



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA
SAĞLIK İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNU ETKİLEYEN KLİNİK
VE LABORATUVAR PARAMETRELERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Büşra AKKUŞ KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Funda TANRIKULU

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, her alanda desteğini hissettiğim tez danışmanım sayın Doç. Dr. Funda TANRIKULU'na,

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca tecrübelerini esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında desteğini hissettiren sevgili eşim Metin KAPLAN'a,

Eğitim ve öğretim hayatımın tüm süreçlerinde yanımda olan ve bugünlere gelmem için büyük emek harcayan değerli annem Fatma AKKUŞ, babam Ahmet AKKUŞ ve kardeşlerime

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Lenfositik Lösemi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.3. Klinik	8
2.1.4. Laboratuvar Değişiklikleri.....	9
2.1.5. Patolojik Özellikler	11
2.1.5.1. İmmünofenotipleme	12
2.1.5.2. Sitogenetik	12
2.1.5.3. Patoloji	13
2.1.6. Tanı.....	14
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.8. Evreleme ve Prognoz	16
2.1.9. Tedavi	19
2.1.10. Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi	21
3. MATERYAL ve METOD	23

3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54
8.EKLER.....	63
Ek 1. EORTC QLQ-C30 Ölçeği.....	63
Ek 2. EORTC QLQ-CLL17 Ölçeği.....	65
Ek 3. EORTC QLQ-C30 Analizi	66
Ek 4. EORTC QLQ-CLL17 Analizi.....	67

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu	
Tablo 2. KLL hastalarında görülen kromozomal anormallikler ve insidansları	
Tablo 3. Rai evreleme sistemi	
Tablo 4. Binet evreleme sistemi	
Tablo 5. CLL-IPI skorum sistemi	
Tablo 6. KLL hastalarında tedaviye başlama endikasyonları(iwCLL,2018)	
Tablo 7. EORTC QLQ-C30 anketinde yer alan soruların açıklaması	
Tablo 8. EORTC QLQ-CLL17 anketinde yer alan soruların açıklaması	
Tablo 9. Demografik bulgular	
Tablo 10. Olguların prognoz için evrenmesi ve tedavi durumları	
Tablo 11. Laboratuvar bulguları	
Tablo 12. Ölçek puanlarının incelenmesi(n=79)	
Tablo 13. Ölçek puanları ile cinsiyet grupları arasındaki farklılıklar(n=79)	
Tablo 14. Ölçek puanları ile yaş grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 15. Ölçek puanları ile eğitim grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 16. Ölçek puanları ile gelir düzeyi grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 17. Ölçek puanları ile tedavi grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 18. Ölçek puanları ile ibrutinib ve venetoklaks grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 19. Hiç tedavisiz grupta ölçek puanları ile Rai grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 20. Hiç tedavisiz grupta ölçek puanları ile Binet grupları arasındaki farklılıklar	
Tablo 21. Tedavisiz grupta olan hastalarda genel sağlık durumu ölçek puanı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	
Tablo 22. Tedavisiz grupta olan hastaların Belirti yükü, fiziksel durum yorgunluk, sağlık ve işlevsellik konusunda endişeler korkular ölçek puanı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Periferik yayma örneğinde görülen 5 adet KLL ve 2 adet sepet hücresi

Şekil 2. Yoğunlaşmış kromatin, belirgin nükleolus ve yetersiz bazofilik

sitoplazmaya sahip monomorfik prolenfositler gösteren B hücreli prolenfositik lösemi

Şekil 3. Hematoksilen ve eozin boyası ile kemik iliği biyopsi örnekleri

Şekil 4. Cinsiyet grupları ile belirti yükü, fiziksel fonksiyon, yorgunluk, ağrı, uykusuzluk ve ishal ölçek puanları arasındaki farklılıklar

Şekil 5. Eğitim düzeyi grupları ile belirti yükü, genel sağlık durumu, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk ve ağrı ölçek puanları arasındaki farklılıklar

Şekil 6. Gelir düzeyi grupları ile genel sağlık durumu, rol fonksiyon, sosyal fonksiyon ve dispne ölçek puanları arasındaki farklılıklar

Şekil 7. Fiziksel durum/yorgunluk ölçek puanı ile albümin değeri arasındaki ilişki

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

AIHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATM	: Ataxia-Telangiectasia Mutated
BCR	: B Cell Receptor
BCL-2	: B Cell Lymphoma-2
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
CD	: Farklılaşma Kümesi (Cluster of Differentiation)
CMV	: Cytomegalovirus
Del	: Delesyon
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FISH	: Floresans İn Situ Hibridizasyon
HGB	: Hemoglobin
HRQoL	: Health Related Quality of Life(Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HTLV-I	: Human T-Lymphotropic Virus-1
IgA	: İmmünglobülin A
IgD	: İmmünglobülin D
IgG	: İmmünglobülin G
IgM	: İmmünglobülin M
IGHV	: İmmünglobulin Ağır Zincir Değişken Bölgesi

IL	: İnterlökin
İwCLL	: İnternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDT	: Lenfosit İkiye Katlanma Zamanı
MBL	: Monoklonal B Lenfositöz
MiR	: Mikro RNA
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
M-KLL	: IGHV gen mutasyonu görülen KLL hücresi
MZ B	: Marjinal Bölge B Hücresi
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NFAT	: Nükleer Faktör Aktive Edici T Hücreleri
NOTCH	: Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PI3K	: Fosfotidilinozitol-3 Kinaz
PLT	: Platelet
PRCA	: Saf Kırmızı Hücreli Aplazi
SmIg	: Yüzeysel Membran İmmünglobulini
SLL	: Küçük Lenfositik Lenfoma
STAT-3	: Sinyal Transdüsör ve Transkripsiyon Aktivatör-3
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
U-KLL	: IGHV gen mutasyonu görülmeyen KLL hücresi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
ZAP70	: Zeta İlişkili Protein Kinaz 70
QoL	: Quality of Life(Yaşam Kalitesi)

ÖZET

Kronik Lenfositik Lösemili Hastalarda Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Bunu Etkileyen Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Araştırılması

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) lenfoproliferatif bir hastalıktır ve monoklonal B lenfositlerin çoğalması sonucu gelişir. Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi türüdür. Ortalama görülme yaşı 70 civarı olup, ileri yaş hastalığıdır. KLL’li hastaların bazıları uzun yıllar ‘izle ve gör’ yöntemi tedavisiz takip edilerek hayatta kalabilir, ancak bazı hastalar yoğun tedaviye rağmen kısa sürede ölmektedir. Bu nedenle bireysel prognoz ve risk değerlendirmesi önem taşımaktadır. Hastalığın en sık görülen belirti ve bulguları; ateş, kilo kaybı, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve enfeksiyon öyküsüdür. Kronik lenfositik lösemili olgularda hastalığın sebep olduğu semptomlar, tedavinin yan etkileri ve tedavi edilemez kronik bir hastalıkla yaşamının hastada oluşturduğu farkındalık, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Öte yandan yaşam kalitesindeki iyileşme, genel sağkalım ve hastalısız sağkalımla birlikte, hala tedavi edilemez olarak kabul edilen bir hastalık olan kronik lenfositik lösemi hastalığından etkilenen hastalar için önemli bir son noktadır. Çalışmamızda, KLL tanılı olguların demografik özellikleri, tedavi durumu, hastalık evresi ve laboratuvar değerlerinin sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi olmak üzere Türkiye’deki iki merkezden hastaların katılımı ile kesitsel olarak planlandı. Bu merkezlerde 2018-2024 yılları arasında KLL tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki olgular taranarak, bu olgulara telefonla ulaşılarak anket uygulandı. Sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için EORTC QLQ-CLL17 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questions) ve EORTC QLQ-C30 (version 3.0) anketleri kullanıldı. Anketlerin çalışmamızda kullanılması için EORTC’den izin alındı ve Türkçe olarak valide edilmiş anketler uygulandı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulara anket soruları sorularak cevapları kaydedildi. Anketlerin uygulanması sırasında hastalardan alınan bilgilere ek olarak olguların takip edildiği merkezlerdeki elektronik veri tabanı ve hasta dosyaları da taranarak demografik veriler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aylık gelir düzeyi, medeni hali ve mesleği), hastalık ilişkili veriler (evre ve tedavi durumu), laboratuvar sonuçları (hemogram değerleri, biyokimyasal parametreler, beta-2 mikroglobülin değerleri ve 17p delesyon varlığı) not edilerek analizlere dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 79 idi. Hastaların yaş ortalaması $62,9 \pm 10,6$ yıldır. Hastaların KLL nedeni ile takip süreleri $6,3 \pm 4,2$ yıl idi. Kadın ve erkek dağılım oranları benzerdi. Kadın hastalarda erkek hastalara göre belirti yükü, yorgunluk, ağrı ve uykusuzluk semptomlarının daha fazla görüldüğü tespit edildi. Okuma yazma bilmeyenlerin genel sağlık durumunun, fiziksel fonksiyonun ve rol fonksiyonunun ilköğretim mezunu ve lise üstü mezuniyeti olanlara göre daha iyi olduğu görüldü. Yaş grupları ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi. Asgari ücretin üstünde gelire sahip olan hastaların asgari ücretin altında gelire sahip olanlara göre genel sağlık durumu, rol fonksiyon ve sosyal fonksiyonun daha iyi olduğu ve bu olgularda, dispnenin daha az görüldüğü tespit edildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan EORTC QLQ-CLL17 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questions) ve EORTC QLQ-C30 anket sonuçları ile olguların tedavi durumu arasında anlamlı fark görülmedi. Hastaların 62'sinde KLL tanısının yanında eşlik eden hastalığı mevcuttu. En sık rastlanılan komorbidite hipertansiyondur. Komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla uykusuzluk görüldüğü tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşam kalitesi ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: KLL'li hastalarda yaşam kalitesi cinsiyet, eğitim durumu, gelir düzeyi, ve eşlik eden komorbid hastalık varlığından etkilenirken, yaş, hastalık evresi ve tedavi durumunun yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Öte yandan, olguların laboratuvar değerlerinin yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunmamıştır. Ancak, çalışmamızın hasta sayısının kısıtlı olması ve kesitsel dizaynı gibi sınırlılıkları vardır. KLL'nin sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirecek geniş ölçekli, aynı hastanın uzun süreli takibini içeren kesitsel yerine uzunlamasına dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız, gelecekte planlanacak daha kapsamlı araştırmalara ilham verecek ve ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, yaşam kalitesi, anket, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17

ABSTRACT

Aim: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder caused by the proliferation of monoclonal B lymphocytes. It is the most common type of leukemia in Western countries. The average age of onset is around 70 and it is a disease of advanced age. Some patients with CLL can survive for many years with the 'watch and see' method without treatment, but some patients die in a short time despite intensive treatment. Therefore, individual prognosis and risk assessment are important. The most common signs and symptoms of the disease are fever, weight loss, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and history of infection. In patients with chronic lymphocytic leukemia, the symptoms caused by the disease, the side effects of treatment and the awareness of living with an incurable chronic disease have a significant impact on health-related quality of life. On the other hand, improvement in quality of life, together with overall survival and disease-free survival, is an important endpoint for patients affected by chronic lymphocytic leukemia, a disease that is still considered incurable. In our study, we aimed to investigate the effect of demographic characteristics, treatment status, disease stage and laboratory values on health-related quality of life in patients with CLL.

Material and Methods: The study was planned cross-sectionally with the participation of patients from two centers in Turkey, Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital Health Practice and Research Center and Health Sciences University Adana Şehir Training and Research Hospital. Patients aged 18 years and older who were followed up with a diagnosis of CLL between 2018 and 2024 in these centers were screened and a questionnaire was applied by contacting these patients by telephone. EORTC QLQ-CLL17 and EORTC QLQ-C30 (version 3.0) questionnaires were used to assess health-related quality of life. Permission was obtained from EORTC for the use of the questionnaires in our study and the Turkish validated questionnaires were applied. The patients who agreed to participate in the study were asked the questionnaires and their answers were recorded. In addition to the information obtained from the patients during the administration of the questionnaires, the electronic database and patient files of the centers where the patients were followed up were also scanned and demographic data (age, gender, education level, monthly income level, marital status and occupation), disease-related data (stage and treatment status), laboratory results (hemogram values, biochemical parameters, beta-2 microglobulin values and presence of 17p deletion) were noted and included in the analysis.

Results: The total number of patients included in the study was 79. The mean age of the patients was 62.9 ± 10.6 years. The mean duration of the patients with CLL was 6.3 ± 4.2 years. Female and male distribution was similar. Symptom burden, fatigue, pain and insomnia were more common in female patients than male patients. Illiterate

patients had better general health status, physical function and role function than those with primary school and high school education. There was no statistically significant difference between age groups and quality of life. Patients with income above the minimum wage had better general health status, role function and social function than those with income below the minimum wage and dyspnea was less common in these patients. There was no significant difference between the EORTC-CLL17 and EORTC QLQ-30 questionnaire results used to assess quality of life and the treatment status of the patients. In addition to CLL diagnosis, 62 of the patients had comorbid diseases. The most common comorbidity was hypertension. Patients with comorbidities had more insomnia than those without comorbidities. There was no significant difference between quality of life and laboratory values of the patients included in the study.

Conclusion: In patients with CLL, quality of life was affected by gender, education level, income level, and presence of comorbid diseases, whereas age, disease stage, and treatment status had no effect on quality of life. On the other hand, laboratory values of the patients had no effect on quality of life. However, our study has limitations such as the limited number of patients and cross-sectional design. There is a need for large-scale, longitudinal rather than cross-sectional studies with long-term follow-up of the same patient to evaluate the effects of CLL on health-related quality of life. Our study will inspire and shed light on more comprehensive studies to be planned in the future.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, quality of life, questionnaire, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik lenfositik lösemi, monoklonal immünofenotipe sahip matür görünümlü B lenfositlerinin çoğalması ve birikmesiyle oluşan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi türü olup, Asya ve Afrikada insidansı daha düşüktür. Ortalama görülme yaşı 70 ve civarında olup, bir ileri yaş hastalığıdır¹. Kronik lenfositik lösemi (KLL), %30 oranı ile batı ülkelerinde en yaygın görülen yetişkin lösemisidir. KLL hastalığı periferik kan, kemik iliği ve sekonder lenfoid organlarda B lenfositlerin klonal proliferasyon ile çoğalıp birikmesi sonucunda meydana gelir².

Kronik lenfositik lösemi, aktivasyon, olgunlaşma durumu veya hücrel alt gruplarda farklılık gösterebilen B lenfositlerinden kaynaklanan klinik olarak heterojenlik gösteren bir hastalıktır. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Olguların çoğu tanı anında asemptomatiktir. KLL'ye yakalanmış bazı hastalar, tedavisiz uzun yıllar hayatta kalırken bazı hastalar ise yoğun tedaviye rağmen kısa sürede ölmektedir³. Bu nedenle bireysel prognoz ve risk değerlendirmesi önem taşımaktadır⁴. En sık görülen belirti ve bulgular; ateş, kilo kaybı, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve enfeksiyon öyküsüdür⁵.

Kronik lenfositik lösemi'de mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri, %25-50 arasında görülebilen enfeksiyona bağlı komplikasyonlardır⁶. KLL'nin patogenizi ve tedavinin neden olduğu yan etkilere sekonder gelişen immün yetmezlik nedeniyle enfeksiyonlar bu hastalarda ölümcül seyredebilmektedir.

Laboratuvar bulgularında en göze çarpan özellik mutlak B lenfositözün mevcudiyetidir. Tümör yüküyle bağlantılı olarak LDH düzeyinde yükseklik, beta2-mikroglobulin yüksekliği, anemi, trombositopeni, immunoglobulin seviyelerinde azalma saptanabilir. iwCLL kılavuzları baz alınarak periferik kanda CD5, CD19, CD23+, CD20 zayıf+, Smlg zayıf + özelliklere sahip klonal B hücrelerinin varlığının ispatı ile tanısı konur⁷. Tanı konulduktan sonra hastalığın evresinin belirlenmesi büyük öneme sahiptir. Prognozun belirlenmesi ve tedavi planının düzenlenmesi amacıyla evrelemede Rai ve Binet evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Her hastada prognoz farklı olup 17p delesyonu, 11q delesyonu, beta-2 mikroglobulin düzeyi, CD38 düzeyi gibi birçok faktör hastalığın seyrini etkilemektedir. Tedavisinde pürin analogları, alkilleyiciler, monoklonal

antikorlar, BCR sinyal inhibitörleri, bcl-2 inhibitörleri ve allojenik kemik iliği transplantasyonu gibi farklı opsiyonlar kullanılmaktadır⁸.

Kronik lenfositik lösemili olgularda hastalığın sebep olduğu semptomlar, tedavinin yan etkileri ve tedavi edilemez kronik bir hastalıkla yaşamının hastada oluşturduğu farkındalık, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) üzerinde önemli bir etkiye neden olabilir⁹. Yaşam kalitesindeki (QoL) iyileşme, genel sağkalım ve hastalısız sağkalımla birlikte, hala tedavi edilemez olarak kabul edilen bir hastalık olan kronik lenfositik lösemi hastalığından etkilenen hastalar için önemli bir son noktadır⁹.

Bu çalışmada 2018 ve 2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji bölümünde ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen hiç tedavi almamış hastalar dahil olmak üzere kronik lenfositik lösemi hasta popülasyonunda sağlık ilişkili yaşam kalitesinin (HRQoL) değerlendirilmesi ve bu durumu etkileyecek bazı demografik verilerin, laboratuvar parametrelerinin, ek kronik hastalıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Lenfositik Lösemi

Kronik lenfositik lösemi, matür B lenfositlerinin klonal proliferasyonu sonucu kanda, kemik iliğinde ve lenfoid dokuda progresif olarak birikmesi ile ortaya çıkan hematolojik bir neoplazmadır¹⁰. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre bir diğer matür B hücre neoplazisi ise küçük lenfositik lenfomadır (SLL). Küçük lenfositik lenfoma, KLL ile eş değer kabul edilmektedir. KLL’de asıl tutulum yeri periferik kan iken SLL’de ise lenf nodlarıdır¹¹.

2.1.1. Epidemiyoloji

Erişkin batı toplumlarında en sık görülen lösemi türü KLL’dir. KLL tüm lösemilerin yaklaşık %30’unu oluşturmaktadır¹³. Batı toplumlarında yıllık görülme sıklığı ortalama 4/100.000’dir¹². Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık insidansı 4.9/100.000’dir. Avrupa ülkeleri ABD ile benzer oranlara sahipken Çin ve Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde batı toplumlarının yaklaşık %10’u kadar görülmektedir^{14,15}.

Kronik lenfositik lösemi ileri yaş hastalığıdır ve görülme sıklığı ileri yaş ile doğru orantılı şekilde artar. 70 yaş üzerinde hastalığın insidansı 50/100.000’e ulaşmaktadır¹². Ortalama hastalık yaşı 72’dir. Ancak erişkinlerde de görülebilir¹⁶. Hastaların %30’u 55 yaşın altındayken 30 yaşın altında çok nadir görülmektedir¹⁷.

Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bu oran 1.2:1 ile 1.7:1 arasında değişkenlik göstermektedir. ABD’de her 100.000 kişinin 6.75’i KLL’li erkek iken 3.65’i KLL’li kadındır¹⁸.

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Kronik lenfositik lösemi hücreleri, sağlıklı bireylerin periferik kanındaki matür küçük B lenfositlere benzemekle beraber, B lenfosit gelişimi sırasında malign hücrelere dönüşmesine bağlı, fonksiyonel olarak yetersiz monoklonal B hücreleridir^{19,20,21}.

KLL'ye neden olabilecek, insidansında artışa sebebiyet verecek kesin bir çevresel ve mesleki etken henüz tam anlamıyla tespit edilememiştir. Radyasyon, kimyasal ajanlar, mesleki maruziyetle de korelasyonu belirsizdir²². Yapılan çalışmalara göre, atom bombasına maruz kalan ve sağ kurtulanlar arasında diğer lösemi türlerinde insidans artışı gözlenirken KLL insidansında bir artışa rastlanmamıştır²³. Bu durum çevresel etkenlerin KLL üzerinde etkisinin sınırlı olduğunu kanıtlar. Bununla beraber KLL oluşumu üzerinde genetik etmenlerin daha baskın olduğu tahmin edilmektedir. KLL hastalarının %10'unun aile hikayesinde bu hastalık mevcuttur. KLL hastalarının birinci derece yakınlarında KLL riskinin 8,5 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum ailesel yatkınlığın hastalık üzerinde önemli bir etken olduğunu göstermektedir.

KLL patogenezi; matür, klonal, CD5 ekspresyonu gösteren B lenfositlerinin periferik kan, kemik iliği, sekonder lenfoid dokularda birikimine neden olan karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreçler aşağıda belirtilen şekildedir:

A. Monoklonal B Lenfositöz (MBL) oluşumu: Premalign B hücrelerin çoğalması ile karakterizedir. Bu hücrelerin KLL için prekürsör olduğu düşünülmektedir. MBL oluşumundaki tetikleyici net olmamakla beraber, muhtemelen antijenik uyarı, kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler, genetik ve epigenetik değişiklikler gibi faktörlerin birleşimi ile gerçekleşmektedir. MBL asemptomatik bir durumdur ve B hücre lenfoproliferatif hastalık bulguları bulunmadan periferik kanda KLL görünümümlü monoklonal B lenfosit sayısının 5000 hücre/ μ L (5×10^9 /L) düzeyinden az olması olarak tanımlanır. Bu hastalarda LAP, organomegali, ekstramedüller tutulum ve sitopeni görülmez. MBL, 60 yaş üzerinde yaklaşık %10 oranında görülür^{24,25,26,27}. KLL'ye evrilme olasılığı 6 yıllık süre içerisinde %15 olup tedavi gerektiren KLL'ye dönüşüm olasılığı senelik %1-2 civarındadır²⁹.

B. Monoklonal B Lenfositözden KLL'ye progresyon: Periferik kanda KLL görünümümlü monoklonal B lenfosit sayısı 5000 hücre/ μ L ($>5 \times 10^9$ /L) üzerine çıkması halinde MBL'nin KLL'ye progrese olduğu düşünülür²⁸.

Kronik lenfositik lösemi hücre orijini ile ilgili birden fazla hipotez üretilmiştir. Gen ekspresyon profillemesini kullanan çalışmalar, menşe(orijin) hücrelerinin mutasyona

uğramış immünglobulin ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) olup olmamasına göre farklılık gösterdiğini düşündürmektedir²⁹:

- IGHV gen mutasyonu görülmeyen KLL hücresi (U-KLL): Orijininin, matür pregerminal merkez CD5 pozitif B hücresi olduğu düşünülmektedir; polireaktif olarak daha agresiftir. CD38 ve ZAP70 unmutant IGHV hücrelerde daha sık rastlanır⁴⁹.

- IGHV gen mutasyonu görülen KLL hücresi (M-KLL): Orijininin, CD5 ve CD27 pozitif postgerminal merkez B hücresi olduğu düşünülmektedir; hücreler daha anejik ve klinik olarak daha az agresiftir. KLL hastalarının ortalama yarısında IGHV gen mutasyonuna rastlanır.

CD5+ B hücreleri monoklonalite de dahil olmak üzere KLL hücre özelliklerinin belirli bir bölümüne veya tamamına sahip olan, normal insan fetüsünde sekonder lenfoid dokularda görülebilir. Sağlıklı erişkinlerde de lenf düğümü germinal merkez çevresinde ve periferik kanda bulunabilir^{30,31,32}. Periferik kandaki normal B hücrelerinin yaklaşık %15'i CD5 pozitif görülebilir³³. Normal CD5+ B hücrelerinin küçük bir alt popülasyonu olan MZ B hücreleri, kan ve lenf düğümleri arasında dolaşan uzun ömürlü olarak kabul edilen bir hücre popülasyonudur. Bu hücrelerin, KLL hücrelerinin normal bir türevi olabileceği düşünülürken, IGHV gen mutasyonu içerebileceği ve U-KLL ve M-KLL hücresinin orijini olabileceği düşünülmüştür³⁴.

KLL hücreleri esas olarak kontrolsüz proliferasyon gösteren ve apoptoz mekanizması bozulan monoklonal B lenfositlerdir. Fonksiyonel olarak yetersiz olan bu hücrelerin, klonal farklılaşma yolağında pre-B ve matür-B hücresi arasındaki seviyede kaldığı düşünülmektedir. KLL diğer maligniteler gibi klonal hücrelerin önemli bir bölümünün G0 evresinde olduğu bilinmekle beraber, bu durum patogeneze daha çok apoptozisin azalmasına bağlı olarak yaşam süresi artmış hücrelerin yer aldığını göstermektedir³⁵. Daha yüksek proliferasyon gösteren hastaların daha düşük olanlara göre agresif ve ilerleyici hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir^{36,37}. Proliferasyon, IGHV mutasyon durumu gibi genetik özelliklerden, B hücresi reseptör sinyalizasyonundan ve tümör mikroçevresi veya antijenlerle olan etkileşimlerden etkilenir^{38,39}.

KLL hücrelerinin hayatına devam etmesi; hücresele bileşenlerden oluşan (makrofajlar, T hücreleri ve stromal foliküler dendritik hücreler gibi) ve yüzey reseptörleri yoluyla KLL hücreleri ile etkileşime giren çeşitli ana proteinler (kemokinler, sitokinler, anjiyojenik faktörler) ve adezyon molekülleri üreten bir mikroçevreye bağlıdır⁴⁰. Mikroçevrede üretilen TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa), IL2-7-15 ve CD40 yüzey antijeni KLL hücrelerinin proliferasyonunu artırırken, Interferon- β , IL4-6-8-13-10, TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü-beta), FGF (Fibroblast büyüme faktörü) ise programlanmış hücre ölümünü engeller. Bu sitokinler sayesinde hücre içi sinyal yolları aktive olur (fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI3K) ve protein kinaz C protein kinaz gibi). NF- κ B (nükleer faktör kappa B), NFAT (nükleer faktör aktive edici T hücreleri) ve STAT-3 (sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör-3) gibi antiapoptotik transkripsiyon faktörleri uyarılır. BCR (B cell receptor), KLL hücre patogeneğinde önemli faktörlerden biri olup NF- κ B'ı uyarır. CD40 ve CD40 ligandı olan CD154 neoplastik B hücrelerinin yüzeyinde beraber bulunmaktadır. CD40 ve CD154'ün birbirine bağlanmasıyla NF- κ B çekirdek dışına çıkar ve hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleştirir. NF- κ B aktivasyonu başladıktan sonra hücreler kemoterapi, iyonize radyasyon ve TNF- α gibi uyarıların neden olduğu programlanmış hücre ölümünden kaçabilmektedir, bu nedenle KLL patogeneğindeki antiapoptotik transkripsiyon faktörlerinden en önemlisi NF- κ B olarak kabul edilir^{41,42}.

Tanı anında KLL hastalarının büyük bölümünde genetik anomaliler mevcuttur⁴³. Bu anomalilerin birçoğunun önemi hala belirlenememiş olsa da bazılarının prognoz ve tedavi üzerinde etkisi bulunmaktadır. KLL hastalarının ortalama %80'inde yaygın olarak görülen kromozomal anormalliklerden en az biri bulunmaktadır^{44,45}. Ve bunlar FISH (Floresans in situ hibridizasyon) ile tespit edilmektedir.

Del (13q14), KLL hastalarının %50-60'ında tespit edilmektedir. Delesyonla silinen alan miR15A ve miR16A mikro-RNA'yı içerir⁴⁶. Mikro-RNA, programlanmış hücre ölümü ve hücre döngüsünde yer alan proteinleri düzenlerken, bu mikro-RNA'nın delesyonu, fare modellerinde KLL'nin gelişmesine neden olmuştur⁴⁷. Böylece stres sinyallerine karşı gelişen apoptoz indüklenemez. Mikro-RNA silindiğinde BCL2 artış gösterir. Bu durum anti apoptozisin artışına neden olarak lösemik hücrelerin yaşam süresinin uzamasına neden olur⁴⁶.

Trizomi 12'li KLL hastalarının %10-20'sinde görülmektedir. Trizomi 12'ye sahip KLL, RUNX3'ün aşırı ekspresyonuna neden olur⁴⁸. Trizomi 12'nin KLL gelişimini ve evrimini etkileyip etkilemediğine dair daha fazla ayrıntı belirsizdir.

Del (11q22-23) KLL tanı anında % 10-20'sinde tespit edilmektedir. Delesyona uğrayan bölge ATM genini içerir. ATM, DNA hasarının tespitinde ve hücre döngüsünün ilerlemesinde görevlidir. ATM fonksiyonu anormal olan KLL hücreleri, kemoterapiye bağlı DNA hasarına doğru yanıt veremez.

Del (17p12) KLL tanı anında %4-10'unda tespit edilmektedir. Nüks sırasında bu oran daha da artmaktadır. Delesyona uğrayan bölge TP53 genini içerir. TP53 mutasyonu kemoterapiye bağlı DNA hasarına yanıt olarak programlanmış hücre ölümünü indükleyemez.

KLL tümörünün çoğunluğu binlerce somatik gen mutasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlardan dört tanesi tanı anında hastaların %5'inde bulunmaktadır. Bunlar TP53, ATM, NOTCH1 ve SF3B1'dir.

TP53 aktivitesi, programlanmış hücre ölümüne neden olan normal bir DNA hasarı yanıtı için gereklidir. Anormal TP53 fonksiyonu olan KLL hücrelerinde kemoterapiye bağlı DNA hasarına apoptoz ile yanıt veremez.

ATM geni DNA'da oluşan hasarların bulunmasını ve hücre döngüsünün ilerlemesini kontrol eder. Anormal ATM fonksiyonu olan KLL hücrelerinde kemoterapiye bağlı DNA hasarına apoptoz ile yanıt veremez.

NOTCH1, bir transmembran reseptörüdür ve hematopoetik hücre gelişimini düzenler. NOTCH1 aktivasyonun artması hastalığın agresifleşmesine neden olur^{50,51}.

SF3B1 bir splizomu kodlar. Mutasyonu KLL dışında multipl myelomda da görülmektedir. KLL de görülen SF3B1 mutasyonu kötü prognoz göstergesidir⁵².

2.1.3. Klinik

Kronik lenfositik lösemi hastalarının kliniği geniş bir yelpazeye sahiptir. Birçok hasta rutin kan sayımı sırasında mutlak bir lenfositoz sonucu tanı alır. Çoğu hasta tanı anında semptomsuzdur. Bununla beraber ilk başvuru nedeni hastalar tarafından fark edilen lenfadenopatiler olabilir. En sık görülen fizik muayene bulgusu lenfadenopatidir. Hastaların %50 ile %90'ında görülmektedir⁵³. En sık servikal, supraklaviküler ve aksiller lenf nodu etkilenir. Lenf nodlarında sağlam, ağrısız, ayırık, yuvarlak ve palpasyon ile hareket eden karakterdedir. İstisnai olarak lenf nodları hızlıca büyüdüğünde aynı bölgedeki düğümler birleşerek büyük lenfoid kitleler oluşturabilir. Aşırı derecede büyümüş lenf nodları end organ hasarına ve obstrüksiyonlara neden olabilir. Hastaların %5 ile %10'u B semptomları ile başvurabilir. B semptomları;

- Son altı ay içinde vücut ağırlığının \geq yüzde 10'u kadar planlı olmayan kilo kaybı
- Enfeksiyon kanıtı olmadan ≥ 2 hafta süreyle $>38^{\circ}\text{C}$ ateş
- Enfeksiyon kanıtı olmaksızın yoğun gece terlemeleri
- İleri derecede yorgunluk, bitkinlik (ECOG Performans skoru 2 veya daha kötü)⁵⁴.

Tablo 1. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu⁵⁵

Performans durumu	Tanım
0	Tamamen aktif; performans kısıtlaması yok.
1	Ağır fiziksel aktivite kısıtlanmıştır; tamamen hareket edebilir ve hafif işleri yapabilir.
2	Tüm kişisel bakımını yapabilir ancak aktivitesini gerçekleştiremez. Uyanık olduğu saatlerin yaklaşık %50'sinden fazlasını ayakta geçirir.
3	Sadece sınırlı öz bakım becerisine sahip; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını yatağa veya sandalyeye bağlı olarak geçiriyor.
4	Tamamen engelli; kendi bakımını yapamıyor; tamamen yatağa veya sandalyeye bağımlı.

İleri evrelerde başvuran hastalarda sitopeni bulguları görülebilir. Anemi olan hastalarda halsizlik, yorgunluk, trombositopeni olan hastalarda peteşi, purpura, ekimoz

ve başka kanama bulguları görülebilirken nötropenisi olan hastalarda enfeksiyona yatkınlık görülebilir. Nadir olarak görülse de böcek sokmaları veya sivrisinek ısırıklarına karşı abartılı yanıt gelişebilir. En sık büyüyen ikinci lenfoid organ dalaktır⁵³. Hastaların %25 ile %55'inde splenomegali görülmektedir. Lenf nodlarında olduğu gibi dalakta da genellikle ağrı yoktur ve keskin kenarlıdır. Hastaların %15 ile %25'inde ilk tanı anında hepatomegali görülebilmektedir⁵³. Genellikle hafif büyüme gösterirken sağ kot kenarının 2-6 cm aşağısında palpe edilebilir. Palpasyonda genellikle sert ve pürüzsüz bir yüzeye sahiptir. Tanı anında lenfoid olmayan dokular arasında en yaygın olarak görülen doku deridir. Bunun sebebi muhtemelen cilt muayenesinin kolay yapıyor olmasıdır. Deri lezyonları en sık yüzde görülürken maküller, papüller, plaklar, nodüller, ülserler olarak ortaya çıkabilir⁵⁶. Deri lezyonları hastaların %5'inden azında görülürken Richter transformasyonu olmadıkça prognoz üzerine önemli bir etkisi yoktur. Ancak KLL hastalarında sekonder malignite riski arttığından dolayı bu lezyonların maligniteden ayrımını yapmak önemli olacaktır.

Kronik lenfositik lösemi, gastrointestinal mukozal tutulumun nadir görülmesi ile diğer lenfomalardan ayrılır. Meningeal tutulum da %0.2-2 arasında görülerek çok nadir tutulumlardan biridir⁵⁷. KLL'de renal tutulum MPGN gibi glomerulonefritlere, böbreğin primer olarak lösemik hücrelerle infiltrasyonuna, minimal değişiklik hastalığına bağlı olarak gelişebilir, ancak tüm hastalarda %2 nin altındadır⁵⁹.

2.1.4. Laboratuvar Değişiklikleri

Kronik lenfositik lösemide görülen en belirgin laboratuvar bozukluğu kemik iliği ve periferik kanda görülen lenfositozdur. KLL tanısı alması için periferik kandaki lenfosit eşiği $>5.000/\text{mikroL}$ ($5 \times 10^9/\text{L}$) olmasına rağmen hastaların büyük bir bölümü $100.000/\text{mikroL}$ ile başvurabilir⁵⁴. Nadir olarak görülse de bu düzeylerdeki lenfosit sayısı hiperviskoziteye neden olabilir⁶⁰. Bu durum geçici iskemik atak, inme gibi komplikasyonlar ile sonuçlanabilmektedir. Komplikasyonların ortaya çıkması için net bir eşik değer olmamakla beraber klinisyenlerin hipertansiyon serebrovasküler olay ve aterosklerotik hastalık açısından risk faktörü olan hastalara karşı dikkatli olması gerekir. SLL'de ise periferik kandaki lökosit sayısı normal aralıkta veya hafif yükselmiş şekilde görülebilir. Bu hastaların tanı anında lenfosit sayısı $< 5.000/\text{mikroL}$ 'dir⁶¹.

Anemi, nötropeni ve trombositopeni şiddetli olmamakla beraber tanı anında eşlik edebilmektedir. Sitopenilerin oluşum sürecini otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, saf kırmızı hücre aplazisi ve agranülositoz tetikleyebilir. Hastaların %4 ile %10'unda otoimmün hemolitik anemi(AIHA) görülmektedir^{62,63,64}. Otoimmün hemolitik anemi risk faktörleri arasında tedavide kullanılan kemoterapilerde yer almaktadır. AIHA tanısı hemoglobinde düşüş ve Coombs testi pozitifliği, bilirubin yüksekliği, retikülosit artışı, haptoglobin ve LDH düzeylerinde artış ile konulabilmektedir. Ancak tüm hastalarda bu bulgular görülmeyebilir. Bir çalışmada KLL ve hemolitik anemisi olan hastaların Coombs testi pozitifliği %18 oranında bulunmuştur⁶⁵. Saf kırmızı hücreli aplazi(PRCA) kemik iliğinden kırmızı hücre prekürsörlerinin kaybolması sonucu retikülosit sayısında belirgin azalma ile karakterizedir. PRCA KLL hastalarının %6'sında görülse de çoğu çalışma bunun yaklaşık %0.5 civarında olduğunu belirtmektedir⁶⁶. Ayrıca immün sitopeni bulunan hastalarda kısa LDT, yüksek beta-2 mikroglobulin, ZAP70 mutasyonu, yüksek CD38 ekspresyonu gibi kötü prognostik faktörlere daha sık rastlanmıştır.

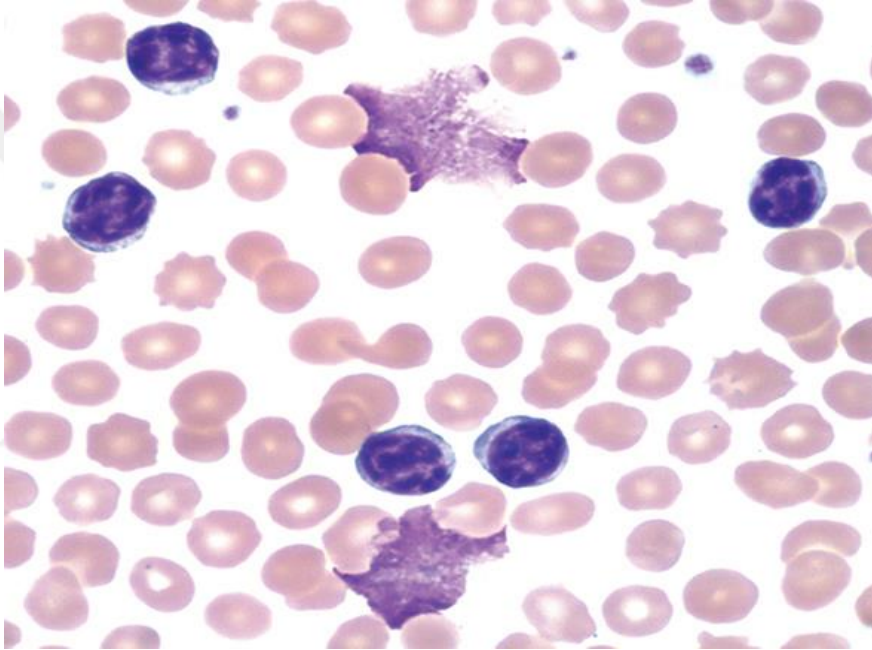
Kronik lenfositik lösemi hastalarının %2 ile %3'ü arasında immün trombositopeni görülebilirken ilk hastane başvurusunun sebebi olabilir. İmmün sebeplerin yanı sıra splenomegali, kemik iliği infiltrasyonu ve tedavi ajanlarına sekonder gelişebilir. Yaklaşık %0.5'inde agranülositoz görülmektedir.

Tanı sırasında KLL hastalarının ¼'ünde hipogammaglobulinemi görülebilirken ilerleyen süreçte bu oran 2/3 olacak şekilde artış gösterebilmektedir⁶⁷. IgG, IgA ve IgM azalır. Genellikle her üç seride azalış eğilimindeyken nadir de olsa bazı hastalarda bir veya iki seride düşüş görülebilmektedir. Hipogammaglobulinemi bakteriyel enfeksiyonlara karşı yatkınlığa neden olacaktır. KLL hastalarının %15'inde gama globülinlerinde poliklonal artış görülürken %5'inde monoklonal M protein artışı mevcuttur⁶⁸. Biyokimya değerlerinde özgül bir patolojik özellik yoktur. Ancak bazı çalışmalarda hastaların %60'ında serum LDH ve beta-2 mikroglobülin yüksek bulunmuştur. Nadiren de olsa karaciğer enzimleri, ürik asit ve kalsiyum değerlerinde artışlar gözlemlenebilir.

2.1.5. Patolojik Özellikler

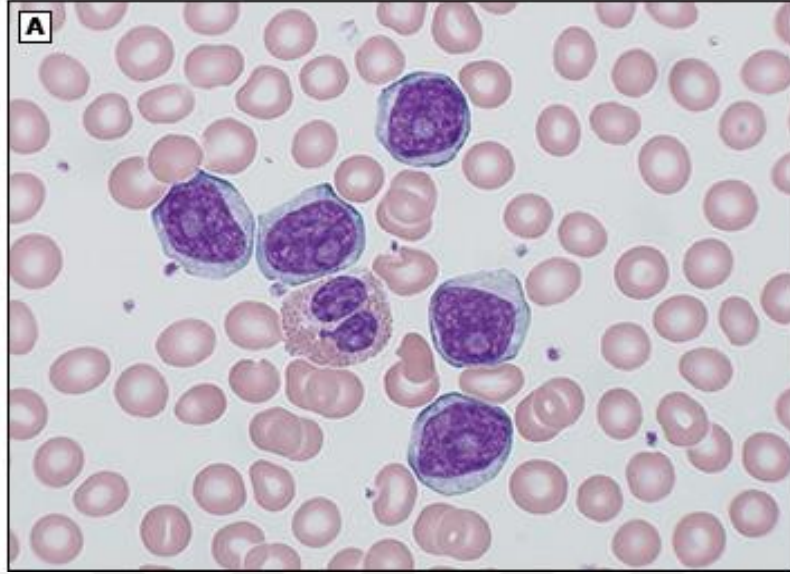
Kronik lenfositik lösemi hastalığının patolojik olarak değerlendirilmesi, dolaşımdaki lenfositlerin mikroskopik bakışı, kemik iliği aspirasyon biyopsisinin immünofenotiplendirilmesi ve kemik iliği, lenf nodu ve dalağın patolojik incelemesi gibi geniş bir yelpazeye sahiptir. Periferik yaymada en sık görülen anormallik lenfositozdur. Lösemik hücreler genel olarak yoğun bir nükleusa sahipken fark edilemeyen nükleoller ve bazofilik boyanan sitoplazmalı küçük, matür görünümlü lenfositlerdir⁵⁴.

Şekil 1. Periferik yayma örneğinde görülen 5 adet KLL ve 2 adet sepet hücresi⁶⁹.



Periferik kandaki hücrelerin bir kısmı prolenfosit olarak bilinen, büyük oval çekirdekli, dantelli görünen kromatin ve tek merkezli nükleollerden oluşan lenfositlerdir. Bir çalışmada %10 üzerindeki prolenfosit sayısı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir⁷⁰. Bu hücreler asıl olarak prolenfositik lösemide belirgin hale gelir. Yayma sırasında mekanik nedenlere bağlı olarak bazı hücreler bozulup bulaşabilir. Bu hücrelere basket hücreleri denir ve KLL hücrelerine göre daha hassas ve kırılğan yapıdadırlar⁷¹. Periferik yaymada bir diğer görülebilen hücre grubu ise otoimmün hemolitik anemi eşlik ettiğinde belirgin hale gelen sferositlerdir.

Şekil 2. Yoğunlaşmış kromatin, belirgin nükleolus ve yetersiz bazofilik sitoplazmaya sahip monomorfik prolenfositler gösteren B hücreli prolenfositik lösemi⁷².



2.1.5.1. İmmüfenotipleme

Kronik lenfositik lösemi tanısının koyulmasında akış sitometrisi ile immüfenotipik analiz önemli bir rol üstlenir. Hastaların birçoğu CD5, CD19, CD20, CD23 ve kappa ve lambda immünglobulin hafif zincirine özgü bir panel yardımıyla tanımlanır⁷³. B hücresiyle ilişkili antijenler CD19, CD20 ve CD23 iken T hücreleri ve matür B hücrelerinin alt gruplarıyla ilişkili olan antijen ise CD5'tir. İmmünglobulinler genellikle IgM veya hem IgM hem de IgD şeklinde eksprese edilebilir. Yani lambda veya kappanın ikisi birden değil de yalnız birinin klonalitesi görülür^{54,74}. Lambda ve kappanın birlikte ekspresyonu nadir görülürken bazı çalışmalar bu birlikteliğin hastaların %1.4'ünde görüldüğünü tahmin etmektedir⁷⁵. CD10, CD22, CD79b ve FMC7 genellikle negatiftir. Bir transkripsiyon faktörü olan LEF1, KLL'yi diğer B hücreli lenfositlerden kaynaklı malignitelerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır⁷⁶.

2.1.5.2. Sitogenetik

Kronik lenfositik lösemi hastalarının yaklaşık %80'inde kromozomal anormallik görülmektedir. Kromozomal hasarın olduğu bölgeye göre anormalliğin hastalık üzerine etkisi değişkenlik göstermektedir. Hastaların birçoğunda tek sitogenetik bulgusu görülürken nadir de olsa birden fazla anormallik bir arada bulunabilir⁷⁷.

Tablo 2. KLL hastalarında görülen kromozomal anormallikler ve insidansları⁷⁸.

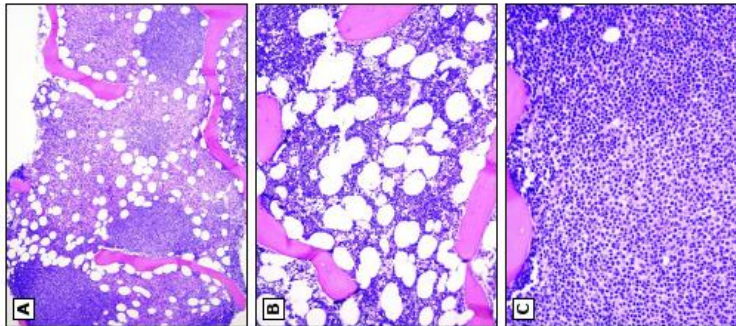
Anormallik	Görülme sıklığı (%)
del(13q14)	%50-60
del(11q22-23) delesyonu	%10-20
trizomi 12	%10-20
del(17p12)	%4-10
del 6q	%6
trizomi 8	%5
t(14q32), Trizomi 3	%3

2.1.5.3. Patoloji

Kronik lenfositik lösemi tanısı için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinin mutlak endikasyonu yoktur. Sitopeni gelişmesi, kemik iliği infiltrasyonu veya immün patolojiler düşünüldüğünde biyopsi gündeme gelebilir. Kemik iliği infiltrasyonu, interstisyel, nodüler, miks veya diffüz olmak üzere farklı şekillerde görülebilir. Diffüz tutulum ileri hastalık evreleriyle birliktelik gösterirken nodüler ve interstisyel tutulum daha düşük evrelerle ilişkilendirilmektedir. Diffüz kemik iliği tutulumu olan hastalarda tanı anıyla tedaviye başlama arasında geçen sürenin daha kısa olduğu görülmüştür⁷⁹.

Kronik lenfositik lösemi tanısı olup Richter transformasyonu düşünülen hastalarda veya diğer lenfomaların lösemik evresi ile karıştığı durumlarda ayırıcı tanı için lenf nodu biyopsisi yapılabilir. Lenf nodu infiltrasyonun çoğunluğu yoğun kromatin, yuvarlak çekirdekli küçük lenfositlerden oluşur. Daha belirgin nükleoller ve dağılmış kromatin içeren lenfoid hücreler prolenfositler olarak isimlendirilir ve hemen her zaman mevcuttur. Büyük lenfoidler psödofoliküler olarak bilinen merkezlerde birikir ve bu durum KLL için patognomik bir bulgu olarak düşünülmektedir⁸⁰. Dalağın histopatolojik değerlendirilmesinde beyaz pulpanın infiltrasyonu belirgin olmakla birlikte hem beyaz hem de kırmızı pulpa tutulumu görülebilir⁷⁴.

Şekil 3. Hematoksilen ve eozin boyası ile kemik iliği biyopsi örnekleri⁸¹



A-Nodüler Patern

B-İnterstisyel Patern

C-Diffüz Patern

2.1.6. Tanı

Mutlak lenfositozu olan erişkinlerde KLL tanısından şüphelenilmelidir. Bu tür hastaların değerlendirilmesi periferik kan sayımı, dolaşımdaki lenfositlerin immünofenotipini belirlemek için akış sitometrisi ve periferik yaymanın incelenmesi gerekir⁵⁴. Kemik iliği ve lenf nodu biyopsisi lenfomaların lösemik fazları ile ayırımının yapılmasında, sitopenilerin kemik iliği infiltrasyonu dışındaki sebeplerin araştırılmasında veya KLL'nin agresif bir lenfomaya dönüşümünün düşünülmesi halinde yapılabilirken KLL tanısı için şart değildir⁷. Ulusal Kanser Enstitüsü klavuzlarının 2018 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) güncellemesi kullanılarak KLL tanısı⁵⁴, görünüş olarak matür küçük B lenfositlerin periferik kandaki sayısının en az 3 ay boyunca 5.000/mikroL(5×10^9 /L) üzerinde olması ve periferik kanın akış sitometrisinde CD19, CD20, CD23 gibi B hücresi ile ilişkili antijenlerin ve CD5 antijeninin ekspresyonu, düşük düzeylerde yüzey Ig seviyeleri ile konulmuş olur.

Mutlak lenfosit sayısı 5.000/mikroL(5×10^9 /L) altında olan hastaların sınıflandırılması lenfadenopati, hepatosplenomegali, sitopeni varlığına bağlıdır⁵⁴. Bahsedilen bu belirtilerin hiçbirinin olmaması durumunda monoklonal B hücreli lenfositoz tanısı alır. Kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle gelişen sitopenileri olmayan lenf nodu dalak veya diğer ekstramedüller tutulumu olan hastalar ise SLL tanısı alır. Kemik iliğinin KLL hücreleri ile infiltrasyonu sonucu gelişen sitopeni durumunda periferik kandaki mutlak lenfosit sayısı veya lenfadenopati varlığına bakılmaksızın KLL tanısı konulur⁵⁴. Tanının net olmadığı durumlarda; CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 veya ROR1 gibi belirteçler tanı için yol gösterici olabilir⁸².

Görüntüleme tetkikleri KLL tanısı için standart uygulanan yöntemlerden değildir. KLL hastalarının diğer lenfomalara göre Suv max değerleri çok daha düşük olduğu için PET görüntülemesinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle tanısal olarak kullanılsa da Richter transformasyonu düşünülenlerde veya lenf nodu biyopsisi düşünülen hastalarda uygun lenf nodu seçimi yapmak için PET tercih edilebilir. Bilgisayarlı Tomografi ise Rai0 hastalarda saptanamayan lenf nodlarını saptamak için kullanılabilir⁸³.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Periferik tam sayımında lenfositoz görülmesi halinde KLL tanısından şüphelenilmelidir. Lenfositozu malign veya malign olmayan sebepler neden olabilir. Bu yüzden hekimin ilk olarak yapması gereken, malign ile malign olmayan nedenler arasında ayırıcı tanıyı yapmaktır. Malign olmayan sebeplerdeki en sık neden enfeksiyonlar olup tam kan sayımında geçici lenfositozu neden olabilir. KLL tanısı için en az 3 ay boyunca lenfositoz durumunun devam etmesi gerekir. HIV, HTLV-I, CMV, rubella, poliovirüs, hepatit, EBV lenfositozu neden olabilecek enfeksiyöz nedenlerden birkaçıdır. KLL, hastanın takibi sırasında lenfosit sayısının birkaç hafta sonra normal aralığa gerilediği mononükleoz, boğmaca ve toksoplazma gibi etkenlerden ayrılmış olur. Enfeksiyöz nedenlere bağlı görülen lenfositoz KLL'den farklı olarak klonal olmamakla beraber özellikli immünofenotip göstermez ve kemik infiltrasyonuna neden olmaz.

Kronik lenfositik lösemi hastalarında lenfosit sayısı 5.000/mikroL($5 \times 10^9/L$) üzerindeyken monoklonal B hücreli lenfositoz hastalarında 5.000/mikroL($5 \times 10^9/L$) altındadır. Ek olarak KLL hastalarında lenfadenopati, splenomegali, anemi, trombositopeni ve nötropeni görülebilirken monoklonal B hücreli lenfositoz hastalarında bu patolojiler görülmez. Poliklonal B lenfositoz bir diğer ayırıcı tanısı yapılması gereken durumdur. Orta yaş sigara içen kadınlarda görülen poliklonal B lenfositoz, tipik immünofenotip veya klonalite göstermemesi ile KLL'den ayrılır. Poliklonal B lenfositoz tedavi gerektirmeyen bir durumdur ve sigaranın bırakılması ile bu vakalarda iyileşme görülmüştür⁸⁵.

Kronik lenfositik lösemnin prolenfositik lösemi, mantle cell lenfomanın lösemik fazı, splenik marjinal zon lenfoması, lenfoplazmasitik lenfoma, hairy cell lösemi ve foliküler lenfoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Richter transformasyonu, KLL tanısını takip eden sürede daha agresif bir lenfomaya dönüşümünü ifade eder. Bu dönüşüm çoğunlukla diffüz büyük B hücreli lenfoma olmasına karşın nadir de olsa Hodgkin lenfoma ve T hücreli lenfomalara da olabilmektedir. Richter transformasyonu görülen hastalarda KLL tanısı aldıktan ortalama 2 ila 5 yıl sonra dönüşüm olduğu düşünülmektedir.

2.1.8. Evreleme ve Prognoz

Kronik lenfositik lösemi hastalarında hastalığın seyrinin tahmin edilmesi, tedaviden yarar görecekt hastaların belirlenmesi ve hastaya özgü tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için evreleme ve prognozun bilinmesi büyük öneme sahiptir. Güncel olarak en sık kullanılan Rai ve Binet evreleme sistemleridir. Evreleme hastaların tam kan sayımı ve fizik muayenesine göre belirlenmektedir. Görüntüleme yöntemleri ise hastanın evresinin belirlenmesi için şart değildir.

Tablo 3. Rai evreleme sistemi

Rai evresi	Tanım
0	Kanda veya kemik iliğinde lenfositöz
1	Lenfositöz + lenfadenopati
2	Lenfositöz + hepatomegali veya splenomegali (lenfadenopatiden bağımsız)
3	Lenfositöz + anemi (Hgb<11 g/dL)
4	Lenfositöz + trombositopeni (plt<100.000/mikroL)

Tablo 4. Binet evreleme sistemi

Binet evresi	Tanım
A	<3 lenfoid doku tutulumunun olması
B	3≥ lenfoid lenfoid doku tutulumunun olması
C	Lenfoid doku tutulumundan bağımsız anemi (Hgb<10 g/dL) ve trombositopeni (plt<100.000/mikroL) görülmesi

Lenfoid doku: servikal, axiller, inguinal lenf nodları, dalak ve karaciğer

Rai sistemi daha pratik kullanımı nedeniyle modifiye Rai sistemi olarak güncellenmiştir. Modifiye Rai sistemi düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak kategorize edilmiştir. Rai sistemine göre evre 0 düşük riskli grubunda, evre 1 ve 2 orta risk grubunda, evre 3 ve 4 ise yüksek risk grubunda yer almaktadır. Binet sisteminde ise evre A düşük risk, evre B orta risk, evre C yüksek risk grubuna girmektedir. Hastalıklı geçen süre arttıkça hastanın evresinde değişiklikler olabilir. Düşük riskli olan bir hasta ilerleyen süreçte orta veya yüksek risk grubuna yükselebilirken bunun tam tersi yüksek riskli bir hasta tedaviye yanıt olarak orta veya düşük risk grubuna gerileyebilir⁹⁰.

Kronik lenfositik lösemi hastalığının seyri çok fazla değişkenlik göstermekle beraber tanı aldıktan sonra yaşam süreleri 2 ile 20 yıl arasında değişkenlik göstermektedir. Ortalama yaşam süresi ise 10 yıldır. Bu nedenle hastaların prognozunun belirlenmesi, hastalık seyri ve tedavi sürecinin iyi bir şekilde yönetilmesinde büyük öneme sahiptir^{53,92}.

Kronik lenfositik lösemi tedavisinde son yıllardaki gelişmeler prognozun belirlenmesinde sıkça kullanılan Rai ve Binet sistemlerinin yetersiz kalmasına neden olmuştur. Bu nedenle sitogenetik ve kromozomal analizler başta olmak üzere birçok prognostik belirteç gündeme gelmiştir. 17p delesyonu, 13q delesyonu, 11q delesyonu ve trizomi 12 KLL olgularında sıkça karşılaşılan kromozomal anomalilerdir^{44,91}. Hastalığın evresinin ilerlemesi ve Richter transformasyonunun görülmesi ile beraber bu anomalilerin görülme sıklığı artış göstermektedir⁹³. 13q delesyonu hastaların %55'inde görülmesi ile en sık karşılaşılan sitogenetik anomali olma özelliğine sahiptir⁹⁴. İzole 13q delesyonu diğer anomalilere göre daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiş olup sağlıklı bireylerle kıyaslandığında 10 yıllık yaşam beklentisi daha az değildir⁷⁷. Kemoterapi almamış hastaların %10 ila %25'inde 11q delesyonu görülmekte olup sağkalım süresinin kısaldığının bir göstergesidir⁹². 17p delesyonu ise kemoterapi almamış hastaların %5 ila 8'inde görülmektedir. Bu delesyonun varlığı çok kötü prognozun göstergesidir ve ortalama sağkalım süresi 2 yıldır⁹⁶. 17p delesyonu görülen hastalarının yaklaşık %80'i bir tümör süpresör geni olan TP53 genini kapsar. TP53 mutasyon varlığı hastaların yaklaşık %4 ila 37'sinde görülmekle beraber kötü prognoz ile ilişkilidir⁹⁵. Ek olarak 17p delesyonu ile kemoterapi direnci arasında bağlantı mevcuttur ve bu hastalarda nüks oranı daha yüksektir⁹⁷. Trizomi 12'nin ise iyi veya kötü prognoz ile ilişkisi yoktur⁴⁴.

Tedavi başlanması planlanan KLL hastalarında tedavi öncesi immünglobülin ağır zincir değişken bölge (IGHV) gen mutasyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun sebebi IGHV gen mutasyon varlığının tedavi seçimini etkilemesidir. Mutasyon varlığına periferik kan veya kemik iliğinden bakılabilir. IGHV gen mutasyonu hastalık seyri boyunca değişiklik göstermeyeceği için tekrarlanmasına gerek yoktur. KLL hastalarının yaklaşık yarısında IGHV gen mutasyonu görülmektedir⁹⁹. IGHV gen mutasyonu KLL neoplastik hücrelerini apoptoza duyarlı hale getirdiği için iyi prognoz göstergesidir.

IGHV gen mutasyonu görülmemesi halinde CD38 ve T hücre sinyal yolağında görevli bir tirozin kinaz olan ZAP70 ifadesinin arttığı görülür. IGHV gen mutasyonu görülmeyen, ZAP70 ve CD38 ekspresyonu fazla olan KLL hastaları tanı ile tedavi başlama tarihi arasında geçen sürenin kısalması, kemoimmünoterapi ve kemik iliği nakli sonrası hastalığın tekrarlama riskinin artması ve sağkalım süresinin kısalması ile ilişkilendirilmiştir¹⁰⁰. NOTCH1 mutasyonunun tek başına prognoz üzerine etkisi tartışmalı olmakla beraber mutasyon görülmeyen IGHV ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar NOTCH1 gen mutasyonu görülen olgularda CD20 üzerinden etki gösteren tedaviler sonrası prognozun kötüleştiğini göstermiştir.

Lenfosit ikiye katlanma zamanı, lenfosit sayısını ikiye katlamak için geçen ay sayısı olarak tanımlanmaktadır. Acil tedavi planlanmayan hastalarda hastalık seyrinin tahmin edilmesi için önemli bir belirteçtir. Kısa LDT'ye sahip olgular uzun olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Lenfosit ikiye katlanma zamanı 12 aydan kısa olan hastalar daha agresif seyretmektedir^{101,102}.

Beta-2 mikroglobulin çekirdekli hücrelerin membranında bulunan bir proteindir. Genellikle neoplastik hücre ve lenfositler tarafından periferik kana salınmaktadır. Lenfoma, lösemi, multipl miyelom, kronik böbrek hastalığı, inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlarda yüksek bulunabilir. Beta-2 mikroglobulin düzeyindeki artış kötü prognoz ve kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir^{99,103}.

D vitamini eksiliği görülen olguların normal olanlara göre tedavisi takip ve sağkalım sürelerinin daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁰⁴. Bu durum D vitamini eksikliğinin kötü prognoz ile ilişkilendirilmesine neden olmaktadır. KLL tanısı için kemik iliği biyopsisinin yapılması mutlak gerekli değildir. Ancak yapılması halinde diffüz patern görülmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilirken interstisyel ve nodüler patern ise daha yavaş bir hastalık seyri göstermektedir¹⁰⁵.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), KLL neoplastik hücrelerinin periferik kandan lenfoid dokulara taşınmasına ve bu dokuların büyümesine neden olurken aynı zamanda bu hücrelerin yaşam süresini de artırmaktadır. Bazı çalışmalar yüksek VEGF düzeylerinin düşük olanlara göre daha kötü prognoza neden olduğunu göstermiştir^{106,107}.

Kronik lenfositik lösemi uluslararası prognostik indeksi (CLL-IPI), hastalığın evresi, biyobelirteçler ve bireysel faktörleri değerlendirerek KLL hastalarının prognozu ile ilgili bilgi veren bir skorlama sistemidir. Hastalık evresi, yaş, IGHV mutasyon durumu, beta-2 mikroglobulin seviyesi, 17p delesyonuna göre farklı oranlarda puanlama yapılır. Puanlama sonucuna göre 5 yıllık sağkalım oranlarını öngören dört gruba ayrılırlar. 1 ve altı düşük riskli, 2-3 puan orta riskli, 4-6 puan yüksek riskli ve 7 ve üzeri ise çok yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. 5 yıllık sağkalım süreleri düşük risk grubunda %93.3, orta risk grubunda %79.3, yüksek risk grubunda %63.3, çok yüksek risk grubunda ise %23.3 olarak öngörülmektedir.

Tablo 5. CLL-IPI skorlama sistemi¹⁰⁸

Parametre	Puan
Yaş \geq 65	1
Rai evresinin 1-4, Binet evresinin B-C olması	1
Beta-2 mikroglobulin $>$ 3,5 olması	2
IGHV mutasyonunun görülmemesi	2
Del(17p) veya TP53 mutasyon varlığı	4

2.1.9. Tedavi

Kronik lenfositik lösemi tanısı alan tüm hastaların tedavi endikasyonu yoktur. KLL'nin normal popülasyonla benzer oranlarda sağkalıma sahip olabilen oldukça değişken bir hastalık olması, allojenik kemik iliği nakli haricinde diğer tedavi seçenekleri ile tam olarak tedavi edilememesi, erken ve gecikmiş tedavi alan hastaları kıyaslayan çalışmalarda erken tedavi alanların sağkalım süresinde belirgin uzama görülmemesi ve nadir de olsa hastalığın spontan gerileyebilmesi tüm KLL tanısı alan hastalara tedavi başlanmamasının başlıca sebepleri arasındadır^{109,110}.

Erken evre asemptomatik olan hastalar acil tedaviden ziyade bekle ve izle yöntemi ile takibe alınırlar. Hastalar tam kan sayımı, fizik muayene ve klinik olarak 3 aylık aralıklarla izlenir. Bu sürenin aralığı ilerleyen süreçlerde klinisyen tarafından aktif hastalık olarak değerlendirilmemesi halinde açılabilir. Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayı(iwCLL) tarafından aktif hastalık olarak değerlendirilen semptomatik

hastalık durumu ve tablo 8'deki maddelerden en az birinin olması halinde tedavi endikasyonu doğar.

Tablo 6. KLL hastalarında tedaviye başlama endikasyonları(iwCLL,2018)⁵⁴

1	Progrese kemik iliği yetmezliğini gösteren anemi ve trombositopeni durumu (hb <10 g/dL ve/veya plt <100.000 mikrol)
2	Masif (sol kostal sınırının ≥ 6 cm altında palpe edilen) veya progresif veya semptomatik splenomegali
3	Masif lenfadenopati (uzun çapı ≥ 10 cm olması) veya progrese veya semptomatik lenfadenopati.
4	2 aylık bir süre içinde lenfosit sayısının %50'den fazla artması veya lenfosit ikiye katlanma zamanının 6 aydan kısa olduğu lenfositoz
5	Kortikosteroid tedavisine kötü yanıt veren otoimmün anemi, trombositopeni görülmesi
6	Cilt, böbrek, akciğer, omurga gibi semptomatik veya fonksiyonel ekstrasnodal tutulum
7	Aşağıdaki yapısal semptomlardan en az birinin görülmesi; -Son 6 ay içinde istemsiz %10'dan fazla kilo kaybı -Ciddi yorgunluk (ECOG ≥ 2) -Enfeksiyon bulgusu olmadan 2 haftadan uzun 38 °C'nin üzerinde ateş -Enfeksiyon bulgusu olmadan 1 aydan uzun süren gece terlemesi

Hipogammaglobulinemi ve monoklonal/oligoklonal paraproteinemi varlığı tedaviye başlamak için tek başına yeterli bir sebep değildir. Semptom görülmeyen ve kemik iliği yeterince aktif olan hastalarda lenfositoz düzeyi yüksek olsa bile tedaviye başlanmayabilir. Lenfosit sayısı >200.000 üzerinde olan hastalarda hiperviskosite durumu ve buna sekonder gelişebilecek iskemik hadiseler nedeniyle tedavi başlanabilmektedir. Tedaviye başlanma zamanının belirlenmesine ZAP70, CD38, IGHV mutasyonunun görülmemesi, gen mutasyonu ve genomik anomaliler gibi kötü prognostik faktörlerin varlığı da katkı sağlamaktadır. Ancak hastanın kliniği ve hastalık seyrinin tedavi başlanmasının karar verilmesine olan etkisinin bu prognostik faktörlerden daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Kronik lenfositik lösemi hastalarında tedaviye başlamadan önce mutlaka ön değerlendirme yapılmalıdır⁸². Değerlendirme sonrası tedavi seçimi belirlenmelidir. Tedavi planlanan hastada yapılması gereken ilk şey IGHV mutasyonu, TP53 mutasyonu veya 17p delesyonu gibi tümörün genetik özelliklerinin belirlenmesi olmalıdır. Bu

özelliklerin tedavi planı üzerindeki etkisi oldukça fazladır. Birinci basamak tedavi olarak klorambusil, siklofosamid, bendamustin gibi alkilleyici ajanlar; fludarabin, pentostatin, kladribin gibi pürin analogları; ibrutinib, acalabrutinib gibi bruton timidin kinaz inhibitörleri; venatoklaks gibi BCL-2 inhibitörleri; rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab, alemtuzumab gibi monoklonal antikorlar; idealisib, duvelisib, umbralisib gibi fosfatidilinositol-3-kinaz inhibitörleri tercih edilebilir¹².

Son yıllarda kemoimmünoterapinin yerini bir sinyal yolağı inhibitörleri ve bcl-2 inhibitörleri gibi yeni nesil hedefe yönelik ilaçlar almaya başlamıştır. Hedefe yönelik tedavi kemoterapi ile kıyaslandığında daha iyi sonuçlar vermektedir ancak buna rağmen hastalık progrese olabilmektedir. Bu hasta popülasyonunda BTK inhibitörleri ile sürekli tedavi oldukça etkilidir. Birçok hastada tercih edilen BTK inhibitörleri acalabrutinib veya zanubrutinib iken tek ajan ibrutinib de alternatif bir seçenektir. Diğer seçenekler arasında venetoklaks-obinutuzumab veya ibrutinib-venetoklaks yer almaktadır. Takiplerinde olumlu yanıt elde edilse bile bu hasta grubunda nüks riski olduğundan dolayı kemik iliğı transplantasyonu hazırlığı açısından hasta bilgilendirilmelidir¹².

2.1.10. Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi

Kronik lenfositik lösemi batıda en yaygın görülen lösemi türüdür. Sıklıkla başka sebepler nedeniyle yapılan kan sayımı sonucu tesadüfen erken evre KLL teşhisi konulabilmektedir. Çoğu kanser türünün aksine, erken evre KLL’li hastalar hastalıkları için herhangi bir aktif tedavi almazlar ve “izle ve bekle” yaklaşımıyla izlenirler¹¹¹. Tedavideki gelişmelere rağmen, KLL tedavi edilemez bir hastalık olmaya devam etmektedir. Yaşam beklentisi üzerindeki etkilerine ek olarak KLL, hastalıkla ilgili semptomlar, tedavinin toksik etkileri ve tedavi edilemez hastalıkla yaşamanın duygusal, sosyoekonomik ve fonksiyonel etkileri nedeniyle yaşam kalitesi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir¹²⁰.

Araştırmalar KLL tanısı aldıktan sonra sağlık ilişkili yaşam kalitesinin düştüğü sonucunu göstermektedir¹²². KLL’li olgular sağlıklı kontrollere göre daha düşük yaşam kalitesi bildirmektedir. Bazı araştırmalar bu düşüklüğün sebebinin fiziksel yaşam

kalitesine özgü olduğunu öne sürerken, bazıları ise psikolojik yaşam kalitesinde farklılıklar olduğunu düşünmektedir¹²³.

Tanı aldıklarında ortalama yaş 65-70 olduğundan, KLL'li hastalar genellikle diğer sağlık sorunları ile uğraşırken aynı zamanda bu zorluklarla yüzleşmek zorunda kalmaktadır¹²¹. Öte yandan, "izle ve bekle" stratejisi mevcut en iyi bilimsel kanıtlara dayansa da, ciddi bir sağlık sorunu olduğunu bilen hastaların "bu konuda hiçbir şey yapılmaması" düşüncesi psikolojik olarak zor olabilir¹¹¹.

Kronik lenfositik lösemnin hastaların yaşamlarının tüm yönleri üzerindeki potansiyel olarak derin etkilerine rağmen, bu hastalıkla yaşayan hastaların yaşam kalitesi hakkında çok az şey bilinmektedir¹²⁰. Çalışmaları KLL'li hastaların genel popülasyona ve özellikle erken evre hastalara genellenebilirliği yönünden sorgulamak yararlı olabilir. Çünkü literatürdeki birçok araştırma yalnızca ilerlemiş ve aktif tedavi gerektiren hastaları dahil ederken, hastaların çoğunluğunu oluşturan 65 yaş üzerindeki hastaları ise çalışma dışı bırakmaktadır. Bu durum hastalığın kendisinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini, tedavinin neden olduğu etkilerden ayırt etmeyi imkansız hale getirmektedir. Bu nedenle yaşamın içinden alınan hasta popülasyonu ile yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi olmak üzere Türkiye'deki iki merkezden hastaların katılımı ile kesitsel olarak planlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 14 Haziran 2024 tarihli 145/46 karar no ile onay alındı. 2018-2024 yılları arasında kronik lenfositik lösemi tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki olgular taranarak, bu olgulara telefonla ulaşıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulara anket soruları sorularak cevapları kaydedildi. Demografik ve klinik veriler için hastaların beyanına ek olarak takip edildiği merkezlerdeki elektronik veri tabanı ve hastane arşivindeki hasta dosyaları kullanıldı.

Çalışmamızda sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC) QLQ-CLL17 ve EORTC QLQ-C30(version 3.0) anketleri kullanıldı. Anketlerin çalışmamızda kullanılabilmesi için EORTC'den izin alındı ve Türkçe olarak valide edilmiş anketler kullanıldı. Bu anketler Ek 1 ve Ek 2'de sunulmuştur.

QLQ-C30 anketi 30 sorudan oluşmakta idi. Aşağıdaki tabloda da belirtildiği gibi bu soruların bir bölümü hastanın fonksiyonlarını değerlendirirken diğerleri ise semptomlarının değerlendirilmesi için kullanıldı. Ankette fiziksel, rol, emosyonel, bilişsel ve sosyal fonksiyonları değerlendirmeye yönelik sorular bulunurken; semptomların değerlendirilmesi için yorgunluk, bulantı ve kusma, ağrı, dispne, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızık ve ishal varlığına yönelik sorular soruldu. Ek olarak anket mali zorluklar ve genel sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik soruları da içermekte idi.

QLQ-CLL17 anketi ise 17 sorudan oluşurken bu sorular belirti yükü, fiziksel durum/yorgunluk, sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular olmak üzere üç başlık altında değerlendirme yapıldı(Ek 2).

Hastalar telefonla aranarak çalışma hakkında bilgi verilip onayları alındıktan sonra anket sorularına verilen yanıtlar kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların her anket sorusu için yalnızca bir yanıt seçmesi gerekiyordu. Bu yanıtlardan

hiç 1, biraz 2, epeyce 3, çok fazla ise 4 puana karşılık gelmekteydi. İstisna olarak QLQ-C30 anketinde genel sağlık ve yaşam kalitesini değerlendiren 29 ve 30. sorular 1 çok kötü, 7 mükemmel olacak şekilde 1 ile 7 puan arasında cevaplanan sorulardı.

Anket sonuçlarının analizi için EORTC tarafından önerilen formüller kullanıldı. Bu formüller Türkçe validasyonu yapılmış anket formları ile birlikte EORTC ‘den alındı(Ek 3, Ek 4). Bu formüller ile yapılan hesaplamalar sonucu EORTC QLQ-C30 anketinde fonksiyonel değerlendirme için yüksek puanlar hastanın daha iyi bir fonksiyonel yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Bunun tam aksine semptomları değerlendirmek için sorulan soruların yüksek puanlı hesaplanması hastanın daha fazla semptom yüküne sahip olduğunu göstermekte idi. EORTC QLQ-CLL17 anketinde ise hesaplamalar sonucu yüksek puanlar elde edilmesi hastanın sağlık ilişkili yaşam kalitesinin düşük olduğunu göstermekte idi.

Tablo 7. EORTC QLQ-C30 anketinde yer alan soruların açıklaması

Skala	Soru numaraları	Soru sayısı	Puan aralığı*
Fonksiyonel skalalar			
Fiziksel fonksiyon	1-5	5	3
Rol fonksiyon	6,7	2	3
Emosyonel fonksiyon	21-24	4	3
Bilişsel fonksiyon	20,25	2	3
Sosyal fonksiyon	26,27	2	3
Semptomatik skalalar			
Yorgunluk	10,12,18	3	3
Bulantı ve kusma	14,15	2	3
Ağrı	9,19	2	3
Dispne	8	1	3
Uykusuzluk	11	1	3
İştahsızlık	13	1	3
Kabızlık	16	1	3
İshal	17	1	3
Finansal sorunlar	21	1	3
Genel sağlık durumu	29,30	2	6

*Sorulara verilen yanıtların puanlanmasında maksimum ve minimum puan arasındaki farkı gösterir.

Tablo 8. EORTC QLQ-CLL17 anketinde yer alan soruların açıklaması

	Soru numarası	Soru sayısı	Puan aralığı*
Belirti yükü	31-36	6	3
Fiziksel durum/yorgunluk	37-40	4	3
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	41-47	7	3

*Sorulara verilen yanıtların puanlanmasında maksimum ve minimum puan arasındaki farkı gösterir.

Hastaların demografik verilerinden yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aylık gelir düzeyi, medeni hali ve mesleği kayıt altına alındı. Poliklinik arşivinden hasta dosyaları ve hastane elektronik otomasyon sistemi kullanılarak anket yapıldığı andan en fazla 6 ay önce olmak koşulu ile hemogram değerleri, biyokimyasal parametreler, beta-2 mikroglobülin değerleri ve 17p delesyon varlığı taranarak not edildi. Böbrek fonksiyon testlerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olan hastalar dışlandı. . Elektronik veri tabanı ve hastane arşiv dosyaları taranarak, ayrıca hastalardan alınan bilgilere göre hastaların komorbiditeleri kayıt altına alındı. Anket sonuçlarına KLL haricinde etkisi olabileceği düşünülen aktif ek malignitesi ve depresyonu olan hastalar dışlandı. Tedavisiz takip edilen hastaların anket yapıldığı sıradaki Rai ve Binet evlemesi yapılarak not edildi. KLL tanısı ile takip edildikleri süreler hesaplanarak kayıt altına alındı. Tedavi durumları tedavisiz takip edilenler, aktif tedavi alanlar, geçmişte tedavi alıp remisyonda takip edilenler olarak gruplandırılıp kaydedildi. Aktif tedavi alan hastalardan tedavi rejimi olarak tek ajan ibrutnib veya tek ajan venetoklaks alanlar ayrı ayrı kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üzerinde olmak
- Kronik lenfositik lösemi tanısı olmak
- Çalışmayı katılmayı kabul ediyor olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- KLL dışında aktif malignitesi olan hastalar
- 18 yaşın altında olmak

- Psikiyatrik hastalık tanısı olmak
- Kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği olmak
- Richter transformasyonu gelişmiş olmak
- Çalışmaya katılmak için onay vermemek
- Fiziksel ya da bilişsel sebeplerle sorulan sorulara yanıt verebilecek durumda olmamak

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Etik Kurulu tarafından onaylıdır. (Etik kurul tarih: 14.06.2024 Toplantı Sayısı: 145 Karar No:46)

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 yazılımı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerle özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizleri için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup analizlerinde Kruskal Wallis testleri tercih edildi. İkiden fazla gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde Post Hoc Bonferroni testine başvuruldu. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilmek üzere 18 yaş üzeri toplam 194 hasta tarandı. Bunlardan 129'u Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, 65'i ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilmekteydi. Telefonla aranan 42 hastaya ulaşılamadı. 51 hasta ölmüştü. 11 hasta çalışmaya katılmak için onam vermedi. 4 hastanın kronik böbrek yetmezliği, 3 hastanın kronik karaciğer yetmezliği ve 4 hastanın depresyona yönelik aktif tedavi görmesi nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. 1 hastanın geçmişte tedavi alıp remisyonda takip edilirken nüks olmasına rağmen şuan aktif tedavi almadığı görüldü. Ancak bu sayı analiz için yetersiz olması nedeniyle bu hastamız çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama ve dahil edilme kriterlerine göre Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 52, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 27 olmak üzere toplamda 79 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması $63 \pm 10,6$ (36-87) yıl iken; 28 (% 35) kişinin 59 yaş altında, 41 (% 52) kişinin 60-74 yaş arasında, 10 (% 13) kişinin ise 75 yaş üstünde olduğu tespit edildi. Cinsiyet dağılımına göre hastaların 40 (% 51)'i erkek, 39 (% 49)'u ise kadındı (Tablo 9).

Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında 16 (% 20)'sı okur yazar değil, 42 (% 53)'si ilkokul, 2 (% 3)'si ortaokul, 11 (% 14)'i lise, 8 (% 10)'i ise üniversite mezunuydu (Tablo 9).

Medeni durum açısından 64 (% 81) hastanın evli, 15 (% 19) hastanın ise bekar olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Hastalardan 60 (% 76)'ının asgari ücretin altı, 19 (% 24)'unun ise asgari ücretin üstü gelire sahip oldukları saptandı (Tablo 9).

Meslek durumu açısından 10 (% 13)'ünün aktif çalıştıkları, 69 (% 87)'ünün ise çalışmadıkları tespit edildi. Çalışmayan hastaların 34 (% 49)'ünün emekli, 31 (% 45)'inin ev hanımı, 4 (% 6)'ünün ise işsiz oldukları gözlemlendi (Tablo 9).

Hastaların 62 (% 79) tanesinin KLL tanısına eşlik eden hastalığı vardı. En sık rastlanan komorbiditeler sırasıyla 33 (% 37) hastada hipertansiyon, 16 (% 26) hastada diyabetes mellitus, 9 (% 15) hastada hepatit B, 8 (% 13) hastada KOAH, 7 (% 11) hastada astım, 6 (% 10) hastada koroner arter hastalığı idi. 33 (% 37) hastada ise diğer komorbiditeler saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Demografik bulgular

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	62,9±10,6	63 (36-87)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	40	51
Kadın	39	49
Yaş		
<59 yaş (orta)	28	35
60-74 (yaşlılık)	41	52
>75 (ileri yaş)	10	13
Eğitim Durumu		
Okur yazar değil	16	20
İlkokul	42	53
Ortaokul	2	3
Lise	11	14
Üniversite	8	10
Medeni Durumu		
Evli	64	81
Bekar	15	19
Gelir Düzeyi		
Asgari ücretin altı	60	76
Asgari ücret üstü	19	24
Mesleği		
Aktif çalışan	10	13
Çalışmayan	69	87
Çalışmayanlar (n=69)		
Emekli	34	49
Ev hanımı	31	45
İşsiz	4	6
Komorbidite		
Olanlar	62	79
Olmayanlar	17	22

*Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Med: medyan, Min: minimum, Maks: maksimum

Hastaların KLL tanı süresi ortalama 6,3±4,2 (1-19) yıl idi.

Hastaların 31 (% 39) tanesi “izle ve bekle” ile takip edilip bu zamana kadar hiç medikal tedavi almamıştı. 28 (% 35) tanesi aktif tedavi alırken 19 (% 24) tanesi ise geçmişte tedavi almış şuan remisyonda takip ediliyordu (Tablo 10).

Aktif tedavi alanların 12 (% 55)'si tek ajan ibrutinib, 10 (% 46)'u tek ajan venetoklaks kullanıyordu (Tablo 10).

“İzle ve bekle” stratejisi ile takip edilen tedavi almamış 31 olgunun Rai sınıflamasına göre dağılımı, 3 (%10)'ü düşük evre, 26 (%84)'sı orta evre, 2 (%6)'si ise yüksek evrede idi. Binet evrelemesine göre hastaların 16 (%52)'sı evre A, 14 (%45)'ü evre B, 1 (%3)'i ise evre C idi (Tablo 10).

Çalışmada 39 olgunun 17p delesyon sonucu mevcuttu. Bunlardan yalnızca 1 (% 3)'inde 17p delesyonunun pozitif olduğu tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların prognoz için evrelenmesi ve tedavi durumları

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Kaç yıldır KLL	6,35±4,2	6 (1-19)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi durumu		
Hiç tedavisiz	31	39
Aktif tedavi	28	35
Tedavi almış remisyonda	20	24
Aktif tedavi/tek ajan		
İbrutinib	12	55
Venetoklaks	10	46
Rai evresi (n=31)		
Düşük	3	10
Orta	26	84
Yüksek	2	6
Binet evresi (n=31)		
A	16	52
B	14	45
C	1	3
17p delesyonu (n=39)		
Pozitif	1	3
Negatif	38	97

*Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların laboratuvar bulguları tablo 11 'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Laboratuvar bulguları

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
WBC(mcL)	28±32	15 (1-154)
NÖTROPİL(mcL)	5±2	4 (0,1-12)
MONOSİT(mcL)	1±2	1 (0-9)
LENFOSİT(mcL)	22±31	8 (1-151)
HEMOGLOBİN(g/dL)	13±2	13 (7-17)
MCV(fL)	85±8	87 (59-96)
PLATELET(mcL)	201±74	197 (71-427)
nRBC	1±8	0,04 (0-66)
RDW(fL)	15±2	15 (12-23)
MPV(fL)	9±1	9 (7-12)
LDH(U/L)	205±53	189 (121-388)
ALBÜMİN(g/dL)	4±0.3	4 (3-5)
B2-MİKROGLOBÜLİN	4±2	3 (1-10)

*Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tüm hastalar için (n=79 hasta) çalışmada kullanılan EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-CLL17 anketlerinin puan ortalamalarının dağılımı Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Ölçek puanlarının incelenmesi (n=79)

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
CLL 17		
Belirti yükü	22±19	22 (0-89)
Fiziksel durum/yorgunluk	16±16	8 (0-67)
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	12±10	10 (0-52)
QLQ 30		
Fonksiyonel Skalalar		
Genel Sağlık Durumu	65±20	67 (8-100)
Fiziksel Fonksiyon	73±20	80 (20-100)
Rol Fonksiyon	82±25	100 (0-100)
Emosyonel Fonksiyon	48±21	50 (0-67)
Bilişsel Fonksiyon	87±15	83 (33-100)
Sosyal Fonksiyon	88±20	90 (17-100)
Semptomsal Skalalar		
Yorgunluk	31±21	33 (0-78)
Bulantı ve Kusma	11±22	0 (0-67)
Ağrı	40±13	33 (33-67)
Dispne	15±21	0 (0-100)
Uykusuzluk	22±28	0 (0-67)
İştah Kaybı	18±26	0 (0-67)
Kabızlık	12±21	0 (0-67)
İshal	7±17	0 (0-67)
Finansal Sorunlar	19±26	0 (0-67)

*Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

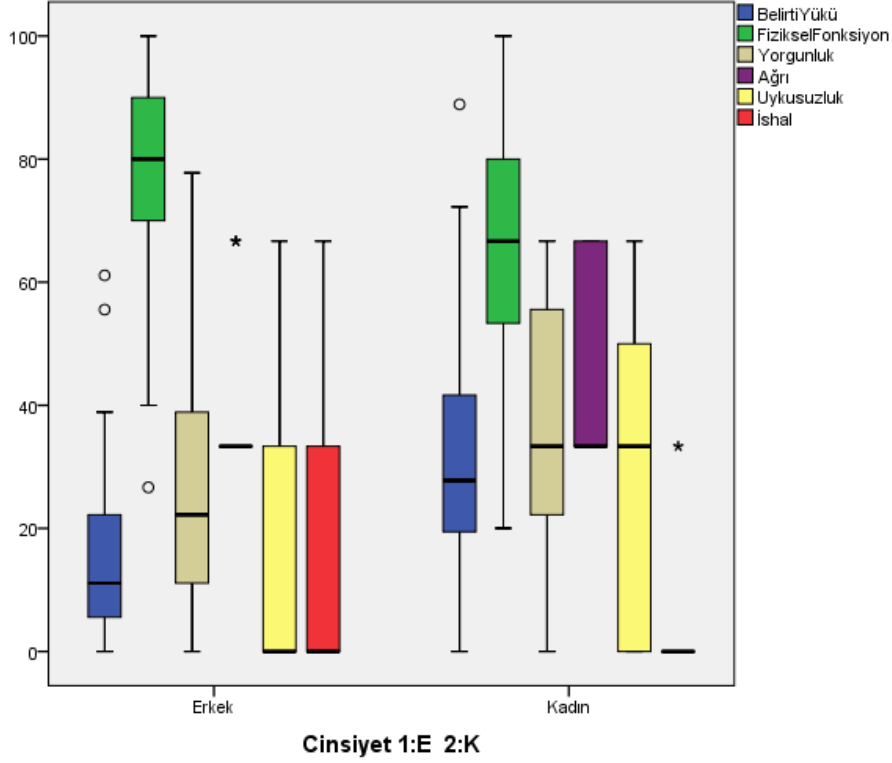
Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 52 hasta, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden ise 27 hasta dahil edildi. Hastaların takip edildikleri hastaneler farklılaştığında yaşam kalitelerinde farklılık olup olmadığını değerlendirmek için bu iki hastanede takip edilen hastarın anket alt ölçekleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 13. Ölçek puanları ile cinsiyet grupları arasındaki farklılıklar (n=79)

	Erkek	Kadın	p
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
CLL-17			
Belirti yükü	15±15 11 (0-61)	30±20 28 (0-89)	<0,001**
Fiziksel durum/yorgunluk	12±15 8 (0-67)	20±17 17 (0-67)	0,034
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	11±12 10 (0-53)	12±9 10 (0-52)	0,260
QLQ-30			
Fonksiyonel Skalalar			
Genel Sağlık Durumu	67±20 67 (17-100)	64±20 67 (8-100)	0,503
Fiziksel Fonksiyon	79±18 80 (27-100)	67±20 67 (20-100)	0,006**
Rol Fonksiyon	84±25 100 (33-100)	80±25 100 (0-100)	0,355
Emosyonel Fonksiyon	51,3±18 58 (17-67)	44±23 50 (0-67)	0,225
Bilişsel Fonksiyon	88±13 83 (50-100)	86±16 83 (33-100)	0,587
Sosyal Fonksiyon	88±20 100 (17-100)	86±20 100 (33-100)	0,414
Semptomatik Skalalar			
Yorgunluk	26±21 22 (0-78)	37±19 33 (0-67)	0,015*
Bulantı ve Kusma	15±27 0 (0-67)	7±15 0 (0-67)	0,681
Ağrı	37±10 33 (33-67)	43±15 33 (33-67)	0,040*
Dispne	13±21 0 (0-100)	17±22 0 (0-67)	0,373
Uykusuzluk	17±27 0 (0-67)	28±27 33 (0-67)	0,034*
İştah Kaybı	16±25 0 (0-67)	20±26 0 (0-67)	0,464
Kabızlık	14±24 0 (0-67)	10±17 0 (0-67)	0,662
İshal	13±21 0 (0-67)	2±8 0 (0-33)	0,004**
Finansal Sorunlar	19±27 0 (0-67)	19,7±25 0 (0-67)	0,785

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Mann Whitney U

Kadın hastalarda erkek hastalara göre belirti yükü, yorgunluk, ağrı ve uykusuzluk ölçek puanlarının daha yüksek olduğu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,015$; $p=0,040$; $p=0,034$); fiziksel fonksiyon ve ishal ölçek puan ortalamalarının ise erkek hastalara göre düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,004$). Tablo 13’de yer alan diğer ölçek puanları ile cinsiyet grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$) (Tablo 13, Şekil 4).



Şekil 4. Cinsiyet grupları ile belirti yükü, fiziksel fonksiyon, yorgunluk, ağrı, uykusuzluk ve ishal ölçek puanları arasındaki farklılıklar

Ölçek puanları ile yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Ölçek puanları ile yaş grupları arasındaki farklılıklar

	<59 yaş (n=28)	60-74 yaş (n=41)	75 yaş üstü (n=10)	P
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
CLL-17				
Belirti yükü	22±18 17 (0-61)	22±21 22 (0-89)	23±16 22 (0-44)	0,852
Fiziksel durum/yorgunluk	14±12 13 (0-67)	17±17 8 (0-67)	20±24 8 (0-67)	0,969
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	15±14 10 (0-52)	11±9 10 (0-52)	7±3 7 (5-52)	0,190
QLQ-30				
Fonksiyonel skalalar				
Genel Sağlık Durumu	64±19 67 (17-100)	67±20 67 (8-100)	60±21 63 (17-83)	0,529
Fiziksel Fonksiyon	78±15 80 (47-100)	71±22 73 (20-100)	68±19 73 (27-87)	0,335
Rol Fonksiyon	83±24 100 (33-100)	81±26 100 (0-100)	78±27 92 (33-100)	0,855
Emosyonel Fonksiyon	47±22 50 (0-67)	50±20 50 (0-67)	43±20 42 (17-67)	0,588
Bilişsel Fonksiyon	85±15 83 (50-100)	87±15 83 (33-100)	92±12 100 (67-100)	0,402
Sosyal Fonksiyon	90±18 100 (33-100)	87±19 100 (33-100)	85±28 100 (17-100)	0,750
Semptomatik skalalar				
Yorgunluk	31±18 33 (0-67)	30±23 33 (0-67)	36±22 33 (0-78)	0,784
Bulantı ve Kusma	10±22 0 (0-67)	11±21 0 (0-67)	15±28 0 (0-67)	0,826
Ağrı	43±15 33 (33-67)	38±12 33 (33-67)	37±11 33 (33-67)	0,263
Dispne	13±19 0 (0-67)	17±24 0 (0-100)	13±17 0 (0-33)	0,845
Uykusuzluk	20±28 0 (0-67)	24±28 0 (0-67)	20±28 0 (0-67)	0,762
İştah Kaybı	19±26 0 (0-67)	17±26 0 (0-67)	17±24 0 (0-67)	0,932
Kabızlık	9±20 0 (0-67)	13±21 0 (0-67)	17±24 0 (0-67)	0,514
İshal	8±20 0 (0-67)	7±15 0 (0-67)	7±14 0 (0-33)	0,977
Finansal Sorunlar	24±29 0 (0-67)	17±25 0 (0-67)	17±24 0 (0-67)	0,600

*p<0,05, Kruskal Wallis

Belirti yükü, genel sağlık durumu, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk ve ağrı ölçek puanları ile hastaların eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,026; p=0,005; p=0,002; p=0,011; p=0,013; p=0,011; p=0,021) (Tablo 15, Şekil 5).

Okuma yazma bilmeyenler ile ilkokul mezunu ve lise üstü mezuniyeti olanlar karşılaştırıldığında, okuma yazma bilmeyenlerin genel sağlık durumu, fiziksel fonksiyon ve rol fonksiyon puanlarının daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Sosyal fonksiyon puanlarının ise lise ve üzeri mezun olanlarda okuma yazma bilmeyen ve ilkokul&ortaokul mezunu olanlara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Yorgunluk puanlarının eğitim seviyesi arttıkça arttığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Ağrı puanlarının ilkokul&ortaokul mezunu olanlarda okuma yazma bilmeyen ve lise ve üzeri mezunu olanlara göre daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 15, Şekil 5).

QLQ-CLL17 anketindeki belirti yükü puanlarının okuma yazma bilmeyenlerde lise ve üniversite mezunu olanlara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 15, Şekil 5). Tablo 15’de yer alan diğer ölçek puanları ile eğitim grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

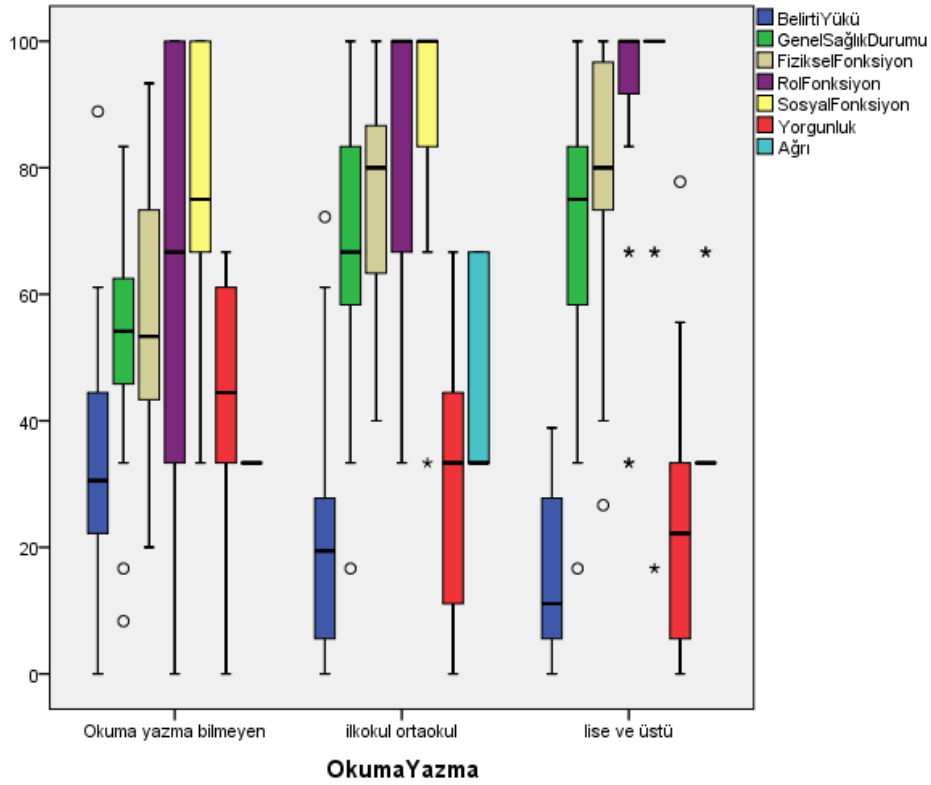
Tablo 15. Ölçek puanları ile eğitim grupları arasındaki farklılıklar

	Okuma yazma bilmeyen	İlkokul&ortaokul	Lise ve üstü	p
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
CLL-17				
Belirti yükü	33±22 31 (0-89) ^c	21±19 17 (0-72)	15±14 11 (0-89)	0,026*
Fiziksel durum/yorgunluk	25±19 25 (0-67)	14±14 8 (0-67)	14±18 8 (0-67)	0,051
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	16±14 12 (5-52)	12±10 9 (0-52)	9±6 10 (0-52)	0,189
QLQ-30				
Fonksiyonel Skalalar				
Genel Sağlık Durumu	33±22 31 (8-83) ^{a,c}	21±19 17 (17-100)	15±14 11 (8-100)	0,005**
Fiziksel Fonksiyon	25±19 25 (20-93) ^{a,c}	14±14 8 (10-100)	14±18 8 (20-100)	0,002**
Rol Fonksiyon	16±14 12 (0-100) ^{a,c}	12±10 10 (33-100)	9±6 10 (33-100)	0,011*
Emosyonel Fonksiyon	51±19 54 (0-67)	69±17 67 (0-67)	69±22 75 (17-67)	0,586
Bilişsel Fonksiyon	57±21 53 (33-100)	76±16 80 (50-100)	80±21 80 (67-100)	0,947
Sosyal Fonksiyon	64±32 67 (33-100)	85±20 100 (33-100) ^a	88±22 100 (17-100) ^c	0,013*
Semptomatik Skalalar				
Yorgunluk	46±22 50 (0-67)	47±21 50 (0-67) ^a	53±18 67 (0-78) ^c	0,011*

<i>*Tablo 15 devamı</i>				
Bulantı ve Kusma	87±19 92 (0-67)	87±15 83 (0-67)	88±11 83 (0-78)	0,168
Ağrı	33±0 33 (33-33)	43±15 33 (33-67) ^a	37±11 33 (33-67)	0,021*
Dispne	23±20 33 (0-67)	14±18 0 (0-67)	12±28 0 (0-100)	0,081
Uykusuzluk	25±26 33 (0-67)	24±28 0 (0-67)	16±28 0 (0-67)	0,361
İştah Kaybı	25±29 17 (0-67)	16±23 0 (0-67)	16±28 0 (0-67)	0,413
Kabızlık	8±15 0 (0-33)	14±22 0 (0-67)	11±22 0 (0-67)	0,555
İshal	0±0 0 (0-0)	10±20 0 (0-67)	7±14 0 (0-33)	0,116
Finansal Sorunlar	23±26 17 (0-67)	21±27 0 (0-67)	12±23 0 (0-67)	0,341

*p<0,05, **p<0,01, Kruskal Wallis, Post Hoc Bonferroni

a: okuma yazma bilmeyen-ilkokul&ortaokul mezunu, b: okuma yazma bilmeyen-lise ve üstü mezunu, c: ilkokul&ortaokul-lise ve üstü mezunu



Şekil 5. Eğitim düzeyi grupları ile belirti yükü, genel sağlık durumu, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk ve ağrı ölçek puanları arasındaki farklılıklar

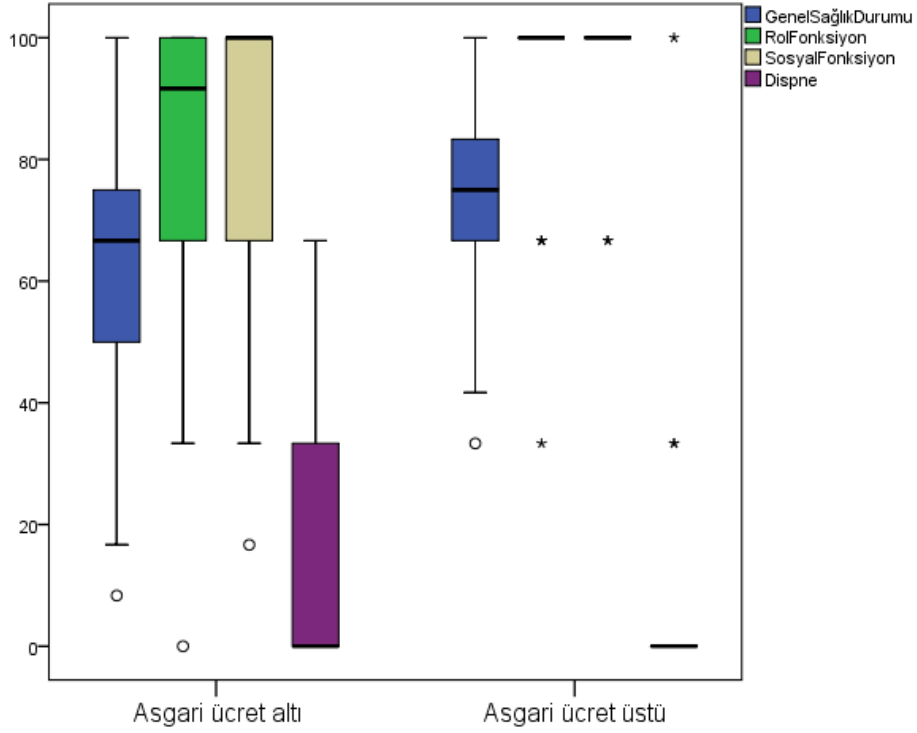
Asgari ücretin üstü gelire sahip olan hastaların asgari ücretin altında gelire sahip olan hastalara göre genel sağlık durumu, rol fonksiyon ve sosyal fonksiyon ölçek puanlarının daha yüksek (sırasıyla p=0,010; p=0,036; p=0,016); dispne ölçek puanlarının ise asgari ücretin üstünde gelire sahip olanlarda daha düşük olması

istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,027$). Tablo 16’da yer alan diğer ölçek puanları ile gelir düzeyi grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$) (Tablo 16, Şekil 6).

Tablo 16. Ölçek puanları ile gelir düzeyi grupları arasındaki farklılıklar

	Asgari ücretin altı (n=60)	Asgari ücretin üstü (n=19)	p
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
CLL-17			
Belirti yükü	24±19 22 (0-89)	18±19 11 (0-72)	0,166
Fiziksel durum/yorgunluk	18±17 17 (0-67)	10±11 8 (0-67)	0,063
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	12±9 10 (0-52)	12±14 10 (0-52)	0,337
QLQ-30			
Fonksiyonel Skalalar			
Genel Sağlık Durumu	62±20 67 (8-100)	75±18 75 (33-100)	0,010*
Fiziksel Fonksiyon	71±20 73 (20-100)	80±17 87 (40-100)	0,058
Rol Fonksiyon	79±26 92 (0-100)	91±19 100 (33-100)	0,036*
Emosyonel Fonksiyon	48±21 50 (0-67)	48±21 50 (0-67)	0,990
Bilişsel Fonksiyon	87±16 83 (33-100)	89±11 83 (67-100)	0,906
Sosyal Fonksiyon	85±21 100 (17-100)	97±11 100 (67-100)	0,016*
Semptomatik Skalalar			
Yorgunluk	33±21 33 (0-78)	23±18 22 (0-56)	0,065
Bulantı ve Kusma	8±19 0 (0-67)	18±30 0 (0-67)	0,303
Ağrı	41±14 33 (33-67)	37±11 33 (33-67)	0,284
Dispne	17±20 0 (0-67)	9±25 0 (0-100)	0,027*
Uykusuzluk	24±28 0 (0-67)	16±26 0 (0-67)	0,215
İştah Kaybı	20±26 0 (0-67)	11±22 0 (0-67)	0,125
Kabızlık	13±21 0 (0-67)	11±19 0 (0-67)	0,724
İshal	7±17 0 (0-67)	9±15 0 (0-33)	0,324
Finansal Sorunlar	22±27 0 (0-67)	12±23 0 (0-67)	0,153

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Mann Whitney U



Şekil 6. Gelir düzeyi grupları ile genel sağlık durumu, rol fonksiyon, sosyal fonksiyon ve dispne ölçek puanları arasındaki farklılıklar

EORTC QLQ-C30 ve QLQ-CLL17 anketlerinin ölçek puanları ile aktif çalışan ve çalışmayan grup arasında Mann Whitney U yöntemi ile yapılan analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Anketlerin sonuçlarına göre komorbiditesi olan hastalarla olmayan hastalar arasındaki farklılığa bakıldı. Komorbite olan hastalarda uykusuzluk ölçek puanlarının, komorbite olmayan hastalara göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,023$). Diğer ölçek puanları ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Hastalar “izle ve bekle” ile takip edilip hiç tedavi almamış, aktif tedavi alan ve geçişte tedavi alıp şuanda remisyon takip edilenler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılan ölçek puanları ile üç tedavi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17). Hiç tedavi almayan grup ile aktif tedavi alan grup kendi arasında analiz edildiğinde hiç tedavisiz grupta yer alanlarda, aktif tedavi gruplarına göre dispne ölçek puanlarının daha yüksek olduğu tespit edildi

(p=0,049). Diğer ölçek puanları ile tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (p>0,05).

Tablo 17. Ölçek puanları ile tedavi grupları arasındaki farklılıklar

	Hiç Tedavisiz (n=31)	Aktif Tedavi (n=28)	Tedavi almış remisyonda (n=20)	p
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
CLL-17				
Belirti yükü	26±20 22 (0-89)	21±16 19 (0-72)	24±20 22 (0-61)	0,6
Fiziksel durum/yorgunluk	20±20 17 (0-67)	16±16 17 (0-67)	26±24 17 (0-67)	0,4
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	17±14 14 (5-52)	19±18 10 (0-52)	15±18 10 (0-52)	0,3
QLQ-30				
Fonksiyonel Skalalar				
Genel Sağlık Durumu	62±22 67 (8-100)	68±17 67 (33-92)	67±20 67 (17-100)	0,5
Fiziksel Fonksiyon	70±21 73 (20-100)	77±17 80 (27-100)	72±21 77 (27-100)	0,5
Rol Fonksiyon	81±27 100 (0-100)	82±24 100 (33-100)	83±24 100 (33-100)	0,9
Emosyonel Fonksiyon	46±20 50 (0-67)	52±21 67 (0-67)	44±22 42 (0-67)	0,2
Bilişsel Fonksiyon	87±16 83 (33-100)	88±14 83 (50-100)	87±14 83 (50-100)	0,9
Sosyal Fonksiyon	84±22 100 (33-100)	90±15 100 (50-100)	90±21 100 (17-100)	0,5
Semptomsal Skalalar				
Yorgunluk	31±21 33 (0-67)	29±20 33 (0-56)	35±22 33 (0-78)	0,6
Bulantı ve Kusma	10±21 0 (0-67)	11±22 0 (0-67)	12±24 0 (0-67)	0,8
Ağrı	42±15 33 (33-67)	38±12 33 (33-67)	38±12 33 (33-67)	0,4
Dispne	20±22 33 (0-67)	10±15 0 (0-33)	15±25 0 (0-100)	0,1
Uykusuzluk	26±31 0 (0-67)	18±25 0 (0-67)	23±27 17 (0-67)	0,6
İştah Kaybı	16±26 0 (0-67)	23±27 0 (0-67)	13±23 0 (0-67)	0,4
Kabızlık	15±23 0 (0-67)	7±17 0 (0-67)	15±23 0 (0-67)	0,2
İshal	6±16 0 (0-67)	11±20 0 (0-67)	33±10 0 (0-33)	0,3
Finansal Sorunlar	15±23 0 (0-67)	21±28 0 (0-67)	23±27 17 (0-67)	0,4

*p<0,05, **p<0,01, Kruskal Wallis

Venetoklaks kullanan hastaların ibrutinib kullanan hastalara göre iştah kaybı ölçek puan ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,031$). Tablo 18’de yer alan diğer ölçek puanları ile ibrutinib ve venetoklaks ilaç grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Ölçek puanları ile ibrutinib ve venetoklaks grupları arasındaki farklılıklar

	İbrutinib (n=12)	Venetoklaks (n=10)	p
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
CLL-17			
Belirti yükü	24±20 22 (0-72)	18±14 17 (6-44)	0,71
Fiziksel durum/yorgunluk	19±14 21 (0-50)	13±11 13 (0-67)	0,23
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	14±15 10 (5-52)	9±7 10 (0-52)	0,73
QLQ-30			
Fonksiyonel Skalalar			
Genel Sağlık Durumu	67±19 67 (42-92)	68±16 71 (33-83)	0,84
Fiziksel Fonksiyon	72±22 77 (27-100)	83±12 83 (53-100)	0,25
Rol Fonksiyon	79±26 92 (33-100)	83±22 92 (33-100)	0,77
Emosyonel Fonksiyon	51±23 67 (0-67)	57±18 67 (17-67)	0,56
Bilişsel Fonksiyon	82±15 83 (50-100)	92±12 100 (67-100)	0,10
Sosyal Fonksiyon	93±15 100 (50-100)	87±15 92 (67-100)	0,23
Semptomsal Skalalar			
Yorgunluk	32±20 33 (0-56)	21±15 22 (0-44)	0,14
Bulantı ve Kusma	6±11 0 (0-33)	18±28 0 (0-67)	0,31
Ağrı	33±0 33 (33-33)	40±14 33 (33-67)	0,11
Dispne	11±16 0 (0-33)	10±16 0 (0-33)	0,87
Uykusuzluk	19±26 0 (0-67)	10±16 0 (0-33)	0,43
İştah Kaybı	11±22 0 (0-67)	37±29 33 (0-67)	0,03*
Kabızlık	3±10 0 (0-33)	10±23 0 (0-67)	0,40
İshal	6±13 0 (0-33)	17±28 0 (0-67)	0,36
Finansal Sorunlar	25±25 33 (0-67)	20±32 0 (0-67)	0,48

* $p<0,05$, Mann Whitney U

Tedavisiz takip edilmekte olan olgular Rai evrelemesine göre gruplandırıldığında düşük (n=3) ve yüksek (n=2) evreye sahip olan hasta sayısı az olduğundan karşılaştırmalı analiz yapılamadı (Tablo 19).

Tablo 19. Hiç tedavisiz grupta ölçek puanları ile Rai grupları arasındaki farklılıklar (n=31)

	Rai Düşük (n=3)	Rai Orta (n=26)	Rai Yüksek (n=2)
	Ort±Ss Med	Ort±Ss Med	Ort±Ss Med
CLL-17			
Belirti yükü	6±0 6 (6-6)	26±20 25 (0-89)	47±4 47 (44-50)
Fiziksel durum/yorgunluk	6±10 0 (0-17)	22±21 13 (0-67)	21±6 21 (17-25)
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	13±3 14 (10-14)	19±15 12 (5-52)	10±7 10 (5-14)
QLQ-30			
Fonksiyonel skalalar			
Genel Sağlık Durumu	55±35 67 (17-83)	64±19 67 (17-100)	46±53 46 (8-83)
Fiziksel Fonksiyon	78±27 93 (47-93)	72±19 73 (33-100)	37±24 37 (20-53)
Rol Fonksiyon	78±39 100 (33-100)	85±22 100 (33-100)	33±47 33 (0-67)
Emosyonel Fonksiyon	56±19 67 (33-67)	47±18 50 (17-67)	17±24 17 (0-33)
Bilişsel Fonksiyon	78±10 83 (67-83)	87±17 83 (33-100)	100±0,0 100 (100-100)
Sosyal Fonksiyon	78±39 100 (33-100)	87±19 100 (33-100)	67±47 67 (33-100)
Semptomsal skalalar			
Yorgunluk	19±32 0 (0-56)	30±19 33 (0-67)	61±8 61 (56-67)
Bulantı ve Kusma	0±0 0 (0-0)	12±23 0 (0-67)	0±0 0 (0-0)
Ağrı	33±0 33 (33-33)	42±15 33 (33-67)	50±24 50 (33-67)
Dispne	11±19 0 (0-33)	22±23 26 (0-67)	17±24 17 (0-33)
Uykusuzluk	22±39 0 (0-67)	24±31 0 (0-67)	50±24 50 (33-67)
İştah Kaybı	22±39 0 (0-67)	15±25 0 (0-67)	17±24 17 (0-33)
Kabızlık	11±19 0 (0-33)	17±24 0 (0-67)	0±0 0 (0-0)
İshal	11±19 0 (0-33)	6±16 0 (0-67)	0±0 0 (0-0)
Finansal Sorunlar	22±39 0 (0-67)	15±24 0 (0-67)	0±0 0 (0-0)

Tedavisiz takip edilmekte olan olgular Binet evrelemesine göre gruplandırıldığında, evre C grubunda 1 hasta olduğu görüldü. Evre A ve B grupları arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Hiç tedavisiz grupta ölçek puanları ile Binet grupları arasındaki farklılıklar (n=31)

	Binet A	Binet B	Binet C
	(n=16)	(n=14)	(n=1)
	Ort±Ss Med	Ort±Ss Med	Ort±Ss Med
CLL-17			
Belirti yükü	26±23 28 (0-89)	23±16 19 (0-61)	50±0 50 (50-50)
Fiziksel durum/yorgunluk	25±24 21 (0-67)	15±14 8 (0-42)	25±0 25 (25-25)
Sağlık ve işlevsellik hakkında endişeler/korkular	18±14 14 (5-52)	17±16 10 (5-52)	14,3±0 14 (14-14)
QLQ-30			
Fonksiyonel skalalar			
Genel Sağlık Durumu	59±20 67 (17-83)	68±21 63 (33-100)	8±0 8 (8-8)
Fiziksel Fonksiyon	69±22 70 (33-100)	74±16 77 (47-100)	20±0 20 (20-20)
Rol Fonksiyon	81±27 100 (33-100)	87±18 100 (50-100)	0±0 0 (0-0)
Emosyonel Fonksiyon	49±20 58 (17-67)	44±20 50 (0-67)	33±0 33 (33-33)
Bilişsel Fonksiyon	79±18 83 (33-100)	94±11 100 (67-100)	100±0 100 (100-100)
Sosyal Fonksiyon	83±24 100 (33-100)	89±16 100 (67-100)	33±0 33 (33-33)
Semptomsal skalalar			
Yorgunluk	29±20 33 (0-67)	29±21 33 (0-67)	67±0 67 (67-67)
Bulantı ve Kusma	9±20 0 (0-67)	11±24 0 (0-67)	0±0 0 (0-0)
Ağrı	42±15 33 (33-67)	43±16 33 (33-67)	33±0 33 (33-33)
Dispne	23±24 33 (0-67)	17±22 0 (0-67)	33±0 33 (33-33)
Uykusuzluk	25±31 0 (0-67)	24±31 0 (0-67)	67±0 67 (67-67)
İştah Kaybı	21±30 0 (0-67)	10±20 0 (0-67)	33±0 33 (33-33)
Kabızlık	17±21 0 (0-67)	14±25 0 (0-67)	0±0 0 (0-0)
İshal	6±18 0 (0-67)	7±14 0 (0-33)	0±0 0 (0-0)
Finansal Sorunlar	19±30 0 (0-67)	12±17 0 (0-33)	0±0 0 (0-0)

*p<0,05, Mann Whitney U

Hastaların sağlık ilişkili yaşam kaliteleri ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirirken anket alt ölçeklerinden 29 ve 30. soruyu içeren genel sağlık durumu kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların(n=79) genel sağlık durumu ile laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$). QLQ-CLL17 anketinin alt ölçekleri olan belirti yükü, fiziksel durum/yorgunluk ve sağlık ve işlevsellik konusunda endişeler/korkular puanları ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı($p>0,05$).

“İzle ve bekle” ile takip edilen ve hiç tedavi almayan grupta olan hastaların genel sağlık durumu ölçek puanları ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Tedavisiz grupta olan hastalarda genel sağlık durumu ölçek puanı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki (n=31)

	Genel Sağlık Durumu	
	r	p
WBC	-0,096	0,615
Nötrofil	0,139	0,464
Monosit	0,118	0,536
Lenfosit	-0,154	0,416
Hemoglobin	-0,046	0,811
MCV	-0,104	0,583
Platelet	-0,100	0,600
nRBC	-0,304	0,109
RDW	-0,060	0,753
MPV	0,028	0,883
LDH	0,123	0,518
Albümin	0,061	0,747
B2 mikroglobülin	-0,164	0,726

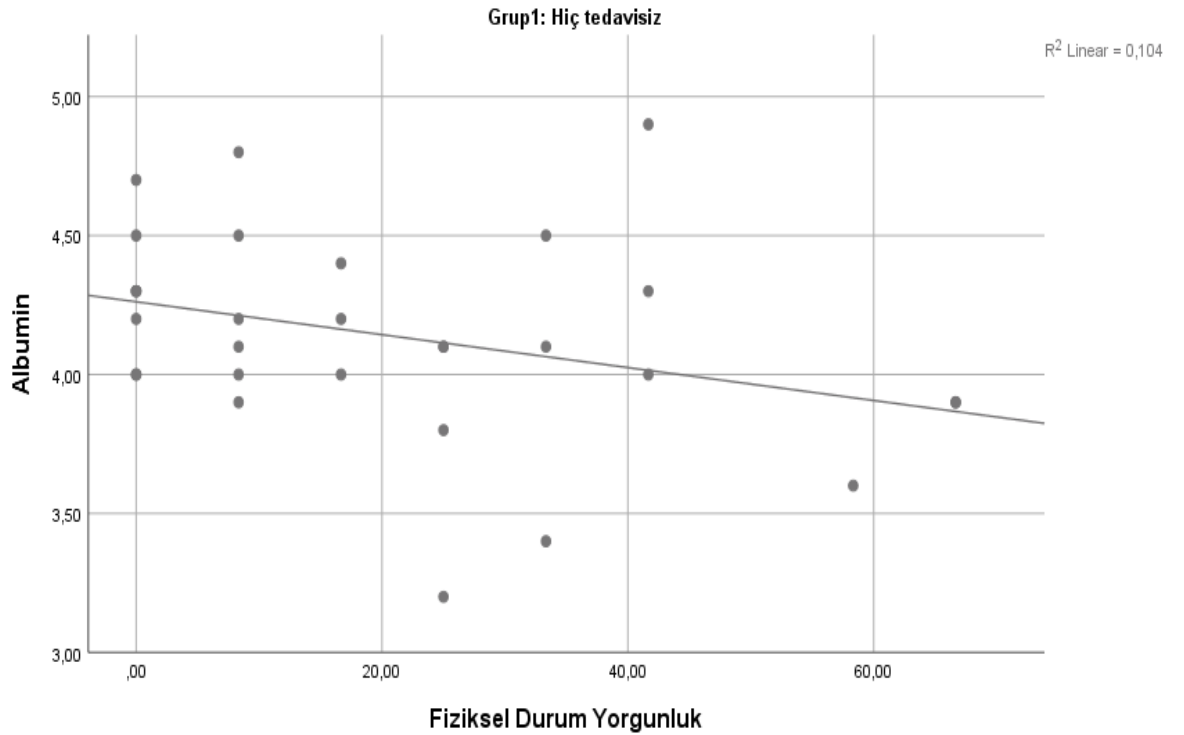
* $p<0,05$, Spearman's rho korelasyon

“İzle ve bekle” ile takip edilen ve hiç tedavi almayan grupta olan hastaların fiziksel durum/yorgunluk ölçek puanları ile albümin değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı($p<0,05$) (Şekil 7). Tablo 24’de yer alan diğer belirti yükü, fiziksel durum/yorgunluk ve sağlık ve işlevsellik konusunda endişeler/korkular ölçek puanları ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Tedavisiz grupta olan hastaların belirti yükü, fiziksel durum yorgunluk, sağlık ve işlevsellik konusunda endişeler korkular ölçek puanı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki (n=31)

	Belirti Yükü		Fiziksel Durum/Yorgunluk		Sağlık ve İşlevsellik Konusunda Endişeler/ Korkular	
	r	p	r	p	r	p
WBC	-0,010	0,959	-0,049	0,797	-0,288	0,122
Nötrofil	0,121	0,524	0,085	0,657	-0,146	0,442
Monosit	-0,020	0,918	0,054	0,775	-0,227	0,227
Lenfosit	-0,007	0,969	-0,033	0,862	-0,277	0,139
Hemogloblin	-0,267	0,153	-0,276	0,139	0,034	0,858
MCV	-0,143	0,451	0,121	0,524	-0,085	0,654
Platelet	0,210	0,265	0,267	0,155	-0,114	0,547
nRBC	0,184	0,341	-0,003	0,990	0,190	0,325
RDW	0,213	0,259	0,215	0,254	-0,223	0,237
MPV	-0,024	0,901	-0,242	0,198	0,268	0,153
LDH	-0,109	0,565	0,033	0,863	-0,317	0,088
Albümin	-0,345	0,062	-0,365*	0,047*	0,002	0,992
B2 mikroglobülin	-0,611	0,145	-0,433	0,331	-0,318	0,487

*p<0,05, Spearman's rho korelasyon



Şekil 7. Fiziksel durum/yorgunluk ölçek puanı ile albümin değeri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemi kronik B hücrelerinin malign bir hastalığı olup, Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi türüdür. Bugün için, kür şansı yoktur ve yavaş seyirli kronik bir hastalık olması nedeni ile tedavi için belirlenmiş kriterler ortaya çıkana kadar “izle ve bekle” yöntemi ile tedavisiz takip edilebilir. Kronik lenfositik lösemili olgularda tedaviye hastalık progresyonuna dair kanıt olduğunda başlanmaktadır, ancak tek belirgin anormalliğin lenfositoz olduğu erken evrelerde bile hastaların yaşam kalitesinde (QoL) bozulma gözlemlenebilir. Literatürde, KLL hastalarında sağlık ilişkili yaşam kalitesinin sağlıklı popülasyona göre daha düşük olduğu gösterilmiştir¹¹⁶. Öte yandan “izle ve bekle” yönteminin en uygun tedavi olduğunu söylemek bile birçok hasta üzerinde üzücü etki oluşturabilir¹¹¹. Her ne kadar KLL'nin QoL'yi olumsuz etkileme potansiyeli iyi bilinse de literatürde buna dair çok az kanıt bulunmaktadır. Bu olgularda QoL'nin değerlendirildiği çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmada KLL tanısı olan hastalarda demografik özelliklerin, hastalık evresinin, tedavi durumunun ve laboratuvar değerlerinin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırmamızda QoL'yi değerlendirmek için standart araçlar kullanılarak KLL hastalarının yaşam kalitesini değerlendiren Türkçe versiyonu valide edilmiş, uluslararası anketlerin sonuçları rapor edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kadınlarda erkeklere göre EORTC QLQ-C30 anketindeki yorgunluk, ağrı ve uykusuzluk semptomları daha fazla iken semptomal skalalardan ishalin erkek hastalarda kadınlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Fiziksel fonksiyon ile cinsiyet arasında kolerasyona bakıldığında ise erkeklerin fiziksel fonksiyonunun kadınlara göre daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. EORTC QLQ-CLL17 anketi ile yapılan değerlendirmede ise kadınlarda erkeklere göre belirti yükü daha fazla görülmektedir.

Bulgularımızın aksine Youron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın ve erkek cinsiyeti ile anket sonuçlarının alt ölçeklerinin arasında anlamlı fark görülmemiştir¹¹². Öte yandan Holzner ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada EORTC QLQ-C30 anketinin işlevsel alt ölçeklerinin her birinde kadınlarda erkeklere göre daha düşük bir QoL bildirilmiştir¹¹³. Konuyla ilgili literatürlerde kadın KLL hastalarının erkek KLL

hastalarından daha düşük yaşam kalitesine sahip olmalarına rağmen, erkek hastaların sorunlarını kadınlara göre daha az kabul etmeye meyilli olduklarına dair bazı kanıtlar da mevcuttur¹¹⁴.

Çalışmamızda hastaların yaşları 59 yaşından küçük, 60 ile 74 yaş arası ve 75 yaş üstü olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Analizler sonucunda yaş ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bunun sebebi hastaların 60 ile 74 yaş arasındaki grupta yoğunlaşmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, bazı çalışmalarda bu durum çalışmamız ile benzer değildir. Nitekim literatürde gençlerde yaşlılara göre yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Youron ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınlanan bir anket çalışmasında ise, yaşlı hastaların genç hastalara göre daha yüksek oranda yorgunluğa sahip olduğu görülmüş, ancak bu durum klinik olarak anlamlı değerlendirilmemiştir¹¹².

Hastalar eğitim durumlarına göre okuma yazma bilmeyen, ilkokul veya ortaokul mezunu, lise veya üniversite mezunu olmak üzere üç gruba ayrılmış ve analiz sonuçlarına göre EORTC QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden genel sağlık durumunun eğitim seviyesi arttıkça düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda hastalar genel sağlık durumlarını kendileri puanlamıştır. Eğitim seviyesi düşük olan hastaların hastalıklarına karşı olan farkındalıkları daha az olabilir. Bu durum okur yazar olmayan hastalar tarafından genel sağlık durumlarının daha iyi değerlendirilmesine ve bu sonuca ulaşmamıza neden olmuş olabilir. Fonksiyonel skalalardan fiziksel fonksiyon ve rol fonksiyonun eğitim seviyesi arttıkça azaldığı görülmüştür. Sosyal fonksiyonun ise eğitim seviyesi arttıkça iyileştiği analiz edilmiştir. Eğitim seviyesi daha yüksek olan hastalar tanı aldıktan sonra iş hayatlarındaki kısıtlama ve değişimlerden daha fazla etkilenmiş ve bu durum rol fonksiyonu üzerinde diğer hastalara göre olumsuz etkilere yol açmış olabilir.

Semptom skalalarından yorgunluğun eğitim seviyesi arttıkça arttığı analiz edilirken ağrının ise, ilkokul ve ortaokul mezunu olan hastalarda diğer gruplara göre daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Sağlıklı kontroller ve KLL hastaları arasında yapılan çalışmalarda iki grup arasındaki en büyük fark yorgunluk olarak görülmektedir. Yorgunluğun azalmasının hastalığın tüm aşamalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği iyi bilinmektedir¹¹⁵. Yorgunluğun tedavisi sadece somatik konulara değil aynı zamanda hastalığın psikolojik ve psikososyal yönlerine odaklanan çok yönlü bir kavramı takip

etmelidir¹¹⁶. EORTC QLQ CLL-17 anketinin alt başlıklarından sadece belirti yükü ile eğitim durumu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Eğitim seviyesi arttıkça belirti yükünün azaldığı görülmüştür. Her iki anketin diğer alt ölçekleri ile eğitim durumu arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Literatür tarandığında KLL hastalarında eğitim durumu ile sağlık ilişkisi yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir makale görülmemiştir.

Çalışmamızda hastaların gelir düzeyi asgari ücretin altı ve asgari ücretin üstü olmak üzere ikiye ayrılacak şekilde gruplanmıştır. Çalışmaya dahil olan 10 hasta aktif olarak çalışırken geriye kalan 69 hasta aktif olarak çalışmamaktadır. Yapılan analizler sonucunda genel sağlık durumunun, rol fonksiyonun ve sosyal fonksiyonun asgari ücretin üzerinde geliri olan hastalarda daha iyi olduğu görülmüştür. Semptomal skalalardan ise dispnenin asgari ücretin altında gelir düzeyine sahip hastalarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Diğer alt ölçeklerde ise gelir düzeyine göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu durum KLL ile takipli hastaların sosyoekonomik düzeyinin tedavi ve bakım sürecini iyileştirdiğini ve yaşam kalitelerini olumlu etkilediğini düşündürmektedir. Bu durum, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan hastaların hastalıkla ilgili yaşamış oldukları süreçleri daha az hasarlı ve daha az etkilenir bir şekilde geçirdikleri şeklinde yorumlanabilir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan hastaların ise özellikle yaşam kalitesini iyileştirir gereksinimlerden yoksunlukları, bu kişilerin hastalıkla ilgili olarak gelecek kaygılarının artmasına ve hastalık süreçlerini nispeten daha olumsuz geçirmelerine yol açtığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda aylık gelir düzeyi ile anket alt ölçeklerinden biri olan finansal sorunlar arasında yapılan analiz sonucunda askeri ücretin altı ve üzerinde geliri olan hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Youron ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmada düşük gelir düzeyine sahip hastaların orta ve yüksek gelir düzeyine sahip olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek finansal zorluklara sahip olduğu bulundu. Yapılan bu çalışmada hastaların çoğunluğu beyaz yakalı işlerde çalışmaktadır ve orta gelir düzeyine sahiptir. Çalışmamız ile Youron ve arkadaşlarının yaptığı çalışma arasındaki farklılığın sebebi ülkemizde çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunun çoğunluğunun emekli maaşına sahip olması ve askeri ücretin altında gelir düzeyine sahip olmalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan uygulanan tedavilerde

hastalara ek ücret çıkmaması anket sorusunu finansal zorluk yaşamadıkları olarak yorumlamalarına neden olmuş olabilir. Finansal zorluk çeken hastalar fon ayarlama konusunda tıbbi sosyal hizmet uzmanlarına yönlendirilerek bu sorunlar azaltılmaya veya ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır.

Çalışmamıza komorbiditesi olan 62 hasta, olmayan 17 hasta dahil edilmiştir. Bu iki grup ile anketlerin alt ölçekleri analiz edildiğinde uykusuzluk şikayetinin komorbiditesi olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Diğer alt ölçekler ile iki grup arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Literatüre bakıldığında yapılan birçok çalışmada komorbiditesi olan hastaların dışlandığı görülmüştür. Ancak KLL'nin ileri yaş hastalığı olması ve komorbiditelerin eşlik etme riskinin yaşa bağlı yüksek olması nedeniyle bu hastalar çalışmadan dışlanamamıştır. Komorbiditesi olan hastaların da dahil edildiği Holtzer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VAS ve EQ-5D5 anket puanları ile komorbiditelerinin varlığı/yokluğu arasında önemli ölçüde farklılık gösterilmiştir¹¹⁷.

Çalışmamızdaki hastalar tedavi durumuna göre üç gruba ayrılmıştır. Hiç tedavi almayan “izle ve bekle” ile takip edilen 31 hasta, aktif tedavi alan 28 hasta ve geçmişte tedavi almış şu anda remisyonda takip edilen 20 hasta mevcuttu. Bu üç grup arasında yapılan analizde tedavi durumu ile yaşam kalitesi arasında anlamlı fark görülmemiştir. İkili kombinasyonlar şeklinde yapılan karşılaştırmalarda aktif tedavi alan grup ile hiç tedavi almayan grup arasında sadece dispne açısından farklılık olduğu görülmüştür. Hiç tedavisiz takip edilen hastaların aktif tedavi alan hastalara göre daha fazla nefes darlığı yaşadığı görülmüştür.

Trevino ve arkadaşları tarafından yapılan longitudinal bir çalışmada aktif tedavi gören hastalar ile aktif tedavi görmeyen hastalar kıyaslandığında 12 aylık süre boyunca aktif tedavi gören hastaların sosyal refahında artış bildirilirken gözetim altındaki hastalarda QoL'nin zaman içerisinde azaldığı bildirmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, kanserin aktif tedavi alan hastalar üzerindeki etkisi sevdikleri için daha görünür olabilir ve bu da hastanın daha fazla destek görmesine, yüksek sosyal refah ve yaşam kalitesi ile sonuçlanabileceği yorumunu yapmışlardır. “İzle ve bekle” stratejisi ile takip edilen hastaların ise kanserin sevdikleri için daha az görünür olmasından kaynaklı daha az destek görmelerine ve daha düşük yaşam kalitesi ile sonuçlanmasına neden olmuş olabilir¹¹⁸. Araştırmalar, hasta ve yakınlarının bir ikili olarak hematolojik malignitelerle başa

çıkıldığını ve her ikilinin başa çıkma tarzının hasta ve diğer üyeler için etkileri olduğunu göstermektedir¹¹⁹.

Holtzer ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi EORTC QLQ-C30 anketi kullanılmıştır. Aktif tedavi alan hastalar ile “izle ve bekle” ile takip edilen hastaların anket sonuçları karşılaştırıldığında aktif tedavi alan hastaların hiç tedavi almayanlara göre birçok alt ölçekte daha kötü durumda olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışma 2015 yılında yapılmış ve araştırmaya hedefe yönelik yeni ajanlar değil sitotoksik kemoterapi alan olgular dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise aktif tedavi alan hastalar ile aktif tedavi almayan hastaların arasında anket sonuçlarında bir farklılık görülmemiştir. Bu durum günümüzde kullanılan güncel tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemediğinin bir sonucu olabilir. Yeni nesil hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilen hastaların tedaviye bağlı sağlık ilişkili yaşam kalitelerinde bozulma olmadığı sonucuna varılabilir.

Çalışmamızın güçlü yanı kullandığımız verilerimizin gerçek yaşam verisi olmasıyken zayıf yönü ise kesitsel bir çalışma olmasıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ibrutinib kullanan hastaların kemoimmünoterapi kullanan hastalara kıyasla sağlık ve işlevsellik konusunda daha az endişe duyduğunu göstermiştir¹¹². Yeni nesil ilaçların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların artması literatüre katkı sağlayacaktır.

Konuyla ilgili longitudinal bir çalışmada KLL’li hastaların 12 ay boyunca yaşam kalitesindeki değişimler incelenmiştir¹¹⁸. Buna göre “izle ve bekle” ile takip edilen hastaların aktif tedavi gören hastalara göre toplam, sosyal ve fonksiyonel yaşam kalitelerinde düşüşler yaşandığı görülmüştür. Bu bulgular “izle ve bekle” ile takibin bir amacının yaşam kalitesi üzerindeki toksisite, randevular gibi etkilerini en aza indirmek olmasına rağmen tedavisiz takibin hasta yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir. Buna karşılık bizim çalışmamızda aktif tedavi alanlarla hiç tedavi almamış hastalar arasında sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre sağlık ilişkili yaşam kalitesi ‘izle ve gör’ ile tedavisiz takip edilen olgularda tedavi endikasyonlarını değiştirmemektedir. Ancak çalışmamızın vaka sayısının az olması, bu nedenle alt grup analizlerine dahil edilen hasta sayısının kısıtlı olması ve kesitsel bir çalışma olması nedeniyle bu sonucu doğrulamak

için başka araştırmalara ihtiyaç vardır. “İzle ve bekle” yöntemi ile tedavisiz takip edilen hastaların hematolojik malignitesi olmasına rağmen hekimi tarafından tedavi başlanmaması bu hastaların üzerinde endişelere neden olabilir. Bu endişeleri hafifletmek için her poliklinik kontrolünde hastalıkları, tedavi edilmeme nedenleri ve ne zaman tedavi edilecekleri hakkında danışmanlık yapılması hastaların üzerindeki psikolojik baskının azalmasında büyük bir öneme sahiptir.

Çalışmamıza dahil edilen 79 hastadan 28 tanesi aktif tedavi alıyordu. Bunların 12 tanesi tek ajan ibrutinib, 10 tanesi ise tek ajan venetoklaks kullanıyordu. Tedavi türüne göre yaşam kalitesi arasındaki farkı araştırmak için bu iki ajan arasında analiz yapıldığında sağlık ilişkili yaşam kalitesi alt ölçeklerinden sadece iştah kaybında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Venetoklaks alanların ibrutinib kullananlara göre daha fazla iştah kaybı yaşadığı sonucuna varıldı. İbrutinib başlanan hastalar ömür boyu bu tedaviye devam etmeleri nedeniyle tedavi almamış hastalar ile tek ajan ibrutinib tedavisi alanlar kıyaslanmış ve tek ajan ibrutinib kullanan hastalar ile hiç tedavi almamış hastalar sağlık ilişkili yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu durum tek ajan ibrutinib kullanımının yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmadığı olarak yorumlanabilir. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde, tedavisiz takip edilmekte olan hastalar ile venetoklaks ve ibrutinib gibi oral kullanılan yeni ajanlar ile tedavi edilen hastaların yaşam kalitelerinin kıyaslandığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu açıdan konuyla ilgili literatüre yeni katkılar sağlamaktadır, ancak bulgularımızın daha geniş ölçekli araştırmalarla desteklenmesi gereklidir.

Tedavisiz takip edilmekte olan olgular Binet evreleme sistemine göre gruplandırıldığında, karşılaştırmalı analizler için evre C grubunda yeterli hastaya ulaşılamamıştır. Evre A ve B hastalığı olan olgular kıyaslandığında ise, anket sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Shanafelt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fiziksel fonksiyon, emosyonel fonksiyon ve genel sağlık durumu daha ileri evre hastalığı olan bireyler arasında daha düşüktü¹¹¹. Bu durum beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda evre ile bu alt ölçekler arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Bunun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliği ve gruplar arasındaki hasta sayısının dengesiz dağılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Ek olarak çalışmamızda genel sağlık durumu ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Laboratuvar testleri olarak tam kan, LDH, albümin ve B2-mikroglobülin değerlerine bakılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 79 hastanın genel sağlık durumu ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. EORTC QLQ-CLL17 anketinin belirti yükü, fiziksel durum/yorgunluk, sağlık ve işlevsellik konusunda endişeler/korkular alt ölçekleri ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Hiç tedavi almayan 31 hastanın genel sağlık durumu ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Yine hiç tedavi almayan 31 hastanın EORTC QLQ-CLL17 alt ölçekleri ile laboratuvar sonuçlarının analizinde anlamlı olarak sadece albimün ve fiziksel durum/yorgunluk arasında negatif yönlü orta düzey bir ilişki bulunmuştur. Diğer ölçekler ve laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Literatür tarandığında KLL hastalarında laboratuvar değerleri ile yaşam kalitesi arasındaki korelasyonu araştıran bir literatüre rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönü ile özgün olup, KLL'li olgularda QoL ile laboratuvar testleri arasındaki ilişkin incelendiği ilk araştırmadır.

Öte yandan, çalışmamızın en önemli kısıtlılığı daha önce de belirtildiği gibi vaka sayısının azlığıdır. Diğer bir kısıtlılığımız ise çalışmamızın longitudinal bir çalışma olmayıp kesitsel bir araştırma olmasıdır. Bu durum takip sırasında hastaların yaşam kalitesindeki değişiklikleri öngörmemizi sınırlandırmıştır.

İleri yaş hastalığı olması nedeniyle KLL'ye komorbiditelerin eşlik etmesi kaçınılmazdır. Bu durum hasta popülasyonumuzun çoğunluğunda ek kronik hastalık görülmesi nedeniyle komorbiditesi olan hastalarımızı dışlamamıza engel olmuştur. Beklenildiği üzere KLL haricindeki bu komorbiditelerin sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisi kaçınılmazdır. Yapılan anket sonuçlarında bu komorbiditelerin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri de görülmüş olabilir. Böylelikle anket sonuçlarına KLL yanında diğer hastalıkların etkileri de yansımış olabilir. Bir diğer kısıtlılığımız ise çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Hastalık yaşı birbirinden farklı olan KLL hastalarının aynı kesitsel çalışma üzerinde toplanması, bu hastaların hastalığa alışma

ve farkındalık sürecinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini gözardı etmiş ve çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, KLL'li hastalarda yaşam kalitesi cinsiyet, eğitim durumu, gelir düzeyi ve eşlik eden komorbid hastalık varlığından etkilenirken, yaş, hastalık evresi ve tedavi durumunun yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Öte yandan, olguların laboratuvar değerlerinin yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunmamıştır. Ancak, çalışmamızın hasta sayısının kısıtlı olması ve kesitsel dizaynı gibi sınırlılıkları vardır. KLL'nin sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirecek geniş ölçekli, aynı hastanın uzun süreli takibini içeren kesitsel yerine uzunlamasına dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız, gelecekte planlanacak daha kapsamlı araştırmalara ilham verecek ve ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Kadın hastalarda erkek hastalara göre belirti yükü, yorgunluk, ağrı ve uykusuzluk semptomlarının daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.
2. Erkek hastalarda kadın hastalara göre fiziksel fonksiyonun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
3. Farklı yaş grupları ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.
4. Okuma yazma bilmeyenlerin genel sağlık durumunun, fiziksel fonksiyonun ve rol fonksiyonun ilkökul mezunu ve lise üstü mezuniyeti olanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür.
5. Lise ve üzeri mezunu olanların sosyal fonksiyonunun okuma yazma bilmeyen ve ilkökul&ortaokul mezunu olanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür.
6. Yorgunluk semptomunun eğitim seviyesi arttıkça arttığı görülmüştür.
7. İlkokul ve ortaokul mezunu olanların, okuma yazma bilmeyen ve lise ve üzeri mezunu olanlara göre daha fazla ağrı yaşadığı görülmüştür.
8. Asgari ücretin üstünde gelire sahip olan hastaların asgari ücretin altında gelire sahip olanlara göre genel sağlık durumu, rol fonksiyon ve sosyal fonksiyon daha iyi olduğu, dispenin daha az görüldüğü tespit edilmiştir.
9. Aktif çalışan hastalar ile çalışmayan hastalar arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
10. Komorbiditesi olan KLL'li olgularda daha fazla uykusuzluk görüldüğü tespit edilmiştir.
11. KLL nedeni ile tedavisiz takip edilmekte olan ve oral olarak kullanılan yeni ajanlarla aktif tedavi almakta olan hastaların sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasında anlamlı fark görülmemiştir.

12. “İzle ve bekle” ile tedavisiz takip edilen hastaların laboratuvar değerleri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde fiziksel durum/yorgunluk ölçek puanları ile albümin değerleri arasında negatif (ters) yönlü bir ilişki olduğu görölmüştür.

13. Hastalık evresi ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

14. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşam kalitesi ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı fark görölmemiştir.



7. KAYNAKLAR

1. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, **2022**; 72:7.”.
2. **Ghia P, Ferreri AM, Galigaris-Cappio F.** Chronic lymphocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. **2007**;64(3):234–46.
3. **Chiorazzi N, Rai K, Ferrarini M.** Mechanisms of Disease Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med [Internet]*. **2005**;352(8):804–15.
4. **Gribben JG.** Molecular profiling in CLL. In: Gewirtz AM, Muchmore EA, Burns LJ, editors. *American Society of Hematology Education Book*. Washington: **2008**;444-449.
5. **Dighiero G, Hamblin TJ.** Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* **2008**;371:1017-1029.
6. **Dhalla F, Lucas M, Schuh A,** et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol*. **2014**;34(3):277–282.
7. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D.** iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, **2018**; 131:2745.
8. **Hallek M, Al-Sawaf O.** Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. **2021**; 96(12):1679-1705.
9. **Molica S. Molica S.** Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue, **2005**; 46 :1709–1714.
10. **Rozman C, and Montserrat E.** Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. **1995**; 333(16):1052-7.
11. **Hallek M, Cheson B. D, Catovsky D.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia. *Blood*. **2008** Jun 15;111(12):5446-5456.
12. **Kronik Lenfositik Lösemi, Ulusal Tanı ve Tedavi klavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2012.**
13. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. **2021**;71(1):7-33.
14. **Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O,** et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. **2010**;116(19):3724-34.
15. **Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F.** Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. **2018**;5(1):e14-e24.
16. **Hoffman R.** *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia PA: Saunders/Elsevier. **2013**;1170-1191.

17. **Call TG**, et al. Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. *Mayo Clin Proc.* **1994**;69(4):323-8.
18. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* **2021**;71(1):7-33.
19. **Fais F, Ghiotto F**, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest.* **1998** Oct 15;102(8):1515-25.
20. **Damle RN, Ghiotto F**, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes. *Blood.* **2002** Jun 1;99(11):4087-93.
21. **Stevenson FK, Caligaris-Cappio F.** Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood.* **2004** Jun 15;103(12):4389-95.
22. **Burmeister LF, Van Lier SF, Isacson P.** Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol* **1982**; 115(5):720-8.
23. **Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* **1994**; 137:68.
24. **Rossi D, Sozzi E**, et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol.* **2009** Jun;146(1):64-75.
25. **Shanafelt TD, Kay NE**, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* **2009** Aug 20;27(24):3959-63.
26. **Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES.** The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* **2011**; 117(19): 5019-32.
27. **Rawstron AC**, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* **2008**; 359(6): 575-83.
28. **Ghia P, Caligaris-Cappio F.** Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood.* **2012** May 10;119(19):4358-62.
29. **Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M**, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* **2008**;359(6):575-83.
30. **Antin JH, Emerson SG**, et al. A major lymphoid subpopulation in human fetal spleen: phenotypic and functional studies. *J Immunol.* **1986** Jan;136(2):505-10.
31. **Bofill M, Janossy G**, et al. Human B cell development. II. Subpopulations in the human fetus. *J Immunol.* **1985** Mar;134(3):1531-8.

32. **Caligaris-Cappio F, Gobbi M, Bofill M, Janossy G.** Infrequent normal B lymphocytes express features of B-chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* **1982** Feb 1;155(2):623-8.
33. **Gadol N, Ault KA.** Phenotypic and functional characterization of human Leu1 (CD5) B cells. *Immunol Rev.* 1986 Oct;93:23-34.
34. **Abe M, Tominaga K, Wakasa H.** Phenotypic characterization of human B-lymphocyte subpopulations, particularly human CD5+ B-lymphocyte subpopulation within the mantle zones of secondary follicles. *Leukemia.* **1994** Jun;8(6):1039-44.
35. **Barragán M, Bellosillo B, Campàs C, Colomer D, Pons G, Gil J.** Involvement of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase pathways in the survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* **2002**; 99(8):2969-76.
36. **Messmer BT, Messmer D, Allen SL, et al.** In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest* **2005**; 115:755.
37. **Murphy EJ, Neuberg DS, Rassenti LZ, et al.** Leukemia-cell proliferation and disease progression in patients with early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* **2017**; 31:1348.
38. **Herndon TM, Chen SS, Saba NS, et al.** Direct in vivo evidence for increased proliferation of CLL cells in lymph nodes compared to bone marrow and peripheral blood. *Leukemia* **2017**; 31:1340.
39. **Burger JA, Li KW, Keating MJ, et al.** Leukemia cell proliferation and death in chronic lymphocytic leukemia patients on therapy with the BTK inhibitor ibrutinib. *JCI Insight* **2017**; 2:e89904.
40. **Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, Caligaris-Cappio F.** The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood.* **2009**;114(16):3367-75.
41. **Barragán M, Campàs C, Bellosillo B, Gil J.** Protein kinases in the regulation of apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* **2003**;44(11):1865-70.
42. **Vaisitti T, Gaudino F, Ouk S, Moscvin M, Vitale N, Serra S, et al.** Targeting metabolism and survival in chronic lymphocytic leukemia and Richter syndrome cells by a novel NF- κ B inhibitor. *Haematologica.* **2017**;102(11):1878-89.
43. **Fegan C, Robinson H, Thompson P, et al.** Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. *Leukemia* **1995**; 9:2003.
44. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* **2000**; 343:1910.

45. **Grubor V, Krasnitz A, Troge JE**, et al. Novel genomic alterations and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia revealed by representational oligonucleotide microarray analysis (ROMA). *Blood* **2009**; 113:1294.
46. **Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M**, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**; 99:15524.
47. **Klein U, Lia M, Crespo M**, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* **2010**; 17:28.
48. **Tsagiopoulou M, Chapaprieta V, Duran-Ferrer M**, et al. Chronic lymphocytic leukemias with trisomy 12 show a distinct DNA methylation profile linked to altered chromatin activation. *Haematologica* **2020**; 105:2864.
49. **Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, Wein F**. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* **2012**; 209(12):2183-98.
50. **Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R**, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* **2015**; 526:519.
51. **Rossi D, Rasi S, Fabbri G**, et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **2012**; 119:521.
52. **Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR**, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* **2011**; 44(1):47-52.
53. **Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP**, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **1975**; 46:219.
54. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D**, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* **2018**; 131:2745.
55. **Oken MM, Creech RH, Tormey DC**, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **1982**; 5:649.
56. **Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D**, et al. Cutaneous manifestations in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* **2004**; 150:1129.
57. **Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ**, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* **2016**; 101:458.
58. **Moulin B, Ronco PM, Mougnot B, Francois A**. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int.* **1992**.
59. **Strati P, Nasr SH, Leung N, Hanson CA**. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica*, **2015**; 100:1180-8.

60. **Baer MR, Stein RS, Dessypris EN.** Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer* **1985**; 56:2865.
61. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA,** et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* **2016**; 127:2375.
62. **Bergsagel DE.** The chronic leukemias: a review of disease manifestations and the aims of therapy. *Can Med Assoc J* **1967**; 96:1615.
63. **Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G.** Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* **1987**; 67:235.
64. **Mauro FR, Foa R, Cerretti R,** et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* **2000**; 95:2786.
65. **Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG,** et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol* **2007**; 136:800.
66. **Diehl LF, Ketchum LH.** Otoimmün hastalık ve kronik lenfositik lösemi: otoimmün hemolitik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi ve otoimmün trombositopeni. *Semin Oncol* **1998**; 25:80.
67. **Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG,** et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer* **2015**; 121:2883.
68. **Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA,** et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* **2009**; 114:4928.
69. Chronic lymphocytic leukemia of B-cell lineage. In: *Flow Cytometry, Immunohistochemistry, and Molecular Genetics for Hematologic Neoplasms*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2012**.
70. **Oscier D, Else M, Matutes E,** et al. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol* **2016**; 174:767.
71. **Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD,** et al. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82:449.
72. **Dearden C.** How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* **2012**; 120:538. American Society of Hematology.
73. **Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A,** et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom* **2018**; 94:121.

74. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL**, et al. World health organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition, (Eds), IARC, Lyon **2017**.
75. **Kern W, Bacher U, Schnittger S**, et al. Flow cytometric identification of 76 patients with biclonal disease among 5523 patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) and its genetic characterization. *Br J Haematol* **2014**; 164:565.
76. **Menter T, Dirnhofer S, Tzankov A**. LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. *J Clin Pathol* **2015**; 68:473.
77. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A**. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* **2000**; 343:1910.
78. **Klein U, Lia M, Crespo M, Siegel R, Shen Q, Mo T**, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*. **2010**; 17(1):28-40.
79. **Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, Ayats R, Vallespí T**, et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*. **1984**; 64(3):642-8.
80. **Lennert K**. Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease, Springer-Verlag, New York **1978**.
81. **Ioachim HL, Medeiros LJ (Eds)** Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: Ioachim's Lymph Node Pathology, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2009**.
82. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H**, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. **2018**;131(25):2745-60.
83. **Papajík T, Mysliveček M, Urbanová R, Buriánková E**. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma*. **2014**; 55(2):314-9.
84. **Melo JV, Catovsky D, Galton DA**. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and polymorphocytic leukaemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol* **1986**; 63:377.
85. **Florensa L, Navarro JT, Pérez Vila ME**. Persistent polyclonal B-cell lymphocytosis: study of 35 cases. *Med Clin (Barc)* **2011**;136:565-573.
86. **Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T**, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood*. **2002**; 99(10):3806-12.

87. **Zucca E, Arcaini LC.** Buske Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* **2020**; 31(1):17-29.
88. **Franco V, Florena AM, Campesi G.** Intrasinusoidal bone marrow infiltration: a possible hallmark of splenic lymphoma. *Histopathology*. **1996**; 29(6):571-5.
89. **Rossi D, Cerri M, Capello D,** et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* **2008**; 142:202.
90. **Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP,** et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **1975**; 46:219.
91. **Shanafelt TD, Witzig TE,** et al. Prospective evaluation of clonal evolution during longterm follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. **2006** Oct 1;24(28):4634-41.
92. **Binet JL, Auquier A, Dighiero G,** et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* **1981**; 48:198.
93. **Cordone I, Masi S, Mauro FR, Soddu S, Morsilli O, Valentini T** et al. p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. *Blood*. **1998**; 91(11): 4342-9.
94. **Calin GA, Dumitru CD,** et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2002** Nov 26;99(24):15524-9.
95. **Zenz T, Vollmer D, Trbusek M,** et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. **2010**;24(12):2072-2079.
96. **Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S** et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol*. **2007**; 25(7): 799-804.
97. **Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G,** et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. **2010**.
98. **Zenz T., Eichhorst B., Busch R., Denzel T., Häbe S., Winkler D.,** et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. **2010**;28(29): 4473–4479.
99. **Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD,** et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **2014**; 124:49.
100. **Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC,** et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2008**;112(5):1923-30.

- 101. Molica S, Alberti A.** Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* **1987**; 60:2712.
- 102. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C.** Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* **1986**; 62:567.
- 103. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al.** Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* **2014**; 123:3247.
- 104. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, et al.** Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **2011**; 117:1492.
- 105. Lipshutz MD, Mir R, Rai KR, Sawitsky A.** Bone marrow biopsy and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* **1980**; 46:1422.
- 106. Molica S, Vitelli G, Levato D, et al.** Increased serum levels of vascular endothelial growth factor predict risk of progression in early B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* **1999**; 107:605.
- 107. Chen H, Treweeke AT, West DC, et al.** In vitro and in vivo production of vascular endothelial growth factor by chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* **2000**; 96:3181.
- 108. International CLL-IPI working group.** An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* **2016**; 17:779.
- 109.** Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* **1999**; 91:861.
- 110. Kwok M, Oldreive C, Rawstron AC, et al.** Integrative analysis of spontaneous CLL regression highlights genetic and microenvironmental interdependency in CLL. *Blood* **2020**; 135:411.
- 111. Shanefelt TD, Bowen D, Venkat C, et al.** quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an internatiional survey of 1482 patients. *Br J Heamatol.* **2007**;139(2):255-264.
- 112. Youron P, Singh C, Jindal N, et al.** Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. *Eur J Haematol.* **2020**;105:755-762.
- 113. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner- Unterweger B, Greil R.** Qualit of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haeamatol* **2004**:72:381-389.
- 114. Unruh AM, Ritchie J, Merskey H.** Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? *Clin J Pain* **1999** Mar;15:31-40.
- 115. Flechtner H, Bottomley A.** Fatigue and quality of life;lessons from the real World. *Oncologist* **2003**; 8 suppl. 1:5-9.

- 116. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, et al.** The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* **2002**;13, 965-973.
- 117. K.M.Holtzer- Goor, M.R. Schaafsma, P.Joosten.** Quality of Life of Patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherland: results of longitudinal multicentre study. *Qual life res*(**2015**) 24:2895-2906.
- 118. Kelly M. Trevino, Peter Martin, Zhengming Chen, John P. Leonard.** Worsening Quality Of Life In Indolent Non-Hodgkin Lymphoma An Chronic Lymphocytic Leukemia Patients In Active Surveillance: A 12-Month Longitudinal Study. *Clinical Lymphoma, myeloma and leukemia*, Vol.22, no:2, 82-88,**2021**.
- 119. Erns J, Hintz A, Niederwieser D, et al.** Dyadic coping of patients with hemaologic malignancies and their partners and its relation to quality of life-A longitudinal study. *Leuk Lymphoma*.**2016**:1-11.
- 120. Molica, S.** Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leukemia & Lymphoma*, **2005**, 46, 1709–1714.
- 121. Call, T., Phylky, R., Noel, P., Habermann, T., Beard, C., O’Fallon, W. & Kurland, L.** Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*, **1994**, 69, 323–328.
- 122. Bryce B. Reeve, Arnold L. Potosky, Ashley Wilder Smith, Paul K. Han.** Impact of Cancer on Health-Related Quality of Life of Older Americans. *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 101, Issue 12, 16 June **2009**, Pages 860–868.
- 123. Hiddemann W, Cheson BD.** How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. **2014**;28: 1388-1395.

Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız

29. Geçen haftaki sağlığınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5 6 7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5 6 7

Çok kötü

Mükemmel

Ek 2. EORTC QLQ-CLL17 Ölçeği

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen bu belirti ya da problemleri geçtiğimiz hafta boyunca ne ölçüde yaşadığınızı belirtiniz. Lütfen size en uygun olan cevabın numarasını yuvarlak içine alınız.

Geçtiğimiz hafta boyunca:	Hiç	Biraz	Epeyce	Çok fazla
31. Kas güçsüzlüğünüz oldu mu?	1	2	3	4
32. Kaslarınızda veya eklemlerinizde ağrı veya sızınız oldu mu?	1	2	3	4
33. Kemiklerinizde sızı ya da ağrı oldu mu?	1	2	3	4
34. Ağzınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
35. Kendinizi bedensel olarak hasta veya rahatsız hissettiniz mi?	1	2	3	4
36. Gece terlemeleriniz oldu mu?	1	2	3	4
Geçtiğimiz hafta boyunca:	Hiç	Biraz	Epeyce	Çok fazla
37. Güç harcadığınızda nefes darlığınız oldu mu?	1	2	3	4
38. Enerjinizin tükendiğini hissettiniz mi?	1	2	3	4
39. Kendinizi aşırı uykulu hissettiniz mi?	1	2	3	4
40. Ani yorgunluk ataklarınız oldu mu?	1	2	3	4
Geçtiğimiz 4 hafta boyunca:	Hiç	Biraz	Epeyce	Çok fazla
41. Gelecekteki sağlığınız için endişe duydunuz mu?	1	2	3	4
42. Hastalığınızın tekrarlaması ile ilgili endişe hissettiniz mi?	1	2	3	4
43. Başkalarına bağımlı olacağınız endişesine kapıldınız mı?	1	2	3	4
44. Başka türde kansere yakalanmaktan endişe duydunuz mu?	1	2	3	4
45. Tedavinizin gelecekte sağlık problemlerine neden olmasından endişe duydunuz mu?	1	2	3	4
46. <u>Bu soru sizin için uygunsuzsa (çalışıyorsanız veya öğrenciyse):</u> Çalıştığınız veya eğitim gördüğünüz yerde hastalığınız nedeniyle problemleriniz oldu mu?	1	2	3	4
47. <u>Bu soru sizin için uygunsuzsa (çalışıyorsanız veya öğrenciyse):</u> Çalışmaya veya eğitime devam edememe konusunda endişe duydunuz mu?	1	2	3	4

Ek 3. EORTC QLQ-C30 Analizi

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

* *Item range* is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items; most items take values from 1 to 4, giving *range* = 3.

† (revised) scales are those that have been changed since version 1.0, and their short names are indicated in this manual by a suffix "2" – for example, PF2.

For all scales, the *RawScore*, *RS*, is the mean of the component items:

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Then for **Functional scales**:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

and for **Symptom scales / items** and **Global health status / QoL**:

$$Score = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

Examples:

Emotional functioning

$$RawScore = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24}) / 4$$

$$EF\ Score = \left\{ 1 - (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$$

Fatigue

$$RawScore = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18}) / 3$$

$$FA\ Score = \left\{ (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$$

Ek 4. EORTC QLQ-CLL17 Analizi

The **Chronic Lymphocytic Leukaemia Module** is a supplementary questionnaire module to be employed in conjunction with the QLQ-C30.

The QLQ-CLL17 incorporates three Multi-item scales to assess Symptom burden, Physical condition / fatigue and Worries / fears about health and functioning.

The scoring approach for the QLQ-CLL17 is identical in principle to that for the Symptom scales / Single items of the QLQ-C30. All scoring information specific to the QLQ-CLL17 is presented in Table 1.

Interpretation:

All of the Multi-item scales range in score from 0 to 100.

A high score for all of the Multi-item scales represents a high level of symptomatology or problems.

Table 1. Scoring the QLQ-CLL17

	Number of items (<i>n</i>)	Item range *	QLQ-CLL17 item numbers (<i>I</i> ₁ , <i>I</i> ₂ , ..., <i>I</i> _{<i>n</i>})
Multi-item scales			
Symptom burden	6	3	31 - 36
Physical condition / fatigue	4	3	37 - 40
Worries / fears about health and functioning ^a	5/7	3	41 - 47

^a item 46 and 47 are conditional questions and must only be scored if these are applicable.

* "Item range" is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items. All items are scored 1 to 4, giving range = 3.

How to score

1) Raw score

For each Multi-item scale, calculate the average of the corresponding items.

$$Raw\ Score = RS = \left\{ \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n} \right\}$$

2) Linear Transformation

To obtain the Score *S*, standardize the raw score to a 0 – 100 range using the following algorithm:

$$S = \left\{ \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

For directions on missing data or for more detailed information on the interpretation of scores, please see the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2001).

Further questions or remarks regarding the scoring algorithms for the QLQ-CLL17 can be directed to the Quality of Life Specialist in the Quality of Life Department at the EORTC.

