Değerlendirilmesi.

	n	%
IVIg Tedavisi		
Yok	155	85,6
Var	26	14,4
IVIg Endikasyonu		
Bilinmiyor	9	5,0
IVIg Almamış	146	80,7
Enfeksiyon	12	6,6
Hipogamaglobulinemi	12	6,6
İTP	1	0,6
OİHA	1	0,6

Tablo-31: Kemoterapi Alan Hastalarda IVIg Tedavisi Dağılımı

IVIg Tedavisi Alma Durumu	Kemoterapi Alma Durumu			
	Yok	%	Var	%
IVIg Almamış	89	57,4	66	42,6
IVIg Almış	5	19,2	21	80,8

KLL hastaları hipogamaglobulinemi açısından tedavi alma durumlarına göre değerlendirildi. Tedavi alma durumları ile immünglobulin düzeyleri, immün yetmezlik varlığı ve IVIg tedavisi alma durumları değerlendirildi. Kemoterapi almış ve almamış toplam 130 hastanın IgG değerlerine bakıldı.

Tedavi almamış 63 hastanın 59'nda (%93,7) IgG normal sınırlarda, 4'nde (%6,3) IgG'nin 16'dan büyük olduğu görüldü. Bu hastalarda IgG düşüklüğü görülmedi. Tedavi almış 67 hastanın 53'nde (%79,1) IgG normal, 7'nde (%10,4) IgG değeri 5'ten küçük, 7'nde (%10,4) IgG değerinin 16'dan büyük olduğu görüldü (p=0,018).

Tedavi almış 66 hastanın 28'nde (%42,4) IgA 7'den küçük, 38'nde (%66) IgA 7'den büyük olarak görüldü. Tedavi almamış 58 hastanın 15'nde (%25,9) IgA 7'den küçük, 43'nde (%74,1) IgA 7'den büyük olarak görülmüştür (p=0,053).

Kemoterapi verilmiş 66 hastanın 30'nda (%56,5) IgM normal sınırlarda, 35'nde (%53) IgM 4'ten küçük, 1'nde (%1,5) IgM 23'ten büyük olarak görülmüştür. Kemoterapi almamış 58 hastanın 37'nde (%63,8) IgM değeri normal sınırlarda, 21'nde (%36,2) IgM 4'ten küçük görülmüş olup, tedavi almamış hastalarda IgM yüksekliği görülmemiştir (p=0,094) (Tablo-32).

Tablo-32: Kemeoterapi ve Ig Düzeyleri Arasındaki İlişki.

IgG Düşüklüğü	Tedavi Alma Durumu			
	KT Almamış	p	KT Almış	p
Düşük Eşit 5	0	0,018	7	0,018
Normal aralık	59	0,018	53	
Büyük 16	4	0,018	7	
Toplam	63		67	
IgA Düşüklüğü				
Küçük Eşit 0,7	15	0,053	28	0,053
Büyük 0,7	43	0,053	38	0,053
Toplam	58		66	
IgM Düşüklüğü				
Küçük Eşit 0,4	21	0,094	35	0,094
Normal Sınırdaki	37	0,094	30	0,094
Büyük Eşit 23	0	0,094	1	0,094
Toplam	58		66	

4.14. Hastalık Evresi Değerlendirmesi

Hastalar tanı anındaki hastalık evresi ve kemoterapi alma durumlarına göre değerlendirildi. Dosya kayıtlarına göre tanı anında evre 0 kabul edilen 52 (%100) hastanın 39'u (%75) kemoterapi almamış, 13'ü (%25) kemoterapi almıştı. Tanı anında evre 1 kabul edilen 50 (%100) hastanın 37'si (%74) kemoterapi almamış, 13'ü (%26) kemoterapi almıştı. Tanı anında evre 2 kabul edilen 38 (%100) hastanın 14'ü (%36,8) kemoterapi almamış, 24'ü (%63,2) kemoterapi almıştı. Tanı anında evre 3 kabul edilen 15 (%100) hastanın 2'si (%13,3) kemoterapi almamış, 13'ü (%86,7) kemoterapi almıştı. Tanı anında evre 4 kabul edilen 15 (%100) hastanın 1'i (%6,7) kemoterapi almamış, 14'ü (%93,3) kemoterapi almıştı. (p<0,001) (Tablo-33).

Tablo-33: Evrelere Göre Kemoterapi Dağılımı.

	Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kemoterapi										
KT Almamış	39	75	37	74	14	36,8	2	13,3	1	6,7
KT Almış	13	25	13	26	24	63,2	13	86,7	14	93,3
Toplam	52	100	50	100	38	100	15	100	15	

Hastalar hastalık evrelerinin immün yetmezlik durumlara etkisi açısından değerlendirildi. Tanı anındaki hastalık evresi evre 0, evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 olarak kabul edilmiş olan hastaların immünglobulin değerlerinin dağılımları, immün yetmezlik varlığı ve IVIg tedavisi alma durumları karşılaştırıldı.

Evre 0 kabul edilen 32 (%100) hastanın IgG değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 1'nde (%3,1) IgG 5'ten küçük, 30'nda (%93,8) IgG normal sınırlarda, 1'nde (%3,1) de IgG değeri 16'dan büyük olduğu görülmüştür (p=0,192). Evre 0 kabul edilen 27 (%100) hastanın IgA değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 10'nda (%37) IgA düşük 0,7, 17'nde (%63) IgA büyük 0,7 olarak görüldü. Evre 0 kabul edilen 27 (%100) hastanın IgM değerlerine ulaşıldı ve 15'nde (%55,6) IgM 4'ten küçük, 12'nde (%44) normal sınırlarda olduğu görüldü ve IgM yüksekliği görülmedi. Dosya kayıtlarında immün yetmezlik parametrelerine ulaşılmış 52 (%100) evre 0 hastanın 32'nde (%61,5) immün yetmezlik durumu olmadığı,

5'nde (%9,6) immün yetmezlik durumu olduğu görülürken, 15'nde (%28,8) immün yetmezlik durumu bilinmiyor idi. Dosya kayıtlarında hastaların IVIg tedavisi alma durumları değerlendirildi ve kayıtlarına ulaşılmış 52 (%100) evre 0 hastasının 50'nin (%96,2) IVIg almadığı, 2'nin (%3,8) IVIg aldığı görülmüştür.

Evre 1 kabul edilen 38 (%100) hastanın IgG değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 34'nde (%98,5) IgG normal sınırlarda, 4'nde (%10,5) IgG değeri 16'dan büyük olduğu görülürken IgG düşüklüğü görülmemiştir. Evre 1 kabul edilen 39 (%100) hastanın IgA değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 10'nda (%25,6) IgA düşük 0,7, 29'nda (%63) IgA büyük 0,7 olarak görüldü. Evre 1 kabul edilen 37 (%100) hastanın IgM değerlerine ulaşıldı ve 12'nde (%32,4) IgM 4'ten küçük, 25'nde (%67,6) normal sınırlarda olduğu görüldü ve IgM yüksekliği görülmedi. Dosya kayıtlarında immün yetmezlik parametrelerine ulaşılmış 50 (%100) evre 1 hastanın 37'nde (%74) immün yetmezlik durumu olmadığı, 4'nde (%8) immün yetmezlik durumu olduğu görülürken 9'nda (%18) immün yetmezlik durumu bilinmiyor idi. Dosya kayıtlarında hastaların IVIg tedavisi alma durumları değerlendirildi ve kayıtlarına ulaşılmış 45 (%100) evre 1 hastasının 45'nde (%90) IVIg almadığı, 5'nin (%10) IVIg aldığı görülmüştür.

Evre 2 kabul edilen 29 (%100) hastanın IgG değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 1'nde (%3,4) IgG değeri 5'ten düşük, 25'nde (%86,2) IgG normal sınırlarda, 4'nde (%10,5) IgG değeri 16'dan büyük olduğu görülmüştür. Evre 2 kabul edilen 29 (%100) hastanın IgA değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 9'nda (%31) IgA düşük 0,7, 20'nde (%69) IgA büyük 0,7 olarak görüldü. Evre 2 kabul edilen 30 (%100) hastanın IgM değerlerine ulaşıldı ve 13'nde (%43,3) IgM 4'ten küçük, 16'nda (%53,3) normal, 1'nde de (%3,3) IgM değerinin 23'ten büyük olduğu görüldü. Dosya kayıtlarında immün yetmezlik parametrelerine ulaşılmış 38 (%100) evre 2 hastanın 22'nde (%57,9) immün yetmezlik durumu olmadığı, 10'nda (%26,3) immün yetmezlik durumu olduğu görülürken, 6'nda (%15,8) immün yetmezlik durumu bilinmiyor idi. Dosya kayıtlarında hastaların IVIg tedavisi alma durumları değerlendirildi ve kayıtlarına ulaşılmış 38 (%100) evre 2 hastasının 31'nin (%81,6) IVIg almadığı, 7'nin (%18,4) IVIg aldığı görülmüştür.

Evre 3 kabul edilen 10 (%100) hastanın IgG değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 1'nde (%10) Ig G5'ten düşük, 7'nde (%70) IgG normal sınırlarda, 2'nde (%20) IgG değeri 16'dan büyük olduğu görülmüştür. Evre 3 kabul edilen 9 (%100) hastanın IgA değerine

ulaşıldı ve bu hastalardan 3'nde (%33,3) IgA düşük 0,7, 6'nda (%66,7) IgA büyük 0,7 olarak görüldü. Evre 3 kabul edilen 10 (%100) hastanın IgM değerlerine ulaşıldı ve 6'nda (%60) IgM 4'ten küçük, 4'nün (%60) normal sınırlarda olduğu görüldü ve IgM yüksekliği görülmedi. Dosya kayıtlarında immün yetmezlik parametrelerine ulaşılmış 15 (%100) evre 3 hastanın 8'nde (%53,3) immün yetmezlik durumu olmadığı, 4'nde (%26,7) immün yetmezlik durumu olduğu görülürken, 3'nde (%20) immün yetmezlik durumu bilinmiyor idi. Dosya kayıtlarında hastaların IVIg tedavisi alma durumları değerlendirildi ve kayıtlarına ulaşılmış 15 (%100) evre 3 hastasının 11'nin (%73,3) IVIg almadığı, 4'nün (%26,7) IVIg aldığı görülmüştür.

Evre 4 kabul edilen 11 (%100) hastanın IgG değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 2'nde (%18,2) IgG 5'ten düşük, 8'nde (%72,1) IgG normal sınırlarda, 1'nde (%9,1) IgG değerinin 16'dan büyük olduğu görülmüştür. Evre 4 kabul edilen 10 (%100) hastanın IgA değerine ulaşıldı ve bu hastalardan 4'nde (%40) IgA düşük 0,7, 6'nda (%60) IgA büyük 0,7 olarak görüldü. Evre 3 kabul edilen 11 (%100) hastanın IgM değerlerine ulaşıldı ve 5'nde (%45,5) IgM 4'ten küçük, 6'nda (%54,5) normal sınırlarda olduğu görüldü ve IgM yüksekliği görülmedi. Dosya kayıtlarında immün yetmezlik parametrelerine ulaşılmış 15 (%100) evre 4 hastanın 5'nde (%33,3) immün yetmezlik durumu olmadığı, 9'nda (%60) immün yetmezlik durumu olduğu görülürken 1'nde (%6,7) immün yetmezlik durumu bilinmiyor idi. Dosya kayıtlarında hastaların IVIg tedavisi alma durumları değerlendirildi ve kayıtlarına ulaşılmış 15 (%100) evre 4 hastasının 13'nün (%88,2) IVIg almadığı, 2'nin (%13,3) IVIg aldığı görülmüştür.

Hastaların bu değerlendirmelerinde serum IgG değerlerinde hastalık evresi ilerledikçe herhangi bir artma ya da azalma olmadığı görüldü ($p=0,735$, $r=0.031$). Serum IgA değerlerinin hastalık evresi ilerledikçe herhangi bir düşüklük ya da yükseklik farkı olmadığı görüldü ($p=0,561$, $r=-0.043$). Serum IgM değerlerinin hastalık evresi ilerledikçe herhangi bir artma ya da azalma durumu olmadığı görüldü ($p=0,308$, $r=0.096$).

Hastalık evresinin ilerlemesi ve dosya kayıtlarına göre tespit edilen immün yetmezlik durumu değerlendirmesinde ilerleyen hastalık evresi ile immün yetmezlik varlığında artış olduğu görüldü ($p<0,001$, $r=0,289$).

Hastalık evresinin ilerlemesi ile hastaların IVIg tedavisi alması durumunda ise ilerleyen hastalık dönemlerinde ve IVIg tedavisi alma durumu arasında korelasyon

görülmüdü (p=0,086). Hastalık evresinin ilerlemesi ile otoimmün durumların görülmesinde herhangi bir artış tespit edilmedi (p=0,229) (Tablo-34-35-36).

Tablo-34: Evreler Arası İmmünglobulin Dağılımı.

İmmünglobulinler	Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IgG < 5	1	3,1	0	0	1	3,4	1	10	2	18,2
IgG normal	30	93,8	34	89,5	25	86,2	7	70	8	72,7
IgG > 16	1	3,1	4	10,5	3	10,3	2	20	1	9,1
Toplam	32	100	38	100	29	100	10	100	11	100
IgA < 0,7	10	37	10	25,6	9	31	3	33,3	4	40
IgA > 0,7	17	63	29	74,4	20	69	6	66,7	6	60
Toplam	27	100	39	100	29	100	9	100	10	100
IgM < 0,4	15	55,6	12	32,4	13	43,3	6	60	5	45,5
IgM normal	12	44	25	67,6	16	53,3	4	40	6	54,5
IgM > 23	0	0	0	0	1	3,3	0	0	0	0
Toplam	27	100	37	100	30	100	10	100	11	100

Tablo-35: Evreler Arası Hipogamaglobulinemi Dağılımı.

Hipogamaglobulinemi	Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bilinmiyor	15	28,8	9	18	6	15,8	3	20	1	6,7
Yok	32	61,5	37	74	22	57,9	8	53,3	5	33,3
Var	5	9,6	4	8	10	26,3	4	26,7	9	60
Toplam	52	100	50	100	38	100	15	100	15	100

Tablo-36: Evrelere Göre IVIg Tedavisi Dağılımı.

IVIG Tedavisi	Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IVIg	50	96,2	45	90	31	81,6	11	73,3	13	88,2
Almamış										
IVIg Almış	2	3,8	5	10	7	18,4	4	26,7	2	13,3
Toplam	52	100	45	100	38	100	15	100	15	100

4.15. Sağ Kalım Değerlendirilmesi

Hastalar sağ kalım süreleri açısından değerlendirilmiştir. Hastalar dosya tarama sonlandırım tarihi olan 01.04.2016'ya göre sağ kalım süreleri hesaplanmıştır. Hayatını kaybeden hastaların tanı anından sonraki sağ kalım süreleri ve yaşamakta olan hastaların hastalıklı sağ kalım süreleri hesaplanmıştır.

Tarama yapılan tarihe göre değerlendirmede hastaların 147'si (%81.2) hayatta, 34'ü (%18.8) KLL nedeni ya da KLL dışı nedenlerden dolayı hayatını kaybetmiş idi ve bu hastalarda ortalama yaşam süresi 49 ay olarak hesaplanmıştır (min 3,5-max 117 ay, SD 28,65825) Halen hayatta olan 147 (%81) hastanın ortalama hastalıklı sağ kalım süresi 54,4 ay olarak hesaplanmıştır (min 3,5 -max 234 ay, SD 42,88994) (Tablo-37).

Tablo-37: Genel Sağ Kalım Oranları.

	n	%	ORTALAMA ±SD	MİNİMUM	MAKSİMUM
Genel					
Sağ Kalım Süresi	34	18,8	49,0 (28,65825)	3,50	117,00
Hastalıklı Sağ Kalım Süresi	147	81,2	54,4 (42,88994)	3,50	234,00

Bu hastaların kemoterapi alma ve almama durumlarının sağ kalım ve hastalıklı sağ kalım süreleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Kemoterapi verilmiş 87 hastanın 28'i

(%15) hayatını kaybetmiştir ve ortalama sağ kalım süresi 52,3 ay (min 3,5 – max 117) olarak hesaplanmıştır. Kemoterapi almış 87 hastanın 59'nun (%32) hayatta olduğu görülmüş ve ortalama hastalıklı sağ kalım süresi 69,9 (min 5,5 - max 234 ay) ay olarak hesaplanmıştır. Kemoterapi almamış olan 94 hastanın 6'sı (%3) hayatını kaybetmiş ve ortalama 33,8 ay (min 13 - max 68 ay) sağ kalım süresi hesaplanmıştır. Kemoterapi verilmemiş 88 (%48) hasta halen hayatta olmakla birlikte çalışmanın sonlandırım tarihine kadar hesaplanan ortalama hastalıklı sağ kalım süresi 44 ay (min 3,5 - max 114 ay) olarak hesaplanmıştır (p=0,001) (Tablo-38).

Tablo-38: Kemoterapi ile Sağ Kalım Dağılımları.

	n	%	ORTALAMA ±SD	MİNİMUM	MAKSİMUM
Kemoterapi					
Almış					
Sağ Kalım Süresi	28	15	52,3 (29,38280)	3,50	117,00
Hastalıklı Sağ Kalım Süresi	59	32	69,9 (48,87390)	5,50	234,00
Kemoterapi					
Almamış					
Sağ Kalım Süresi	6	3	33,8 (20,47844)	13,00	68,00
Hastalıklı Sağ Kalım Süresi	88	48	44,0 (34,97572)	3,50	114,00

4.16. Enfeksiyon Durumu Değerlendirilmesi

KLL hastalarının tedavi almış ya da almamış olsun takipleri boyunca klinik olarak görülen ve dosya kayıtlarında tespit edilen enfeksiyon durumları incelenmiştir. Hastaların yılda 4'ten fazla antibiyotik tedavisi gerektiren üst solunum yolu (ÜSYE) ve vücudun diğer bölge enfeksiyon durumlarını yaşaması, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) görülmesi ve hastane yatış öyküsü olması ya da enfeksiyon nedeni ile IVİg tedavisi almış olan hastalar sık enfeksiyon geçirmiş hastalar olarak kabul edildi. 26 (%14,4) hastada yeterli kayıtlara ulaşılamamıştır. 52 (%28,7) hastada sık tekrarlayan enfeksiyon görülmüş, 103 (%56,9) hastada enfeksiyon durumu görülmemiştir. Sık tekrarlayan enfeksiyon durumu olan

hastaların 38'nde (%21) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 8'nde (%4,4) alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), 9'nda (%5) vücudun diğer bölge enfeksiyonları görülmüştür (Tablo-39).

Tablo-39: KLL Hastalarında Enfeksiyon Görülme Oranları ve Enfeksiyon Türleri.

	n	%
Sık Enfeksiyon		
Bilinmiyor	26	14,4
Var	52	28,7
Yok	103	56,9
Enfeksiyon Türü		
Bilinmiyor	25	13,8
Yok	101	55,8
ÜSYE	38	21,0
ASYE	8	4,4
Diğer	9	5,0

4.17. İmmün Yetmezlik Durumunun Değerlendirilmesi

Hastalar immün yetmezlik açısından dosya kayıtlarına göre değerlendirildi. Hastaların 34'nde (%18,8) yeterli verilere ulaşılamadı. Hastaların 38'nde (%21) immün yetmezlik durumu görüldü, 109 hastada (%60,2) immün yetmezlik durumu görülmedi. İmmün yetmezlik görülen hastalarda immün yetmezlik sebebi olarak 11'nde (%6,1) hipogamglobulinemi, 27'nde (%14,9) nötropeni tespit edildi (Tablo-40-41).

Tablo-40: KLL Hastalarında İmmün Yetmezlik Durumu Değerlendirilmesi.

İmmün Yetmezlik Varlığı	n	%
Bilinmiyor	34	18,8
Yok	109	60,2
Var	38	21,0

Tablo-41: KLL Hastalarında İmmün Yetmezlik Durumları Dağılımı.

İmmün Yetmezlik Türü	n	%
Bilinmiyor	34	18,8
Yok	108	59,7
Hipogamaglobulinemi	11	6,1
Nötropeni	27	14,9

4.18. Otoimmünite Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların dosya kayıtlarından otoimmünite varlığı değerlendirildi. 46 (%25,4) hastada yeterli verilere ulaşılamadı. 101 (%55,8) hastada otoimmünite görülmedi, 34(%18,8) hastada ise otoimmün bir durum ile karşılaşıldı. Otoimmünite görülen hastaların 7'nde (%3,9) otoimmünite türü tespit edilemiş, 9'nda (%5) otoimmün nötropeni, 8'nde (%4,4) ITP, 4'nde (%2,2) tiroidit, 3'nde (%1,7) OIHA, 1'nde (%0,6) pernisiyöz anemi, 1'nde (%0,6) vaskülit, 1'nde (%0,6) çölyak hastalığı ve tiroidit görüldü (Tablo-42-43-44).

Tablo-42: KLL Hastalarında Otoimmünite Durumunun Değerlendirilmesi.

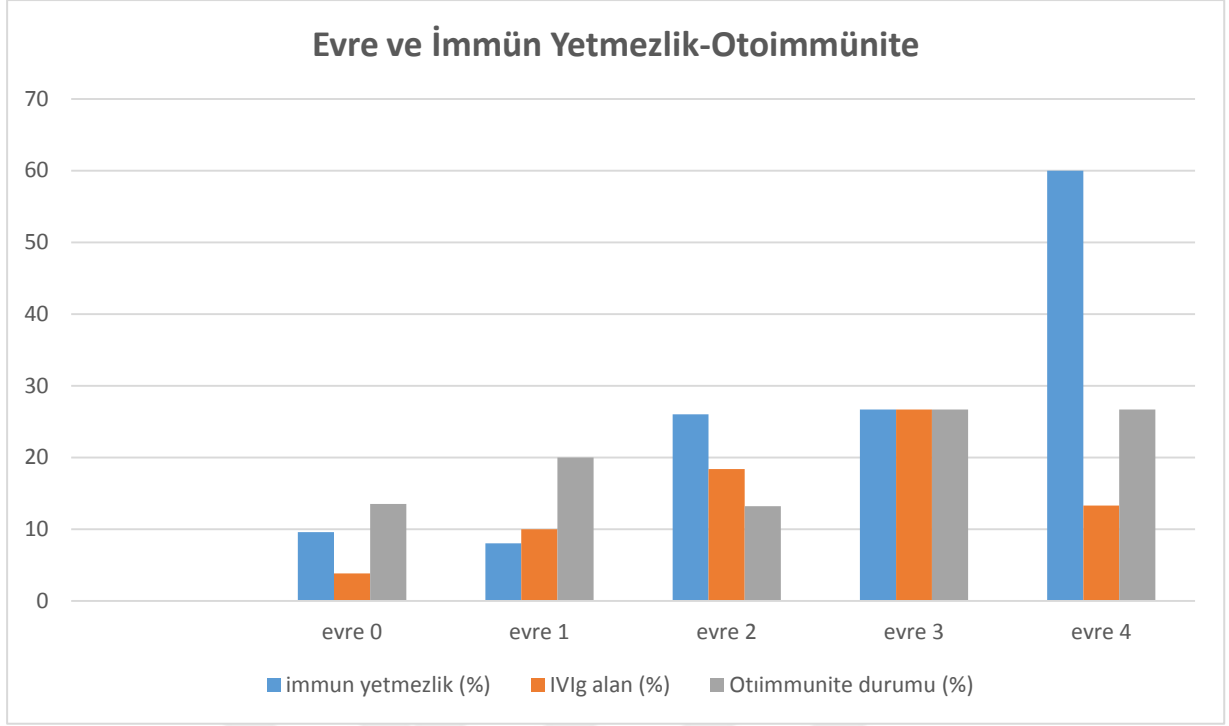
Otoimmünite Varlığı	n	%
Bilinmiyor	46	25,4
Yok	101	55,8
Var	34	18,8

Tablo-43: KLL Hastalarında Otoimmünite Durumu Dağılımı.

Otoimmünite Türü	n	%
Bilinmiyor	7	3,9
Yok	101	55,8
ITP	8	4,4
OIHA	3	1,7
Nötropeni	9	5,0
Tiroidit	4	2,2
Pernisiyöz Anemi	1	0,6
Vaskülit	1	0,6
Çölyak Hastalığı + Tiroidit	1	0,6

Tablo-44: Evrelere Göre Otoimmünite Dağılımı.

Otoimmünite Durumu	Evre 0		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bilinmiyor	17	32,7	11	22	10	26,3	4	26,7	3	20
Yok	28	53,8	29	58	23	60,5	7	46,7	8	53,3
Var	7	13,5	10	20	5	13,2	4	26,7	4	26,7
Toplam	52	100	50	100	38	100	15	100	15	100



Grafik-1: Evrelere Göre İmmün Yetmezlik, IVIg Tedavisi ve Otoimmünite Dağılımı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

KLL batı ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de sık karşılaşılan bir hastalıktır. KLL özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan, genellikle yavaş seyirli bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın evresi ve klinik bulgularına göre tedavi gerektiren hastalarda; kemoterapinin yan etkileri ve komplikasyonları, hastalığın otoimmün fenomenleri ve enfeksiyon tabloları görülmesi nedeniyle önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir. KLL'de sekonder immün yetmezlik tablosu ve otoimmün fenomenler sık görülmektedir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada hastanemiz kayıtlarında bulunan KLL hastalarının dosyaları geçmişe yönelik olarak incelenmiş olup, demografik verileri ve laboratuvar değerleri, kemoterapi alma durumları, immün yetmezlik durumları ve saptanmış olan otoimmün fenomenler değerlendirilmiştir.

KLL genellikle ileri yaşlarda ve ortalama 70 yaş civarında görülen bir hastalıktır. İncelemiş olduğumuz hasta grubunda ortalama 66,4 yaş olarak görülmüştür. KLL erkeklerde daha sık görülen bir hastalıktır ve çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımları 121'i (%66,9) erkek 60'ı (%33,1) kadın olarak görülmüştür.

Hastaların hemogram değerlerinde KLL hastalığında olmasını beklediğimiz belirgin bir lenfositoz tablosu vardı ve ortalama lökosit değeri 48.522 (sayı/L) idi. Hastaların büyük çoğunluğu RAİ sınıflama sistemine göre düşük risk grubu olan evre 0 ile orta risk grubu olan evre 1 ve evre 2 olarak tanı almıştır. Hastaların ek sistemik hastalıklarının genel popülasyonda da görülen sistemik hastalıklar ile benzerlik gösterdiği görüldü. KLL hastalarında en sık eşlik eden sistemik hastalıklar diyabetes mellitus, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığıdır.

KLL hastalarında hastanın ilk başvurusunda hemogram, kan biyokimyasal parametrelerine bakılır ve KLL şüphesinde flow sitometri ile KLL tanısı konulabilir. Tanı koymak için kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılması şart değildir. Fakat lenf nodu tutulumu ya da solid organ tutulumu var ise eksizyonel biyopsi yapılmaktadır. Çalışmada incelemiş olduğumuz hastaların %51,9'nda kemik iliği ya da lenf nodu biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların patolojik incelemelerinde %56'sına KLL, %3,9'na SLL tanısı konulmuştur.

KLL hastalığı lenfoproliferatif bir hastalıktır ve lenf nodları ve dalakta artmış B lenfosit sayısına bağlı birikimler görülebilir. Bu durum karşımıza lenfadenopati (LAP) ve

splenomegali olarak çıkmaktadır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastalarda yüksek oranda LAP ve splenomagali prevalansı tespit edilmiştir. Hastaların %61,9'nda LAP görülmüş olup, ortalama dalak boyutu da 15 cm olarak tespit edilmiştir.

Hastalar hepatit taşıyıcılıkları açısından değerlendirildiğinde KLL hastalarında Hepatit B taşıyıcılığı %8 olup genel popülasyon ile (%2-8) benzer olduğu görüldü. KLL hastalarındaki Hepatit C taşıyıcılığı da %0,6 yüzde ile genel popülasyonla (%1) uyumlu olduğu görüldü. KLL hastalığı otoimmün hemolitik olay sıklığında artışa sebep olan bir hastalıktır ve bu açıdan hastalarımız anti-globulin testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma yaptığımız hastalarımızda direkt coombs testi %11,6 , indirekt coombs testi %3,3 oranında pozitif bulunmuştur. Hem direkt coombs testi hem de indirekt coombs testi pozitifliği görülmesinde belirgin bir artış saptanmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilmiş hastaların serum immünglobulin değerleri ortalama IgG 10,8 g/L, IgA 1,3 g/L, IgM 1,02 g/L olarak görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda belirgin bir immünglobulin düşüklüğü saptanmamıştır. Michael Asger Andersena ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada (Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death; 2016) tanı anında düşük risk grubundaki hastaların büyük çoğunluğunda her üç immünglobulin türü olan IgG, IgA ve IgM'nin düşüklüğü tespit edilmiştir.

KLL hastalığı düşük riskli olduğu erken evrelerde hastalık açısından semptomatik değil ise tedavi verilmeden takip edilebilen bir hastalıktır. Çalışmamızda incelenmiş olan hastaların yarısı evre 0 ve evre 1 hastalardır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu ilaç tedavisi verilmeden takip edilirken, kalan %51,9'una tek ajan ya da çoklu ajan kemoterapiler verilmiştir. Kemoterapi verilmiş olan hastalar daha çok ileri evrede olması nedeni ile kemoterapi seçiminde çoklu ajan kemoterapi protokolleri tercih edilmiştir. Kemoterapötik ajanlardan en sık metilprednizolon, klorambusil, kemoterapi protokollerinden de FC, R-FC, CVP kullanılmıştır. Kemoterapi sıklıkla ileri evre ya da semptomatik hastalara verilmiş olduğu için bu hastalarda prognoz değerlendirmesinde %18,2 oranında hastaların çeşitli nedenlerden dolayı hayatını kaybetmiş olduğu görüldü.

KLL hastalığı hem immün yetmezlik hem de otoimmün fenomenlere başlıca sebep olabilecek bir hastalıktır. Bu durumlar kemoterapiye bağlı olarak da görülebilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda kemoterapiye bağlı görülen komplikasyonlarında en sık nötropeni (%21,5) tespit edilmiştir. Daha az sıklıkta trombositopeni (%1,7), hemolitik anemi (%1,7) ve immünglobulin düşüklüğü (%2,2) olduğu görülmüştür. Sebep her ne olursa olsun trombositopeni, nötropeni ve immünglobulin düşüklüğü durumları görüldüğünde ilk basamak tedavi yaklaşımları benzerdir. Ancak hematolojik komplikasyonlar kemoterapiye bağlı değil de KLL'ye bağlı olması halinde hastalığın seyri ve prognozunda etkili olan faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Pavankumar Tandra ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada (Autoimmüne Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia, Facts and Myths, 2013) KLL'ye bağlı görülen sitopenilerin, otoimmün nedenlerden ya da kemoterapiye bağlı görülen sitopenilerden daha kötü prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar tanı aldıkları dönemden çalışmanın sonlandırma tarihine kadar hastalığın nüks etme durumuna göre incelenmiştir. 26 (%14) hastada nüks görülmüştür. Nüks görülmüş hastaların 25'i (%15,2) kemoterapi almış hastalar idi. Susan M.O. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (Results of the Fludarabine and Cyclophosphamide Combination Regimen in Chronic Lymphocytic Leukemia, 2007) ilk basamak tedavide fludarabin (%12) ve alkali ajanlara (%3) karşı refrakterlik değerlendirilmesi yapılmıştır. Bizim hastalarımızda da ilk basamak tedavide çoğunlukla bu ajanlar tercih edildiği görülmüş ve refrakterlik oranları benzer bulunmuştur. Tedavi sonrası nüks oranları benzer bulunmuştur.

Bu nüks olmuş olan hastaların hastalıkları da daha agresif seyir göstermesi nedeni ile KLL'ye bağlı görülebilecek komplikasyonların sıklığı da artmıştır. Nüks olmuş olan hastalarda nüks olmayan hastalara göre immün yetmezlik görülme sıklığı daha yüksek olarak görüldü. Nüks görülmüş hastaların nüks görülmemiş hastalara kıyasla immün yetmezlik durumlarındaki serum IgG değerlerinde düşüklük olduğu, serum IgA ve IgM değerlerinde herhangi bir farklılık olmadığı görüldü. Nüks görülmüş hastaların nüks görülmemiş hastalara oranla daha fazla IVIg tedavisi almış oldukları tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar genel olarak değerlendirildiğinde toplamda 26 (%14,4) hastanın IVIg tedavisi aldığı görüldü. Bu hastalar KLL'ye bağlı görülen komplikasyonlar ya da kemoterapiye bağlı komplikasyonlar nedeni ile IVIg tedavisi almıştır. Bu hastalarda en sık IVIg verilme sebebi enfeksiyon ve hipogamaglobulinemi idi.

Yalnızca 1 (%0,6) hastanın OIHA ve ITP nedeni ile IVIg aldığı görülmüştür. Farhad Ravandi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada (İmmüne defects in patients with chronic lymphocytic leukemia, 2004) IVIg tedavisinin KLL hastalarında sık tekrarlayan ya da hastaneye yatış gerektirecek enfeksiyon hastalarda daha çok uygulandığı gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilmiş olan hastalar ilk başvuru anındaki tanıları ile KLL'ye bağlı görülebilecek immün yetmezlik durumları ile değerlendirildi. Evre 0 kabul edilen hastalarda kemoterapi verilme oranının %25, evre 2 hastalarda %36,3, evre 3 hastalarda %86,7 ve evre 4 hastalarda % 93,3 olduğu görüldü. Hastalık evresi ile kemoterapi verilmesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Evre ilerledikçe hastalarda tümör yükü artmakta, anemi ve trombositopeni daha sık görülmekte ve hastalar daha sık semptomatik hale gelmektedirler. Bu yüzden hastalık ilerledikçe daha sık KLL komplikasyonları görülmektedir. Hastalarda KLL'ye bağlı görülmekte olan immün yetmezlik durumunun hastalık evresi ilerlemesi ile daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. İmmün yetmezlik durumu ilerleyen evrelerde daha sık görülmesine rağmen hastalarda IVIg tedavisi alma oranları arasında anlamlı herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

Hastalar dosya taramasının sonlandırım tarihine kadar sağ kalım süreleri açısından incelenmiştir. Hastalarda ortalama 49 ay süren bir sağ kalım görülmüştür. Hastaların sağ kalım sürelerine kemoterapi alma durumlarının herhangi bir etkisinin olup olmadığı karşılaştırıldığında kemoterapi alan hasta grubunda sağ kalım süresi ortalama 52,3 ay, kemoterapi almamış hasta grubunda ise ortalama sağ kalım süresi 33,8 ay olarak hesaplanmıştır. İleri evrelerde genel durumu nedeni ile kemoterapi verilememiş ve sadece destek tedavisi verilen hastalar olması nedeni ile bu grupta sağ kalım süresi genel hasta grubumuza göre daha düşük bulunmuştur. Kemoterapinin genellikle orta riskli grupta verilmiş olması nedeniyle kemoterapi ile sağ kalım süresinde, genel hasta grubuna kıyasla sağ kalımda artış sağladığı görülmüştür.

Halen hayatta olan hastaların tanı aldıkları tarihten çalışmamızın sonlandırıldığı tarihe kadar geçen sürede hastalıklı sağ kalım süreleri hesaplanmış ve sonucunda ortalama hastalıklı sağ kalım süresinin 54,4 ay olduğu hesaplanmıştır. Bu hastalar kemoterapi alma durumuna göre değerlendirildi. Kemoterapi almış olan hastalarda hastalıklı sağ kalım süresi ortalama 69,9 ay, kemoterapi almamış hastalarda ise ortalama hastalıklı sağ kalım süresi 44 ay olarak hesaplanmıştır. Bu grupta da ileri evrelerde genel durum bozukluğu nedeni ile

kemoterapi verilememiş olan hastalar nedeni ile hastalıklı sağ kalım süresinin genel popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kemoterapinin daha çok orta riskli grupta verilmiş olması nedeniyle kemoterapi alanlarda hastalıklı sağ kalım süresinin, genel hasta grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar takipleri boyunca yaşamış oldukları enfeksiyonlar açısından da değerlendirilmiştir. Hastaların 52'nin (%28,7) sık enfeksiyon geçirdiği görüldü. En sık enfeksiyon bölgelerinin ÜSVE ve ASVE olduğu görüldü. Claire Dearden; American Society of Hematology için yapmış olduğu bir çalışmada (Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia, 2008) çalışmasında KLL hastalarında sıklıkla ÜSVE görülmekte olduğu belirtilmiş ve en sık etkenlerinde S. Pneumonia, S. Aureus, H. Influenzae olduğu görülmüştür. Hastalar immün yetmezlik durumu açısından değerlendirildi. 38 (%21) hastada immün yetmezlik hali izlendi ve en sık olarak nötropeni ve hipogamaglobulinemi görüldü. Claire Dearden; American Society of Hematology için yapmış olduğu bir çalışmada (Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia, 2008) düşük risk grubunda kabul edilmiş hastaların tanı aldıktan sonraki dönemde hipogamaglobulinemi görülme oranı % 75 idi.

Hastalar KLL ile otoimmünite birlikteliği açısından değerlendirildi. 34 hastada (%18,2) otoimmünite görüldü ve en sık nötropeni, ITP, OIHA ve tiroidit tespit edildi. Claire Dearden; American Society of Hematology için yapmış olduğu bir çalışmada (Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia, 2008) KLL hastalarının klinik seyirleri boyuca %10-25 arasında otoimmün durumlar ile karşılaştığı görülmüş ve bu oran bizim çalışmamıza dahil edilmiş hastalarımızda da benzer şekilde bulunmuştur. Claire Dearden; American Society of Hematology için yapmış olduğu bir çalışmada (Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia, 2008) düşük riskli hasta grubunda OIHA %2,9 oranında görülürken, evrenin ilerlemesi ile otoimmünite riski artmakta, orta ve yüksek riskli hasta grubunda OIHA görülme oranı %10,5'e çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda incelenmiş olan hastaların evreler arasında otoimmünite görülmesinde fark tespit edilmedi ve OIHA görülme oranı daha düşük bulundu (%1,7).

KAYNAKLAR

Türk Hematoloji Derneği, Kronik Lenfositik Lösemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012
ESMO Clinical Practice Guidelines : Haematological Malignancies
(<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>)

NCIWG (National Cancer Institute ·Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia) International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) Guidelines, 2008 (<http://www.bloodjournal.org/>)

Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, Federico Caligaris-Cappio, Guillaume Dighiero, Hartmut Döhner, Peter Hillmen, Michael J. Keating, Emili Montserrat, Kanti R. Rai, and Thomas J. Kipps (Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines; 2008

Kanti R Rai, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, 2016, Clinical presentation, pathologic features, diagnosis, and differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia, Jan 14, 2016 (www.uptodate.com)

Freda K. Stevenson, Sergey Krysov, Andrew J. Davies, Andrew J. Steele, and Graham Packham (B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia) (Blood. 2011;118(16): 4313-4320)

Suping Zhang and Thomas J. Kipps (The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia) Annu Rev Pathol. 2014 ; 9: 103–118. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-163955.

Stephen Devereux, 2012 Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cellautonomous signaling. Minden et al. Nature. 2012;489:309–312.

Petros Christopoulos, Dietmar Pfeifer, Kilian Bartholome´, Marie Follo, Jens Timmer, Paul Fisch, and Hendrik Veelken, Blood. 2011 (Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL); 117(14):3836-3846)

Hartmut Döhner, MD, Stephan Stilgenbauer, MD, Axel Benner, M.Sc, Elke Leupot, MD, Alexander Kröber, MD, Lars Bullinger, MD, Konstanze Döhner, MD, Martin Bentz, MD, and Peter Lichter,Ph.D (Genomic Abberations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia) (N Engl J Med 2000;343:1910-6.)

Robin Foà, Ilaria Del Giudice, Anna Guarini, Davide Rossi, and Gianluca Gaidano (Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia), 2013, Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper. doi:10.3324/haematol.2012.069369

Lynn R. Goldin, Ruth M. Pfeiffer, Xinjun Li, and Kari Hemminki (Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database) (Blood. 2004;104:1850-1854)

Femke Van Bockstaele, Bruno Verhasselt, Jan Philippe, 2008, Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia: A comprehensive review, Blood Reviews (2009) 23, 25–47

Claire Dearden, 2008, (Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia) American Society of Hematology

Pavankumar Tandra, Jairam Krishnamurthy, Vijaya Raj Bhatt, Kam Newman, James O Armitage1 and Mojtaba Akhtari, 2013, Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia, Facts and Myths

KantiR Rai,MD Stephan Stilgenbauer, MD ; 2016 , Pathophysiology and genetic features of chronic lymphocytic leukemia , www.uptodate.com

