



T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA SİSTEMİK  
İNFLAMASYONUN TOPLAM İNDEKSİNİN TEDAVİ YANITI VE  
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

İREM CANSIN ZENGİN  
ORCID ID: 0009-0003-4645-0146  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

YARDIMCI DANIŞMAN  
UZMAN DR. KEMAL AYGÜN

İZMİR-2025



T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA SİSTEMİK  
İNFLAMASYONUN TOPLAM İNDEKSİNİN TEDAVİ YANITI VE  
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

İREM CANSIN ZENGİN  
ORCID ID: 0009-0003-4645-0146  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

YARDIMCI DANIŞMAN  
UZMAN DR. KEMAL AYGÜN

İZMİR-2025

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi;  
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı tarafından yürütülmüş olan “Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksinin Tedavi Yanıtı ve Prognoz ile İlişkisi” başlıklı bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/09/2025

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şerife SOLMAZ (ORCID: 0000-0001-7180-3423) (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Üye : Dr. Öğrt. Üyesi Hatice Demet KİPER ÜNAL  
(ORCID: 0000-0003-2448-7346) (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Üye : Dr. Öğrt. Üyesi Kamil GÖNDEREN (ORCID: 0000-0001-5152-6430) (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

ONAY: Bu Uzmanlık tezi, Eğitim Planlama Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tuğrul Bulut  
Dekan

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	IV
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI .....	VI
ETİK BEYAN.....	VII
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT.....	X
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	XI
ŞEKİLLER.....	XIII
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi .....	1
1.2. Araştırmanın Amacı .....	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri .....	2
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Hodgkin Lenfoma Tanımı ve Tarihçesi .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3.Etiyoloji .....	4
2.4.Patogenez .....	4
2.5.Histopatolojik Sınıflandırma.....	5
2.5.1. Klasik Hodgkin Lenfoma .....	5
2.5.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma .....	6
2.6.Klinik Bulgular .....	6
2.7.Tanı.....	7
2.8.Evrelleme .....	7
2.9.Prognostik Faktörler.....	8
2.10.Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksi.....	9
2.11.Tedavi.....	10
2.11.1 Klasik Hodgkin Lenfomada Erken Evre İyi Prognostik Grupta Tedavi .....	10
2.11.2 Klasik Hodgkin Lenfomada Erken Evre Kötü Prognostik Grupta Tedavi .....	11
2.11.3 Klasik Hodgkin Lenfomada İleri Evre Hastalığı Olan Grupta Tedavi .....	11
2.11.4 Klasik Hodgkin Lenfoma Relaps Refrakter Hastalığı Olan Grupta Tedavi .....	12

2.11.5 Risk Faktörü Olmayan Evre IA Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavi.....	12
2.11.6 Evre IA Dışında Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	12
2.11.7 Nükseden/Dirençli Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi	12
2.12 Hodgkin Lenfomada Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi .....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	14
3.1. Araştırmanın Türü.....	14
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	14
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	14
3.4. Araştırmanın Değişkenleri .....	14
3.5. Veri Toplama Araçları .....	14
3.6. İstatistiksel Analiz .....	14
3.7. Araştırma Takvimi.....	15
3.8. Etik İzinler .....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

## TEŞEKKÜR

Başta bizlere bağımsızlığımızı, özgürlüğümüzü ve bilim yolunda ilerleme azmini armağan eden, aziz hatırasıyla daima yolumuzu aydınlatan Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e en derin saygı ve minnet duygularımı sunuyorum.

Tez çalışmam süresince bilgi, tecrübe ve engin hoşgörüsüyle bana yol gösteren, desteğini ve güvenini her zaman hissettiren değerli danışmanım Doç. Dr. Şerife SOLMAZ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince, mesleki ve akademik gelişimimde büyük emeği bulunan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her aşamada desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma ve uzmanlarıma en derin teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu günlerde desteğini ve dostluğunu esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür etmek isterim.

Hayatımın her anında yanımda olan, sabırları, sevgileri ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan canım anneme, babama ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu süreçte gösterdiği sabır, anlayış ve koşulsuz desteğiyle her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç ve motivasyon sağlayan sevgili eşim Muratcan ZENGİN'e de teşekkürlerimi sunmak isterim.

Hayatıma eşlik eden, sevgisiyle ve desteği ile her zaman yanımda olan tüm sevdiklerime sonsuz teşekkür ediyorum, iyi ki varsınız.

Dr. İrem Cansın ZENGİN

İzmir,2025

## ÖZET

### HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA SİSTEMİK İNFLAMASYONUN TOPLAM İNDEKSİNİN TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

İrem Cansın ZENGİN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2025

**Amaç:** Çalışmamızda malignite hastalarında inflamasyon belirteçleri olan nötrofil, monosit, lenfosit ve trombosit ile hesaplanan AISI'nın Hodgkin lenfoma hastalarında prognoz ve sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Son 10 yılda hastanemiz hematoloji kliniğine başvuran Hodgkin lenfoma tanılı 108 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların AISI değeri  $AISI = \text{monosit} (10^9/L) \times \text{trombosit} (10^9/L) \times \text{nötrofil} (10^9/L) / \text{lenfosit} (10^9/L)$  formülü ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi ve Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student T Testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. AISI için cut-off değeri ROC Curve analizi ile belirlendi. Sağkalım analizi değerlendirmede Kaplan Meier analizi yapıldı. Ayrıca AISI değeri ile IPS skorunun OS, PFS üzerine etkisi Cox regresyon kullanılarak multivariete analiz ile değerlendirildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** HL tanısı alan 108 hastanın ortanca yaşı 43 olup (18-82), hastaların 70'i (%65) erkek, 38'i (%35) kadındı. Yüksek AISI'ya sahip olanların daha ileri evre, daha yüksek IPS skoruna sahip olduğu saptandı. Düşük AISI skorlu grupta OS 115 ay (104-125 ay), yüksek AISI skoru olanların ise OS 92 ay (77-106 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde yüksek AISI skoruna sahip olanlarda sağkalım daha kısaydı ( $p=0.048$ ). PFS açısından incelendiğinde de düşük AISI Skorlu grupta PFS 115 ay (104-125 ay), yüksek AISI grubunda 91 ay (76-106 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde yüksek AISI skoruna sahip olanlarda PFS daha kısa bulundu ( $p=0.045$ ). AISI ve IPS skorları multivariete analiz ile sağkalım analizi yapıldığında IPS skoru anlamlılığını korurken AISI skoru anlamını yitirmişti ( $p= 0.0001$ ,  $p= 0.71$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda yüksek AISI skoru olan hastalarda daha düşük PFS ve OS değerleri olduğu bulundu. AISI ve IPS skorları multivariete analiz ile sağkalım analizi yapıldığında ise IPS skoru anlamlılığını korurken AISI skorunun anlamını yitirdiği gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin lenfoma, Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksi, AISI, Sağkalım, Prognoz

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF THE TOTAL INDEX OF SYSTEMIC INFLAMMATION WITH TREATMENT RESPONSE AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

İrem Cansın ZENGİN

Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medical Sciences, Department of Internal Medicine Medical Specialization Thesis, Izmir, Türkiye, 2025

**Aim:** In our study, we aimed to investigate the effect of AISI, calculated using inflammatory markers such as neutrophils, monocytes, lymphocytes, and platelets, on prognosis and survival in patients with Hodgkin's lymphoma.

**Methods:** 108 patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma who presented to our hospital's hematology clinic in the last 10 years were included in our study. The patients' AISI values were calculated using the formula  $AISI = \frac{\text{monocytes (109/L)} \times \text{platelets (109/L)} \times \text{neutrophils (109/L)}}{\text{lymphocytes (109/L)}}$ . For statistical analysis, the Pearson chi-square test and Spearman's rank correlation coefficient were used to compare two groups with categorical data. The Student t-test was used for comparisons of two groups with numerical data, and the Mann Whitney U test was used for comparisons of groups with non-normal distributions. The cut-off value for the AISI was determined using ROC Curve analysis. Kaplan Meier analysis was used for survival analysis. Furthermore, the effects of the AISI value and IPS score on OS and PFS were evaluated using multivariate analysis using Cox regression. A  $p < 0.05$  level of significance was considered significant for all statistics.

**Results:** The median age of the 108 patients diagnosed with HL was 43 years (range, 18-82 years). 70 (65%) of the patients were male and 38 (35%) were female. Those with a higher AISI were found to have more advanced stage and a higher IPS score. The OS in the low AISI group was 115 months (104-125 months), and the OS in those with a higher AISI score was 92 months (77-106 months). Survival was significantly shorter in those with a higher AISI score ( $p=0.048$ ). When examined in terms of PFS, the PFS was 115 months (104-125 months) in the low AISI group and 91 months (76-106 months) in the high AISI group. PFS was significantly shorter in those with a higher AISI score ( $p=0.045$ ). When survival was analyzed using a multivariate analysis of AISI and IPS scores, the IPS score remained significant, while the AISI score lost significance ( $p=0.0001$ ,  $p=0.71$ ).

**Conclusion:** In our study, patients with a higher AISI score had lower PFS and OS. When survival analysis was performed using multivariate analysis of AISI and IPS scores, the IPS score remained significant, while the AISI score lost significance.

**Keywords:** Hodgkin Lymphoma, Total Index of Systemic Inflammation, AISI, Survival, Prognosis

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABD:** Amerik Birleşik Devletleri

**ABVD:** Adriamisin / Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

**AISI:** Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksi

**AVD:** Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin

**BEACOPP:** Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

**BEACOPP-ESKALELİ:** Yüksek Doz Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

**COVID:** Koronavirüs Hastalığı

**CR:** Tam Remisyon

**CRP:** C-Reaktif Protein

**DHAP:** Deksametazon, Yüksek Doz Ara-C, Sisplatin

**DM:** Diabetes Mellitus

**EBV:** Epstein-Barr Virüsü

**EF:** Genişletilmiş Alan Radyoterapisi

**FDG:** Florodeoksiglikoz

**GDP:** Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin

**GHSG:** Alman Hodgkin Çalışma Grubu

**HD:** Hodgkin Hastalığı

**HHV:** İnsan Herpes Virüsü

**HIV:** İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

**HL:** Hodgkin Lenfoma

**HRS:** Hodgkin ve Reed-Sternberg

**ICE:** İfosamid, Karboplatin, Etoposid

**IPF:** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

**IPS:** Uluslararası Prognostik Skorlama

**ISRT:** Sınırlı Tutulan Alan Radyoterapisi

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**Kİ:** Kemik İliği

**KİT:** Kemik İliği Transplantasyonu

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**KY:** Kısmi Yanıt  
**LDHL:** Lenfositten Yoksun Klasik Hodgkin Lenfoma  
**LP:** Lenfosit Predominant Hücre  
**LPHL:** Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma  
**MCHL:** Karışık Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma  
**NHANES:** Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi  
**NLPHL:** Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma  
**NSHL:** Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma  
**OKİT:** Otolog Kemik İliği Transplantasyonu  
**OS:** Toplam Sağlıkım  
**PET-BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi  
**PFS:** Progresyonsuz Sağlıkım  
**PR:** Parsiyel Remisyon  
**R-CHOP:** Rituximab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon  
**RS:** Reed-Stenberg  
**RT:** Radyoterapi  
**SUV:** Standardize Tutulum Değeri  
**TE:** Karaciğer Geçici Elastografisi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Toplam Sağkalım Durumu

**Şekil 2:** Progresyonsuz Sağkalım Durumu

**Şekil 3:** Cinsiyete Göre Toplam Sağkalım Durumları

**Şekil 4:** Tanı Evresine Göre Toplam Sağkalım Durumları

**Şekil 5:** Tanı Evresine Göre Progresyonsuz Sağkalım Durumları

**Şekil 6:** Tanı Alt Tipine Göre Toplam Sağkalım Durumları

**Şekil 7:** Tanı Alt Tipine Göre Progresyonsuz Sağkalım Durumları

**Şekil 8:** B Semptom Durumunun Sağkalıma Etkisi.

**Şekil 9:** IPS Skoruna Göre Toplam Sağkalım

**Şekil 10:** IPS Skoruna Göre Progresyonsuz Sağkalım

**Şekil 11:** AISI İçin Optimal Cut-off Değeri (Roc curve ile)

**Şekil 12:** Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksinin Toplam Sağkalıma Etkisi

**Şekil 13:** Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksinin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi

## TABLÖLAR

**Tablo 1.** Hodgkin Lenfoma Sınıflandırması ve Sıklıkları

**Tablo 2.** Modifiye Ann Arbor Sınıflaması

**Tablo 3.** EORTC ve GHSB G6re Erken Evre Hastalıkta Prognostik Sınıflama

**Tablo 4.** Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS-7)

**Tablo 5.** Deauville 5 Puanlık G6rsel 6lek Kriterleri

**Tablo 6.** Hastaların Laboratuvar Verileri ve Karakteristik 6zellikleri

**Tablo 7.** D6ş6k ve Y6ksek AISI Skoruna G6re Hastaların 6zellikleri



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Hodgkin lenfoma (HL), tüm lenfomaların %10'unu oluşturan B hücre kökenli bir lenfoid neoplazm olup karakteristik olarak Reed–Sternberg hücreleri ve belirgin inflamatuvar mikroçevre varlığı ile tanımlanan, klasik Hodgkin lenfoma ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma olmak üzere iki ana tipe ayrılan bir hastalıktır (1–3).

Hodgkin lenfoma, gelişmiş ülkelerde ergenlik döneminde ve yaşamın üçüncü on yılında daha sık görülen, 55 yaş üstü kişilerde ikinci bir tepe noktası gösteren, insidansı 100.000'de 2-3 olan bir hematolojik malignitedir (4). HL; klasik Hodgkin lenfoma ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) olarak ikiye ayrılır. Klasik Hodgkin lenfoma ise nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma (NSHL), karışık hücreli klasik Hodgkin lenfoma (MCHL), lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma (LPHL), lenfositten yoksun klasik Hodgkin lenfoma (LDHL) olarak dört gruba ayrılmıştır (5).

HL'nin etiyojisi net olarak bilinmese de genetik faktörler, viral maruziyet, çevresel maruziyet, otoimmün hastalığı olan bireyler ve immünsüpresif bireyler gibi bazı risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Hastaların en sık başvuru sebebi ise ele gelen lenfadenopatidir ve klasik Hodgkin lenfoma hastalarının üçte ikisinden fazlasında başlangıçta lenfadenopati bulunmaktadır. Lenfadenopatiler genellikle sert, ağrısız ve lastiksi bir forma sahiptir (6,7).

Hodgkin lenfomanın kesin tanısını koymak için altın standart yöntem etkilenen lenf nodunun eksizyonel biyopsisidir. Alternatif olarak ulaşılması zor, sinir veya damar gibi dokularla yakın ilişkisi olan lenfadenopatiler için tru-cut biyopsisi de kullanılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi örnekleri kesin tanı için genellikle yetersiz olduğu için önerilmemektedir. Kemik iliği tutulumu saptamak amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (8).

Evreleme için PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi)'yi temel alan Lugano (Modifiye Ann Arbor) Sınıflaması kullanılmaktadır (9). PET-BT'ye ulaşamayan durumlarda toraks, abdomen ve pelvisin intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografisi evreleme için kabul edilebilir bir alternatiftir (10).

Evre 1 ve 2 erken evre, evre 3 ve 4 ise ileri evre olarak tanımlanır. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) erken evre hastalık için iki farklı kategoride prognostik faktörler tanımlamaktadır. İleri evre klasik Hodgkin lenfoma hastaları için uluslararası prognostik skorlama sistemi kullanılmaktadır (11). Günümüzde Hodgkin lenfoma patofizyolojisinin anlaşılması, histopatolojik alt yapısının gösterilmesi ve kemoterapi/radyoterapi gibi tedavi seçeneklerinin ilerlemesi ile tedavi oranı yüksek bir malignitedir. 0-19 yaşları arasında klasik Hodgkin lenfoma teşhisi konan hastalarda 5 yıllık göreceli sağkalım %96,4 ve 20-64 yaşları arasında teşhis konanlarda %89,8'dir (8).

HL'nin başlangıç tedavi protokolüne hastalığın histopatolojisi, evresi ve olumsuz risk faktörleri ile hastanın komorbiditelerine göre karar verilir. HL'de temel tedavi prensibi erken evre hastaların kemoterapi ve ardından radyoterapi (RT) kombinasyonu ile tedavi alması, ileri evre hastaların ise radyoterapi ile birlikte veya tek başına daha uzun süreli kemoterapi tedavisi görmesidir (3).

AISI (Sistemik inflamasyonun toplam indeksi) nötrofiller, monositler, lenfositler ve trombositler dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerini içeren yeni bir ölçümdür. AISI, inflamasyonun şiddetini değerlendirerek hastalıklarda prognoz değerlendirilmesini sağlar (12).

AISI; nötrofil, trombosit, monosit çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Yapılan birçok çalışmada çeşitli inflamatuvar hastalıklarda hastalık şiddeti ve mortalitenin güvenilir bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (13).

## **1.2. Araştırmanın Amacı**

Çalışmamızda malignite hastalarında inflamasyon belirteçleri olan nötrofil, monosit, lenfosit ve trombosit ile hesaplanan AISI'nın Hodgkin lenfoma hastalarında prognoz ve sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## **1.3. Araştırmanın Hipotezleri**

H0: Hodgkin lenfoma hastalarında AISI'nın prognoz ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

H1: Hodgkin lenfoma hastalarında AISI'nın prognoz ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır.

## **1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi**

AISI nötrofiller, monositler, lenfositler ve trombositler dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerini içeren yeni bir ölçümdür. AISI, inflamasyonun şiddetini değerlendirerek hastalıklarda prognostik değerlendirme sağlar. AISI; nötrofil, trombosit, monosit çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Yapılan birçok çalışmada çeşitli inflamatuvar hastalıklarda hastalık şiddeti ve mortalitenin güvenilir bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (12,13).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 18 yaş ve üzeri konjestif kalp yetmezliği hastalarında, belirlenmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak, AISI tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler ve kardiyovasküler mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yapılan diğer araştırmalarda da AISI ile hipertansiyon, idiyopatik pulmoner fibrozis, tiroid nodülleri, COVID-19'un şiddeti ve mortalitesi, kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, özofagus kanseri, prostat kanseri, akut koroner sendrom ve albüminüri gibi durumlar arasında ilişkiler olduğunu gösterilmiştir. Bipolar hastalığının da patofizyolojisini anlamada, teşhis etmede, prognozunu değerlendirmede ve tedaviyi izlemede sistemik inflamasyonun yardımcı olabilecek umut verici bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (12–14).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hodgkin Lenfoma Tanımı ve Tarihçesi

Hodgkin lenfoma, tüm lenfomaların %10'unu oluşturan lenf düğümleri ve lenfatik sistemin bir malignitesidir (3).

Hodgkin lenfoma ilk olarak Hodgkin hastalığı olarak 1832 yılında İngiliz patolog Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır. 1990'lı yıllarda Hodgkin hastalığının B hücre kaynaklı kötü huylu bir tümör olduğu anlaşılması ile Hodgkin hastalığı yerine Hodgkin lenfoma terimi kullanılmaya başlanmıştır (8,15).

HL, Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri ile karakterize bir neoplazmdir. Tek çekirdekli hücreler Hodgkin hücreleri; çok çekirdekli hücreler ise Reed-Sternberg (RS) hücreleri olarak adlandırılmıştır (16).

1878 yılında Greenfield, Reed-Stenberg hücrelerini ilk kez tanımlamıştır. 1898 yılında ise Carl Sternberg RS hücrelerinin çizimlerini içeren makaleyi yayınlamıştır. Carl Stenberg makalesinde Hodgkin hastalığının tüberküloz ile ilişkili inflamatuvar süreç olabileceğinde bahsetmiştir fakat Dorothy Reed ise 1902'de makalesinde RS hücrelerini tanımlayarak Hodgkin hastalığının tüberküloz ile ilişkisinin olmadığını belirtmiştir (16).

### 2.2. Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma gelişmiş ülkelerde ergenlik döneminde ve yaşamın üçüncü on yılında daha sık görülen, 55 yaş üstü kişilerde ikinci bir tepe noktası gösteren bimodal dağılımlı insidansı 100.000'de 2-3 olan bir hematolojik malignitedir (4).

Yapılan çalışmalarda Hodgkin lenfomanın gelişmiş ülkelerde insidansının gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki daha düşük Hodgkin lenfoma insidansının, gelişmiş bölgelere kıyasla tanı kaynaklarının eksikliğinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (17).

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve diğer kaynak açısından zengin ülkelerde HL, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu, tüm kanserlerin %0,5'ini ve tüm kanser ölümlerinin %0,2'sini oluşturmaktadır(18–20).

Hodgkin lenfoma klasik ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma olarak iki ana gruba ayrılır (21). Hodgkin lenfomanın %95'ini klasik Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır. Klasik Hodgkin lenfoma da kendi içerisinde dört alt tipe ayrılmaktadır; nodüler sklerozan HL, lenfosit açısından zengin HL, karma hücreli HL, lenfositten yoksun HL (22).

Nodüler sklerozan HL alt tip hariç tüm alt tiplerde erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre yüksektir. Genç yetişkinler arasında en yaygın alt tip nodüler sklerozan HL'dir. MCHL sıklığı yaşla birlikte artarken, NSHL sıklığı 30 yaş üstü grupta tepe noktasına ulaşır. Gelişmekte olan ülkelerde hastalık çoğunlukla çocukluk çağında başlarken görülme sıklığı yaşla birlikte azalır, gelişmiş ülkelerde ise küçük çocuklar HL' den nadiren etkilenirken genç yetişkinlerde görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (23).

### 2.3.Etiyoloji

HL'nin etiyojisi net olarak bilinmese de genetik faktörler, viral maruziyet, çevresel maruziyet, otoimmün hastalığı olan bireyler ve immünsüpresif bireyler gibi bazı risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Hodgkin lenfoma hastalarının aile üyelerinde HL gelişme ihtimali 3-9 kat artmıştır. Bu nedenle HL'nin etiyojisinde herediter bir bozukluğun yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, HL'li 179 monozygotik ikiz çiftinden 10'unda her iki ikizin de HL geliştirdiğini bulunmuştur; bu da HL'nin alt kümesinde genetik bir bileşen olduğu düşüncesini desteklemektedir fakat ailevi HL vakalarında günümüze kadar tutarlı bir genetik bozukluğa ait kanıt bulunamamıştır (23).

HL etiyojisinde enfeksiyöz patolojilerden de şüphelenilmektedir. Suçlanan viral etkenler arasında EBV (Epstein-Barr virüsü), HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü), HHV-6 (İnsan Herpes Virüsü tip 6) yer alırken suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve boğmaca gibi çocukluk çağı bulaşıcı hastalıkları HL riskiyle negatif ilişkili ve muhtemelen koruyucu olduğu belirtilmiştir (5).

HL etiyojisinde HL hastalarından alınan tümör örneklerinde EBV'nin genomu tespit edilmesi ile EBV'nin rol oynadığını gösterilmiştir. Dünya çapında yetişkinlerin yaklaşık %90-95'inin EBV seropozitif olduğu; HL hastalarının ise yaklaşık %40'ının EBV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Bu durumda EBV seropozitif hastalığın küçük bir azınlığında HL geliştiği sonucuna varılmaktadır. HL gelişme riskinin EBV pozitif kişilerde enfeksiyöz mononükleozdan geçirdikten sonra 1/1000 olduğu gösterilmiştir. Lenfositten fakir HL vakalarının neredeyse %100'ünde, karma hücreli HL'nin %70'inde, lenfositten zengin HL'nin %40'ında ve nodüler sklerozan HL'nin %10 ila %25'inde EBV pozitifliği tespit edilir (5,8,24).

HIV pozitif kişilerde diğer bireylere göre 5-26 kat fazla HL gelişme ihtimali mevcuttur. HIV pozitif kişilerde gelişen HL'nin ise EBV pozitiflik oranının %80-100 arası değiştiği ve klasik HL'nin HIV pozitif kişilerde en sık görülen HL alt tipi olduğu gösterilmiştir (25).

HHV-6'nın Hodgkin lenfomanın etiyojisinde rol oynayıp oynamadığı tartışmaları devam etmekte olup henüz kanıtlanmış bir çalışması bulunmamaktadır. HHV-6 dışında ise CMV, HHV-7, HHV-8, adenovirüs alt tipleri, insan T hücresi lenfotropik virüsü 1 ve 2 veya insan retrovirüsünün HL etiyojisinde rol alıp almadığına dair net kanıtlar bulunmamaktadır (5).

### 2.4.Patogenez

HL B lenfosit kökenli Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücrelerin varlığı ile karakterize bir malign neoplazmdir. HRS hücreleri tümörün yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. RS hücresinin, iki büyük çekirdek ve belirgin nükleollere sahip olması nedeniyle mikroskop görüntüsü baykuş gözlerine benzetilmekte olup klasik HL için karakteristiktir. RS hücreleri, IgH zincirindeki mutasyonlar sonucunda preapoptotik germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Hodgkin hücreleri ise tek çekirdekli RS hücre varyantıdır (1,26,27).

HRS hücrelerinde CD19, CD20, CD79a ve CD79b gibi klasik B hücre belirteçlerinin kaybı söz konusudur. Klasik HL'de NF-κB, JAK-STAT ve aberran kinaz aktivitesini gösteren yollar gibi hücre içi sinyal yolağı aktivasyonu mevcuttur ve bu yollar hücre proliferasyonu ve apoptoz direnci sonucunda malign hücrelerin oluşmasını sağlamaktadır (28). RS hücreleri için CD30 ve CD15 için

pozitif ancak CD20 ve CD45 için negatiftir. CD20 ve CD45 tipik olarak NLPHL hücrelerinde pozitiftir. RS hücreleri, CD15 ve CD30'a ek olarak genellikle PAX5, CD25, HLA-DR, ICAM-1, Fascin, CD95 (apo-1/fas), TRAF1, CD40 ve CD86 için de pozitiftir. 2016 Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre NLPHL tipik RS hücrelerinden yoksundur, ancak büyük lobüle çekirdekleri ve düzensiz kontürleri nedeniyle mikroskop görüntüsü patlamış mısır hücreleri olarak da adlandırılan lenfositik ve histiyositik hücrelere (LP) sahiptir. Bu hücreler bazofilik, daha küçük çoklu nükleollere sahip bir çekirdeğe sahiptir ve genellikle CD20, CD45, EMA, CD79a, CD75, BCL6, BOB.1, OCT2 ve J zinciri için pozitiftir. CD30 ve CD15 negatiftir ve genellikle bir HRS hücresinden daha küçüktür ve tipik büyük makronükleolusa sahip değildirler. Malign hücreler CD3, CD4 ve CD57 ekspresyon eden yardımcı T hücreleri ile çevrilidir. LP hücrelerinde sıklıkla pozitif olan diğer belirteçler BCL6 ve EMA'dır (1,29).

## 2.5.Histopatolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında yayımlanan Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması'nda 2016 yılında da belirtildiği gibi Hodgkin lenfoma klasik ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma olarak sınıflandırılmaya devam edildi (21).

**Tablo 1.** HL sınıflandırması ve sıklıkları (5)

1.Klasik HL (%95)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma (NSHL) (%70)</li><li>• Karışık hücreli klasik HL (MCHL) (%25)</li><li>• Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma (LPHL) (%5)</li><li>• Lenfosit yoksun klasik HL (LDHL) (%1'den az)</li></ul>
2.Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma (NLPHL) (%5)

Hodgkin lenfoma alt tiplerine göre tedavi protokollerini değiştirebileceği için alt tip analizi tedavi seçimi için önemlidir (30).

### 2.5.1. Klasik Hodgkin Lenfoma

Klasik Hodgkin lenfoma HL'nin %95'ini oluşturmaktadır ve kendi içerisinde 4 alt tipe incelenmektedir.

Nodüler sklerozan tip klasik HL'nin de %70'ini oluşturmaktadır. 15-35 yaş arası genç yetişkinlerde en sık görülen tiptir. Kaynak açısından zengin ülkelerde görülme sıklığı daha yüksektir. EBV seropozitifliği %10-25 arası değişmektedir. Etkilenen lenf nodülleri inflamatuvar infiltrat ile sklerozan bantlarla karakterizedir. Diğer alt gruplara göre prognozu oldukça iyidir (21,22).

Karma hücreli klasik Hodgkin lenfoma klasik HL vakalarının %20-25'ini oluşturur. Klasik Hodgkin lenfomanın en yaygın 2. alt tipidir. İleri yaşta ve pediatrik grupta olmak üzere bimodal bir yayılım göstermektedir. HIV seropozitif hastalarda ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Hastaların %75'inde EBV pozitifliği saptanmaktadır. HRS hücreleri, sklerozan fibrozis olmaksızın dağınık, karışık bir inflamatuvar zeminde bulunur (8).

Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma tüm klasik HL'lerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Çoğunlukla küçük lenfositlerden oluşan nodüler veya diffüz

hücrel bir arka plan içinde dağınık HRS hücreleri bulunur, nötrofil veya eozinofil içermezler. Hastalarda genellikle büyük mediastinal tutulum olmaksızın periferik lenfadenopati görülür ve genellikle erken evre hastalıkla başvururlar. Kombine kemoterapi rejimleri kullanıldığında tedavi sonuçları çok iyidir (1,8).

Lenfositten yoksun klasik Hodgkin lenfoma gelişmiş ülkelerdeki en nadir klasik HL alt tipidir ve vakaların %1'inden azını oluşturur. Tümör örnekleri, HRS hücreleri tarafından yaygın olarak infiltre edilmiştir ve belirgin bir reaktif inflamatuvar infiltrat içermez. Genellikle HIV enfeksiyonu ile birlikte görülür ve diğer klasik HL alt tiplerine göre prognozu daha kötü seyirlidir (8).

### **2.5.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma**

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma klasik Hodgkin lenfomaların %5-10'unu oluşturmaktadır ve klasik Hodgkin lenfomalardan farklıdır. HRS hücreleri bulunmazken lenfosit predominant hücrelerin varlığı NPLPH tanısı için gereklidir. LP hücreler reaktif lenfositler ve histiyositlerden oluşan lobüler, düzensiz konturlu ve değişken belirginlikte nükleollü genişlemiş çekirdeklere sahiptir. NPLPH' da klasik Hodgkin lenfomadan farklı olarak B hücre işaretleyicisi CD20 pozitifdir ancak CD30 ve CD15'ten negatiftir. Vakaların %75'i erkektir ve tanı yaşı ortalama 40'tır. Çoğu vaka erken evrede tanı alır ve prognozu oldukça iyidir (31,32). Yaygın büyüme paternine doğru ilerlemeyle birlikte histolojisi T hücresi/histiyosit açısından zengin büyük B hücreli lenfomaya benzemektedir (33).

### **2.6.Klinik Bulgular**

Hodgkin lenfoma halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik şikayetler ile kendini gösterebileceği gibi ateş, terleme, kaşıntı, anemi, lökositoz veya lökopeni ile de ortaya çıkabilir. Hastaların en sık başvuru sebebi ise ele gelen lenfadenopatilerdir ve klasik Hodgkin lenfoma hastalarının üçte ikisinden fazlasında başlangıçta lenfadenopati bulunmaktadır. Lenfadenopatiler genellikle sert, ağrısız ve lastiksi bir forma sahiptir. En sık tutulum yeri boyundur ve hastaların %60-80'inde servikal ve/veya supraklaviküler lenfadenopati mevcuttur (6,7).

Servikal bölge dışında mediastinal, supraklaviküler ve aksiller bölge başta olmak üzere çeşitli lenf düğümü bölgelerinde de tutulum görülmektedir. Hastalarında %30'unda aksiller bölgede, %10'unda ise inguinal bölgede lenfadenopatiler görülür. Fizik muayenede tespit edilemeseler de mediastinal lenf bezleri hastaların %50 ila %60'ında ve retroperitoneal lenf bezleri hastaların %30'unda tutulur. Diyafram altında ise lenfadenopati tek başına nadirdir ve hastaların %10'undan azından görülür (34,35).

Ekstranodal tutulum genellikle hematojen yayılımdan kaynaklanırken, primer ekstranodal hastalık nadirdir. En sık tutulan ekstranodal bölgeler akciğer, karaciğer ve kemiği içerir (15).

Kaşıntı, başlangıçta hastaların yaklaşık %10 ila %15'inde görülebilir. 1965 yılında düzenlenen Rye Konferansı'nda kaşıntı, ateş ve gece terlemesi ile birlikte B semptomu olarak kabul edilmiştir fakat 1971 yılında düzenlenen Ann Arbor Konferansı'nda ise şiddetli kaşıntının artık kötü prognostik faktör olarak kabul edilmemesi gerektiği kararı verilmiştir (32).

Ağrı, nonspesifik bir semptom olmakla beraber genellikle kemik tutulumunun olduğu bölgelerde ortaya çıkar ancak nadir de olsa lenfadenopati bölgelerinde de

görülebilmektedir. Az miktarda alkol alımından birkaç dakika sonra başlar. Alkolle ilişkili ağrı klasik HL için spesifiktir (36).

Paraneoplastik bir bulgu olarak hepatik infiltrasyon olmaksızın fulminan karaciğer yetmezliği meydana gelebilir (37).

Dermatolojik olarak klasik HL ile ilişkili olarak iktiyozis, akrokeratoz, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodozum, nekrotizan lezyonlar, hiperpigmentasyon ve deri infiltrasyonu da görülebilir (38,39).

## 2.7.Tanı

Lenfomadan şüphelenilen hastadan ilk olarak detaylı anamnez alınıp hastanın detaylı fizik muayenesi yapılmalıdır. Anamnezde hastanın son 6 ay içerisinde istemsiz kilo kaybı olup olmadığı, ateş yüksekliği olup olmadığı, gece terlemeleri, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı gibi semptomları, vücudunda ele gelen kitle olup olmadığı, yakın zamanda viral bir hastalık geçirip geçirmediği, seyahat öyküsü, mesleki durumu, ailede daha önce hematolojik malignite/hastalık öyküsü olup olmadığı ve hastanın kendi kronik hastalıkları detaylıca sorgulanmalıdır. Tüm vücut inspeksiyonu, tüm lenf nodu bölgeleri palpasyonu, hepatomegali/splenomegali açısından karaciğer ve dalağın fizik muayenesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum laktat dehidrogenaz, albümin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ilk aşamada istenmesi gereken rutin tetkiklerdir. Tutulum gösteren lenf nodu bölgeleri, organları belirlemek ve evreleme amacı ile uygun görüntülemeler yapılmalıdır (11).

Hodgkin lenfomanın kesin tanısını koymak için altın standart yöntem etkilenen lenf nodunun eksizyonel biyopsisidir. Alternatif olarak ulaşılması zor, sinir veya damar gibi dokularla yakın ilişkisi olan lenfadenopatiler için tru-cut biyopsisi de kullanılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi örnekleri kesin tanı için genellikle yetersiz olduğu için önerilmemektedir. Kemik iliği tutulumu saptamak amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (8).

## 2.8.Evreleme

Ann Arbor evreleme sistemi Hodgkin lenfoma için kullanılan standart evreleme sistemidir. 1971 yılında Ann Arbor Konferansı'nda tanımlanmış ve 1988 yılında yapılan Cotswolds Toplantısı'nda ise revize edilmiştir. Evreleme sistemi, hastalığın dört evresine göre hem tutulum yerlerinin sayısını hem de hastalığın diyaframın üstünde veya altında varlığını yansıtır (40).

Evreleme sistemi her evreyi A ve B olarak alt kategorilere ayırır. B kategorisi  $>38^{\circ}\text{C}$  olan açıklanamayan ateşi, gece terlemeleri olan veya tanıdan önceki son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybeden hastaları içerirken, A kategorisi ise bu sistemik semptomların olmadığını hasta grubunu içerir (41).

1971 yılında yayınlanan Ann Arbor Kılavuzu'nda; splenektomi, karaciğer biyopsisi ve kemik iliği biyopsisi gibi invaziv yöntemlerle patolojik evreleme yapılması önerilmiştir fakat 1988 yılında yapılan Cotswold Toplantısı'nda ise invaziv yöntemlerin kullanımı sınırlandırılarak bilgisayarlı tomografi ile gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önerilmiştir (42).

2011 yılında İsviçre'nin Lugano şehrinde düzenlenen 11. Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı'nda PET-BT'nin nodal ve ektranodal tutulumları bilgisayarlı tomografiye göre daha yüksek tanılabilirlik sağlama amacıyla lenfomalar için

standart evreleme sistemine dahil edilmiştir. 2014 yılında ise PET-BT'yi temel alan Lugano (Modifiye Ann Arbor) Sınıflaması tanımlanmıştır (9).

PET-BT'ye ulaşılamayan durumlarda toraks, abdomen ve pelvisin intravenöz kontrastlı BT'si evreleme için kabul edilebilir bir alternatiftir (10).

**Tablo 2.** Modifiye Ann Arbor Sınıflaması (43)

Evre 1	Tek bir lenfatik bölgenin (yani nodal bölge, Waldeyer halkası, timus veya dalak) tutulumu (I); veya herhangi bir lenf nodu tutulumu olmaksızın tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IE).
Evre 2	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu (II); veya aynı taraftaki diğer lenf nodu bölgelerinin tutulumu olsun veya olmasın, bölgesel lenf nodu tutulumuyla birlikte tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IIE).
Evre 3	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III), buna komşu lenf nodu tutulumu ile birlikte ekstralenfatik genişleme (IIIE) veya dalağın tutulumu (IIIS) veya her ikisinin de (IIIE, S) eşlik etmesi mümkündür.
Evre 4	Bir veya daha fazla lenf dışı organın yaygın veya dissemine tutulumu, ilişkili lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın; veya komşu bölgesel lenf nodu tutulumu olmaksızın izole lenf dışı organ tutulumu, ancak uzak bölge/bölgelerdeki hastalıkla birliktelik. Evre IV, karaciğer veya kemik iliğinin, akciğerlerin (başka bir bölgeden doğrudan yayılım dışında) veya beyin omurilik sıvısının herhangi bir tutulumunu içerir.
A	Hiçbir belirti yok.
B	Ateş (sıcaklık >38°C), gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının açıklanamayan kaybı.
E	Bilinen nodal bölgeye bitişik veya yakın olan tek bir ekstranodal bölgenin tutulumu
S	Dalak tutulumu.
X	Tek bir nodal kitlenin 10 cm'den büyük olması veya transtorasik çapın $\geq 1/3$ 'üden büyük olması

## 2.9.Prognostik Faktörler

Hodgkin lenfoma standart tedavi rejimleri ile tedavi edilebilen bir malignitedir. Bu nedenle tedaviyle ilişkili uzun süreli komplikasyon açısından risk altındadır. Hastalığın tekrarlama ihtimalini belirleyen faktörler, tedavide yetersiz kalmak veya aşırıya kaçmamak için hastanın klinik beklenti sonucuna göre tedavi düzenlenmelidir (3).

Evre 1 ve 2 erken evre, evre 3 ve 4 ise ileri evre olarak tanımlanır. Erken evre hastalığı olan hastalar, olumlu ve olumsuz kategorilere ayrılır. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) erken evre hastalık için iki farklı kategoride prognostik faktörler tanımlamaktadır.

**Tablo 3.** EORTC ve GHSG göre erken evre hastalıkta prognostik sınıflama (11)

Risk faktörü	EORTC	GHSG
ESH ve B semptomları	$\geq 50$ mm/saat ve B semptomları yok veya B semptomları olanlarda ESH $\geq 30$ mm/saat	$\geq 50$ mm/saat ve B semptomları yok veya B semptomları olanlarda ESR $\geq 30$ mm/saat
Mediastinal kitle	MTR $>0,35$	MMR $>0,33$
Yaş	$>50$	-
Tutulan lenf nodu sayısı	$\geq 4$	$\geq 3$
Ekstranodal tutulum	-	+

MMR: Mediastinal Kitle Oranı, MTR: Mediasten Toraks Oranı, GHSG: German Hodgkin Lenfoma Study Grup, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

Risk faktörleri yok ise erken evre iyi prognostik faktör, risk faktörlerinden biri bile var ise erken evre kötü prognostik faktör anlamına gelmektedir (11).

İleri evre klasik HL hastaları Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS) ile değerlendirilmelidir (11). IPS  $> 4$  olan hastaların %42'lik 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve %59'luk genel sağkalım (OS) oranına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca 0-3 risk faktörü olan hastaların yaklaşık %80'i %71'lik 5 yıllık PFS'yi ve %80'den büyük OS'yi korumaktadır (44).

**Tablo 4.** Uluslararası Prognostik Skorlama (IPS-7) (45)

Serum albümin $<4$ g/dL
Hemoglobin $<10,5$ g/dL
Erkek cinsiyet
Yaş $\geq 45$
Evre 4 hastalık
Lökosit sayısı $\geq 15.000$ /mikroL
Mutlak lenfosit sayısı $<600$ /mikroL ve/veya toplam lökosit sayısının %8'inden az olması
<ul style="list-style-type: none"><li>• 0-2 puan düşük risk</li><li>• 3-4 puan orta risk</li><li>• 5-7 puan yüksek risk</li></ul>

## 2.10. Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksi

Klasik Hodgkin lenfomanın karakteristik hücreleri Reed-Stenberg hücreleri IL-6, IL-10 ve TNF- $\alpha$  gibi pro ve anti-inflamatuar mediatörlerin artışı, Th2-çekimli kemokin TARC/CCL17'nin aşırı salınmasını tetikler ve HL'de sistemik inflamasyonun temelini oluşturur. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyi gibi inflamatuvar belirteçler ileri evre hastalık ve B semptomlarıyla bağlantılı olup prognozu belirlemede yardımcıdır (46,47). İleri evre hastalarda kullanılan IPS de

albümin, hemoglobin, lökosit, lenfosit gibi sistemik inflamasyon göstergelerini içerir (45).

AISI ilk kez 2018 yılında Paliogiannis ve arkadaşlarının Toraks Hastalıkları Dergisi'ndeki makalesinde tanımlanan nötrofiller, monositler, lenfositler ve trombositler dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerini içeren yeni bir ölçümdür. AISI; nötrofil, trombosit, monosit çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır ve inflamasyonun şiddetini değerlendirerek hastalıklarda prognostik değerlendirme sağlar (12,48).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 18 yaş ve üzeri konjestif kalp yetmezliği hastalarında, belirlenmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak, AISI tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler ve kardiyovasküler mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yapılan diğer araştırmalarda da AISI ile hipertansiyon, idiyopatik pulmoner fibrozis, tiroid nodülleri, COVID-19'un şiddeti ve mortalitesi, kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, özofagus kanseri, prostat kanseri, akut koroner sendrom ve albüminüri gibi durumlar arasında ilişkiler olduğunu gösterilmiştir. Bipolar hastalığının da patofizyolojisini anlamada, teşhis etmede, prognozunu değerlendirmede ve tedaviyi izlemede sistemik inflamasyonun yardımcı olabilecek umut verici bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda çeşitli inflamatuvar hastalıklarda AISI'nın hastalık şiddeti ve mortalitenin güvenilir bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (12–14).

## **2.11.Tedavi**

Günümüzde Hodgkin lenfoma patofizyolojisinin anlaşılması, histopatolojik alt yapısının gösterilmesi ve tedavisinin temelini oluşturan kemoterapi ve radyoterapi teknolojinin ilerlemesi ile yüksek oranda tedavi edilebilir bir malignite konumuna gelmiştir. 0-19 yaşları arasında klasik Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda 5 yıllık göreceli sağkalım %96,4 ve 20-64 yaşları arası tanılı hastalarda %89,8'dir (8).

HL'nin başlangıç tedavi protokolüne hastalığın histopatolojisi, evresi, olumsuz risk faktörleri ve hastanın komorbiditelerine göre karar verilir. HL'de erken evre hastalarda temel tedavi kemoterapi ve ardından radyoterapi kombinasyonu iken ileri evre hastalarda radyoterapi ile birlikte veya tek başına daha uzun süreli kemoterapi tedavisidir (3).

### **2.11.1 Klasik Hodgkin Lenfomada Erken Evre İyi Prognostik Grupta Tedavi**

Yakın tarihe kadar erken evre iyi prognostik grupta yer alan hastalarda standart tedavi genişletilmiş alan (EF) radyoterapisiydi. Ancak, geniş alana radyoterapi uygulanması yüksek nüks oranı ve uzun vadeli mortal etkilere sebep olmuştur bu nedenle EF radyoterapisinden uzaklaşmıştır. EF yerine, erken evre hastalıkta kısa süreli kemoterapi ve yalnızca başlangıçta etkilenen lenf nodu bölgeleriyle sınırlı tutulan alan radyoterapisi (ISRT) kombine tedavi olarak birleştirilmiştir (49).

Standart tedavi olarak 2 kür ABVD (Adriamisin /Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) ve ilgili alan radyoterapisi önerilmektedir. GHSG tarafından yapılan HD16 çalışması 2 kür ABVD alan hasta PET-BT kontrolü negatif olan hasta grubunda radyoterapisiz takibin hastalığın kontrolünde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. Rutinde radyoterapisiz tedavi önerilmemektedir (50,51).

Erken evre iyi hastalığa sahip 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda, iki siklustan fazla ABVD verilmesi gerektiğinde pulmoner toksisiteden kaçınmak için bleomisin tedavi protokolünden çıkarılabilir (52).

### **2.11.2 Klasik Hodgkin Lenfomada Erken Evre Kötü Prognostik Grupta Tedavi**

Standart tedavi olarak 4 kür ABVD + ISRT önerilir. Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada 4 kür ABVD + tutulan alan radyoterapisi alan hasta grubu ile 2 kür ABVD + 2 kür yüksek doz BEACOPP-eskaleli (Yüksek doz Bleomisin, Etoposid, Adriamisin /Doksorubisin, Siklofosamid, Onkovin /Vincristin, Prokarbazin, Prednizon) ve tutulan alan radyoterapisi alan hasta grubu karşılaştırılmıştır. 2 kür ABVD + 2 kür BEACOPP-eskaleli + ilgili alan radyoterapisi alan hasta grubunda daha fazla toksisite görülmesine rağmen genel sağkalım daha yüksek olması nedeni alternatif tedavi olarak kabul edilmiştir (53,54).

Erken evre kötü prognostik faktörlere sahip hasta grubunda tedavinin radyoterapi uygulanmadan tamamlanması tartışma konusudur. Hastalarda 2 kür ABVD sonrası kontrol PET-BT negatif olan hasta grubunda radyoterapi uygulanmayan protokollerde hastalarda 10 yıllık nüksüz sağkalımın radyoterapi uygulananlara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen 2 kür BEACOPP-eskaleli + 2 kür ABVD alan hastalarda kontrol PET-BT negatif olanlar kombine standart uygulamaya göre non-inferior sonuçlar göstermiştir ve radyoterapisiz protokol uygulanabileceği gösterilmiştir (55).

### **2.11.3 Klasik Hodgkin Lenfomada İleri Evre Hastalığı Olan Grupta Tedavi**

İleri evre hastalık için standart tedavi rejimi çoklu ajan kemoterapisidir. Standart önerilen kemoterapi rejimi 6-8 kür ABVD olarak belirlenmiştir. GHSG HD9 çalışmasında 8 kür BEACOPP-eskaleli alan hasta grubunda ABVD alan hasta grubuna göre progresyonsuz ve toplam sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir. Fakat BEACOPP-eskaleli alan hasta grubunda da toksik yan etkilerin görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nüks eden hastalarda ABVD tedavisi alan hastaların kurtarma rejimlerine daha BEACOPP tedavisi alanlara göre daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (56,57).

RATHL çalışmasında 2 kür ABVD sonrası PET-BT negatif hastalarda AVD (Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin) ile tedavi tamamlandığında ABVD protokolü uygulanan hastalarla benzer progresyonsuz ve toplam sağkalım sağlandığı ve daha az pulmoner toksisite geliştiği gösterilmiştir (58).

60 yaş üstü hastalarda ciddi toksisite gelişme olasılığı daha yüksek olması nedeni BEACOPP tabanlı kemoterapi protokolü önerilmemektedir. Bu hastalarda 2 kür ABVD protokolü ardından pulmoner toksisite riskini azaltmak amacıyla AVD protokolü ile tedavi önerilmektedir (59).

İleri evrede genellikle kemoterapi sonrası rezidüel kitle varsa ve PET-BT pozitif ise radyoterapi uygulanır. 60 yaş altı ileri evre hastalarda 6 kür BEACOPP-eskaleli sonrası 2,5 cm'den büyük PET-BT pozitif kitlesi olan hastalarda RT ile konsolidasyon tedavisi önerilmektedir (57).

#### **2.11.4 Klasik Hodgkin Lenfoma Relaps Refrakter Hastalığı Olan Grupta Tedavi**

İlk tedaviden sonra remisyona giren hastada 12 aydan kısa sürede hastalığın yeniden ortaya çıkması veya büyümesi erken relaps, 12 aydan uzun sürede yeniden ortaya çıkması veya büyümesi geç relaps olarak tanımlanır. Önceki tedaviye yanıt alınmaması veya tedavi sırasında/bitimini izleyen ilk 3 ay içinde hastalığın progresyon göstermesi primer refrakter hastalık olarak tanımlanır (60,61).

Klasik Hodgkin lenfoma hastalarının %10-30'unda birinci basamak tedavi sonrası relaps/refrakter hastalık gelişmektedir. Relaps/refrakter klasik HL'de ilk basamak tedavi genellikle yüksek doz kemoterapi rejimleridir. Bu tedavilerin amacı yüksek oranda tümör yükünü azaltmak ve hastayı otoplastik kemik iliği transplantasyonuna (OKİT) hazırlamaktır. Yaygın kullanılan rejimler arasında DHAP (Deksametazon, Yüksek doz Ara-C, Sisplatin), ICE (İfosfamid, Karboplatin, Etoposid) ve GDP (Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin) yer almaktadır. Yüksek doz kurtarma kemoterapisi sonrası PET-BT ile yapılan evreleme sonrasında tam yanıtlı hastalar uygun olmaları halinde OKİT'e geçerler. OKİT öncesi veya sonrası CD30'a karşı monoklonal antikor olan brentuximab vedotin relaps/refrakter hastalıkta kemoterapilerle kombine veya tek başına kullanılabilir. Brentuximab vedotin ile veya OKİT sonrası progresyon gösteren hastalarda nivolumab ve pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörlerinin kullanılabilmesi gösterilmiştir (62-66).

Kurtarma kemoterapisine kısmi yanıt veren bazı hastalar OKİT ile tedavi edilebilir. Kısmi yanıt veya daha az yanıt elde eden hastalar için kabul edilen seçenek üçüncü basamak kemoterapi (RT ile veya RT olmaksızın) ile tedavi etmek yerine doğrudan OKİT'e geçmektir. OKİT sonrası relaps/refrakter hastalığı olan hastalarda düşük yoğunluklu allojenik KİT (Kemik iliği transplantasyonu) uygulanabilir (67,68).

#### **2.11.5 Risk Faktörü Olmayan Evre IA Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavi**

NPHL klasik Hodgkin lenfomaya göre genellikle daha yavaş ilerler. Klinik risk faktörleri olmadan gelen evre IA NPHL hastaları için sadece 30 Gy'de ISRT standart tedavidir (69).

#### **2.11.6 Evre IA Dışında Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi**

Evre IA dışındaki NPHL hastaları genellikle klasik Hodgkin lenfoma gibi tedavi edilir. Lenfosit predominant hücreler CD20 ekspresyonu için tedaviye anti-CD20 antikorları eklenebilir (70).

#### **2.11.7 Nükseden/Dirençli Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi**

NPHL nüksü şüphesi olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce non-Hodgkin lenfomaya dönüşümü dışlamak için mutlaka biyopsi alınmalıdır. Lokalize NPHL nüksleri, tek başına verilen rituximab veya ofatumumab gibi anti-CD20 antikorlarıyla etkili bir şekilde tedavi edilebilir. İleri evre nüks NPHL'li hastalar için R-CHOP (Rituximab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon) tedavi protokolü önerilmektedir (70,71).

#### **2.12 Hodgkin Lenfomada Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi**

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için önerilen standart görüntüleme yöntemi PET-BT'dir. Hastalarda tedavi sonrası inflamatuvar değişikliklerin devam

etmesi nedeniyle kemoterapiden 3-8 hafta ve radyoterapiden 8-12 hafta sonra PET-BT çekilmelidir. PET-BT'nin standart değerlendirilmesi için standardize tutulum değerine (SUV) göre oluşturulan Deauville 5 puanlı görsel ölçek kriterleri kullanılmaktadır (9,72,73).

**Tablo 5.** Deauville 5 Puanlık Görsel Ölçek Kriterleri

<b>Deauville 5 puanlık skor</b>
1. Tutulum yok.
2. Tutulum $\leq$ mediasten.
3. Tutulum $>$ mediasten ancak $\leq$ karaciğer.
4. Karaciğerden orta derecede fazla tutulum (normal karaciğerin önemli bir bölgesinde maksimum SUV'dan fazla olması önerilir).
5. Karaciğer ve/veya yeni lezyonların üstünde tutulum belirgin olarak artmıştır (maksimum karaciğer SUV'undan 2-3 kat daha fazla).
X. Lenfoma ile muhtemelen ilgisi olmayan yeni tutulum alanları.

Tedavi sonrası yapılan görüntüleme Deauville 1, 2 ve 3 puanları alan hastalar nodal veya ektranodal bölgelerde rezidüel kitle olsun veya olmasın tedaviye tam metabolik yanıtı olarak değerlendirilir. Deauville 4 veya 5 olan hastalarda tedavi arası PET-BT'de FDG (Florodeoksiglikoz) tutulumu azalmış ise kısmi metabolik yanıt olarak, tedavi sonrası 4 veya 5 puan hastalar ise rezidüel metabolik hastalık olarak değerlendirilir. Tedavi sonu 4 veya 5 puan alıp FDG tutulumunda değişiklik olmayan hastalar stabil hastalık, başlangıç seviyesinde göre FDG tutulumu artan veya lenfoma ile uyumlu yeni odaklar olan hastalar ise progresse hastalık olarak değerlendirilir (73).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir araştırmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu çalışmaya Ocak 2014 ve Şubat 2025 tarihleri arası İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran Hodgkin lenfoma nedeniyle takip edilen hastalar dahil edildi.

#### 3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne son 10 yılda başvurmuş ayaktan veya yatarak takip edilmiş hastalar tespit edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Patolojisi Hodgkin lenfoma olarak raporlanması
2. Tanı esnasında nötrofil, monosit, lenfosit, platelet verileri olması

Dışlama kriterleri:

1. Gebe olmak
2. 18 yaşın altında olmak
3. Romatolojik veya kollajen doku hastalığı tanısı olanlar
4. Aktif enfeksiyon bulgusu olanlar

#### 3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişken: AISI skoru, toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım

Bağımsız değişken: Mutlak nötrofil sayısı, mutlak monosit sayısı, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı.

#### 3.5. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya, belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine göre analiz edildiğinde, 108 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik ve klinik veriler, hasta dosyaları ve hastanenin Hasta Bilgileri Yönetim Sistemi'nden (HBYS) taranarak elde edilen veriler, analiz edilmek üzere hazırlanan Statistical Package for Social Science (SPSS) veri tabanına yüklendi.

#### 3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi ve Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student T Testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. AISI için cut-off değeri ROC Curve analizi ile belirlendi.

Sağkalım analizi değerlendirmede Kaplan Meier analizi yapıldı. Ayrıca AISI değeri ile IPS skorunun OS, PFS üzerine etkisi Cox regresyon kullanılarak

multivariete analiz ile değerlendirildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

### **3.7. Araştırma Takvimi**

22 Aralık 2024- 1 Şubat 2025: Tez konusu belirlemek için araştırmalar yapıldı.

1 Şubat – 28 Şubat 2025: Belirlenen tez konusu hakkında literatür taraması yapıldı.

13 Mart 2025 tarihinde etik kurul onayı alındı.

14 Mart 2025 -31 Temmuz 2025: Çalışma için veriler toplandı.

1 Ağustos -30 Eylül 2025: Tez yazıldı.

### **3.8. Etik İzinler**

Çalışmaya, İzmir Kâtip elebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı (13 Mart 2025 tarih ve 0123 karar numaralı).

#### 4. BULGULAR

HL tanısı alan 108 hastanın ortanca yaşı 43 olup (18-82), hastaların 70'i (%65) erkek, 38'i (%35) kadındı. HL tanı tipleri incelendiğinde; 60 hasta miksellüler (%56), 38 hasta nodüler sklerozan (%35), 5 hasta lenfositten zengin (%5), 3 hasta lenfositten fakirdi (%3) ve 2 hasta lenfosit predominanttı (%2). Hastalık evreleri açısından değerlendirildiğinde; 32 hasta (%30) erken evre olup, 76 hasta (%70) ileri evre 3-4'tü. 23 hastanın (%21) bulky hastalığı mevcuttu. 42 hastanın (%39) B semptomu olup; 18 hastanın (%17) kemik iliği biyopsisine göre, 40 hastanın (%37) ise PET-BT görüntüleme sonucuna göre kemik iliği tutulumu vardı.

Tanı yerleri değerlendirildiğinde; 70 hastanın (%64) servikal lenf nodundan, 25 hastanın (%23) mediastinal lenf nodundan, 12 hastanın (%11) batın içi lenf nodundan ve 1 hastanın ise kemik iliği biyopsisinden Hodgkin lenfoma tanısı almış olduğu görüldü. IPS skorlarına bakıldığında IPS skoru (0-1-2) düşük 62 hasta (%58), IPS skoru (3-4) orta 38 hasta (%35) ve IPS skoru yüksek (5-6) 8 hasta (%7) vardı.

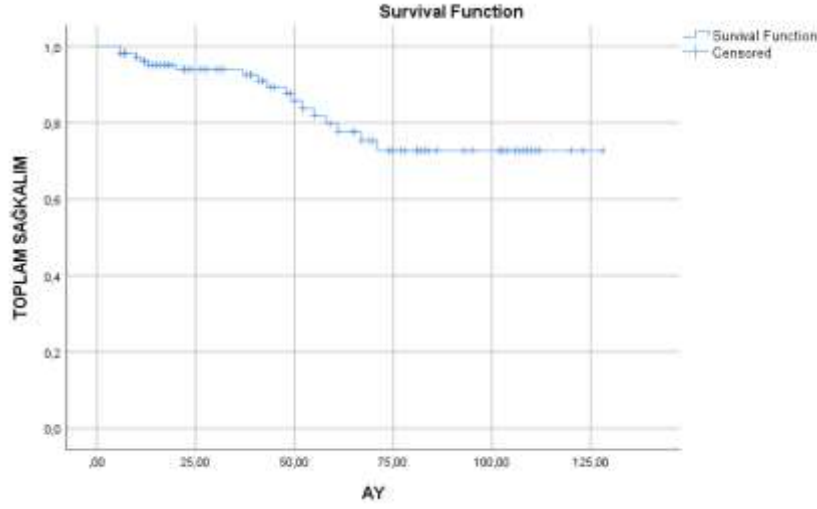
Hastaların tedavileri incelendiğinde ise; 98 hasta (%91) ABVD ve 5 hasta COPP (%4,5) almıştı. 5 hasta Brentuksimab-AVD (%4,5) almış olduğu görüldü. Tedavi yanıtları bakıldığında; 88 hasta (%81,6) CR (Tam remisyon), 5 hasta (%4,5) PR (Parsiyel remisyon) ve 8 hasta (%7,5) KY (Kısmi yanıt) ve 7 hasta (%6,4) ise tedavi yanıtsızdı. 20 hastada (%18,5) takipte progrese hastalık, 15 hastada ise (%14) nüks olduğu gözlemlendi. Toplamda 20 hastada (%18,5) otolog kemik iliği transplantasyonuna gidilmişti. Tedavi yan etkileri incelendiğinde; 20 hastada (%18,5) nötropenik ateş, 12 hastada bleomisin toksisitesi (%11), 7 hastada periferik nöropati (%6,5), 1 hastada kanama ve 2 hastada ise hepatotoksosite gözlemlendi. 66 hastada (%63) ise yan etki gözlenmemişti. Hastalarımızın tanı almış ek hastalık durumları incelendiğinde 11 hastada diabetes mellitus (DM), 7 hastada hipertansiyon, 5 hastada koroner arter hastalığı (KAH), 2 hastada malignite ve 2 hastada hipotiroidi gözlemlendi.

Hastalarımızın laboratuvar verileri ile karakteristik özellikleri Tablo 6'de verildi.

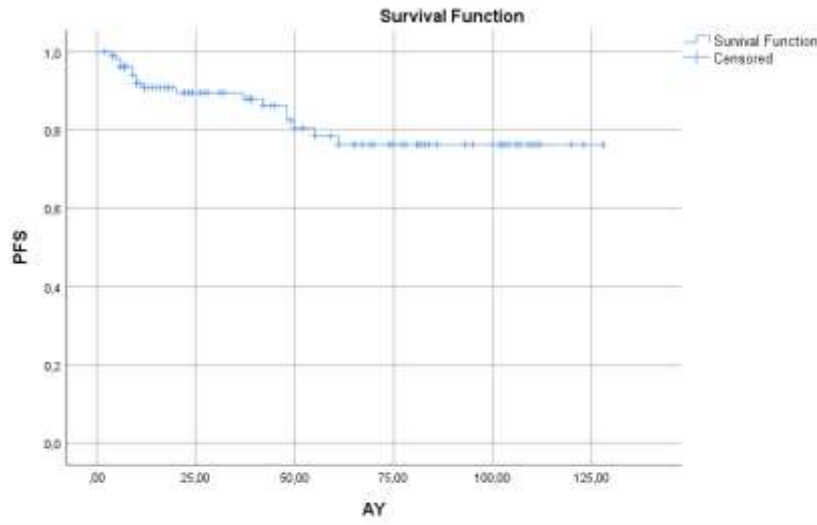
**Tablo 6.** Hastaların Laboratuvar verileri ve karakteristik özellikler

	<b>Hasta</b> <b>N: 108 (%)</b>
<b>Medyan yaş</b>	43 (18-82)
<b>Cinsiyet E/ K</b>	70(65) / 38 (35)
<b>Hb (g/dl )</b>	12 (7-17)
<b>Nötrofil (mm<sup>3</sup>)</b>	7000 (640-22000)
<b>Lenfosit (mm<sup>3</sup>)</b>	1800(310-16000)
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup>)</b>	353 (143-732)
<b>LDH (U/L)</b>	202 (93-488)
<b>Sedimentasyon(mm/h)</b>	56 (3-122)
<b>Serum albümin (g/dL)</b>	4.6 (2.6-4.4)
<b>Bulky hastalık</b>	23(%21)
<b>Tanı Tipi</b>	
<b>Miks Tip</b>	60 (%56)
<b>Nodüler sklerozan</b>	38(%35)
<b>Lenfositten zengin</b>	5(%5)
<b>Lenfositten fakir</b>	3(%3)
<b>NLPDHL</b>	2(%2)
<b>Tanı anı evre</b>	
<b>Erken Evre</b>	32(%30)
<b>İleri Evre</b>	76(%70)
<b>IPS skoru</b>	
<b>Düşük</b>	62(%58)
<b>Orta</b>	38(%35)
<b>Yüksek</b>	8(%7)
<b>AISI Skoru Düşük</b>	52(%48)
<b>AISI Skoru Yüksek</b>	56(%52)
<b>OKIT</b>	20(%18,5)
<b>Ölüm</b>	17(%16)

Hastaların sağkalım analizleri incelendiğinde 91 hasta (%84) sağ olup, 17 hasta (%16) kaybedilmişti. Toplam sağkalım (OS) süresi  $105 \pm 5$  aydı (96-115 ay). 5 yıllık toplam sağkalım %88 olarak saptandı (Şekil 1). Progresyonsuz sağkalım ise  $105 \pm 4$  aydı (95-114 ay) (Şekil 2).

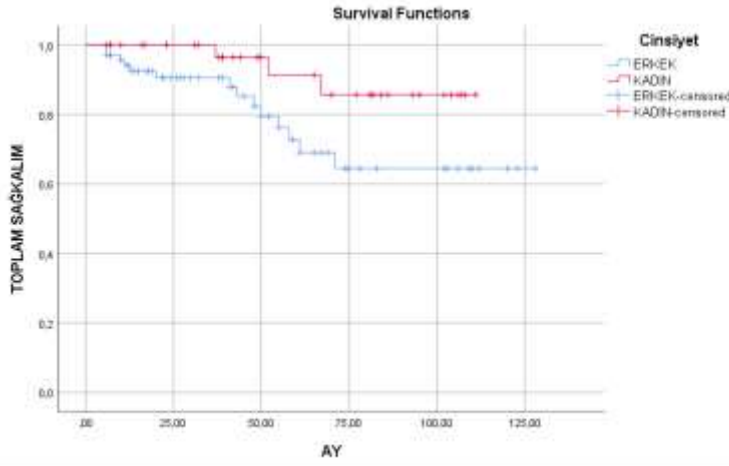


Şekil 1: Toplam Sağkalım Durumu



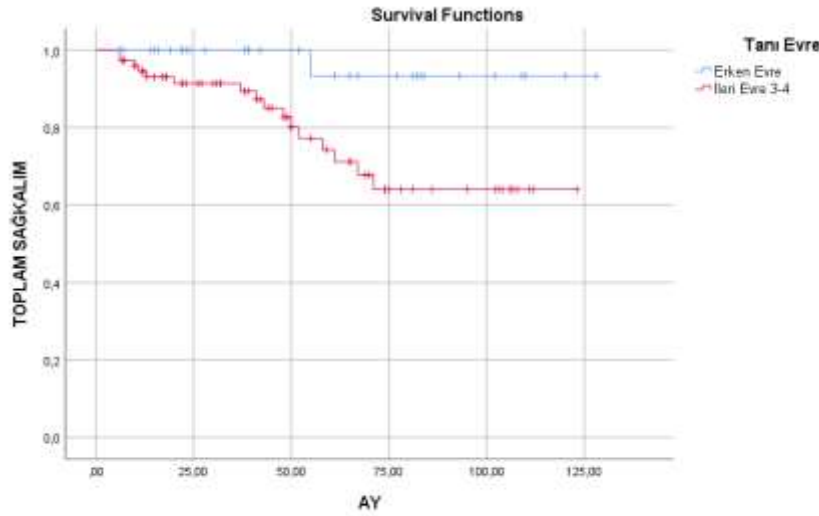
Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım Durumu

Cinsiyet açısından sağkalım analizi yapıldı. Erkek cinsiyette OS  $98 \pm 7$  ay (7-85 ay), kadın cinsiyette OS  $103 \pm 4$  ay (4-94 ay) olup cinsiyete göre sağkalım açısından istatistiksel anlamlı şekilde erkek cinsiyette daha kısa saptandı ( $p=0.047$ ). Ayrıca PFS açısından da her iki cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0.058$ ) (E; 97 ay (83-111 ay), K; 102 ay (93-111 ay)).

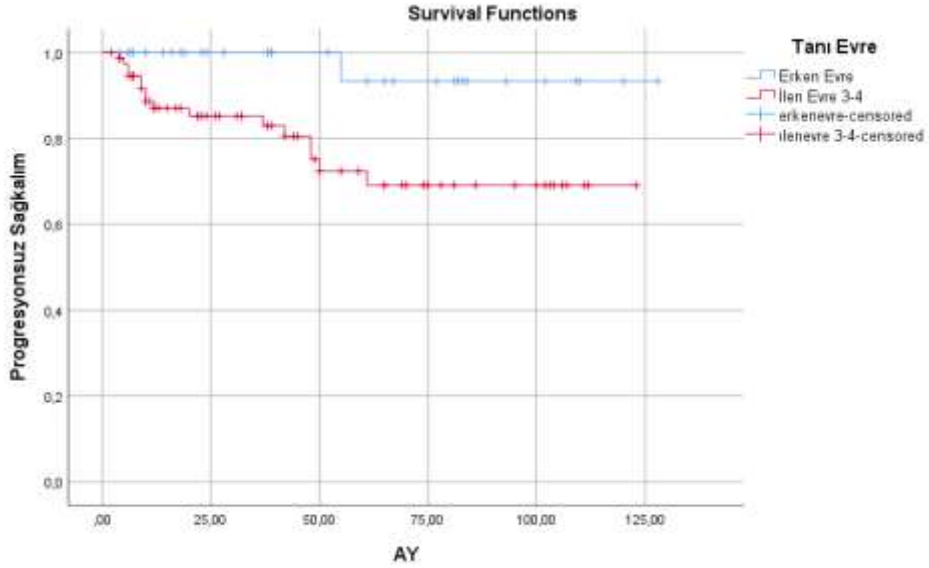


**Şekil 3:** Cinsiyete Göre Toplam Sağkalım Durumları

Tanı evresine göre sağkalım durumları bakıldığında, erken evre hasta grubunda OS  $123 \pm 4$  ay (114-132 ay), ileri evre hastalarda OS  $94 \pm 6$  (83-106 ay) olup ileri evre hastalarda sağkalımın istatistiksel anlamı daha kısa olduğu görüldü ( $p=0.019$ ) (Şekil 4). PFS de benzer şekilde erken evre hasta grubunda daha uzundu. ( $123$  ay (113-132 ay) x  $94$  ay (82-106 ay) ( $p=0.018$ )) (Şekil 5).

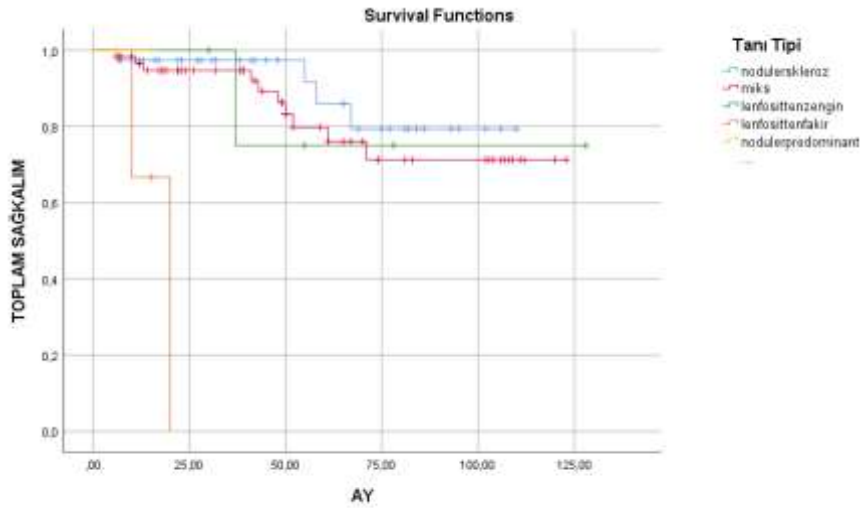


**Şekil 4:** Tanı Evresine Göre Toplam Sağkalım Durumları

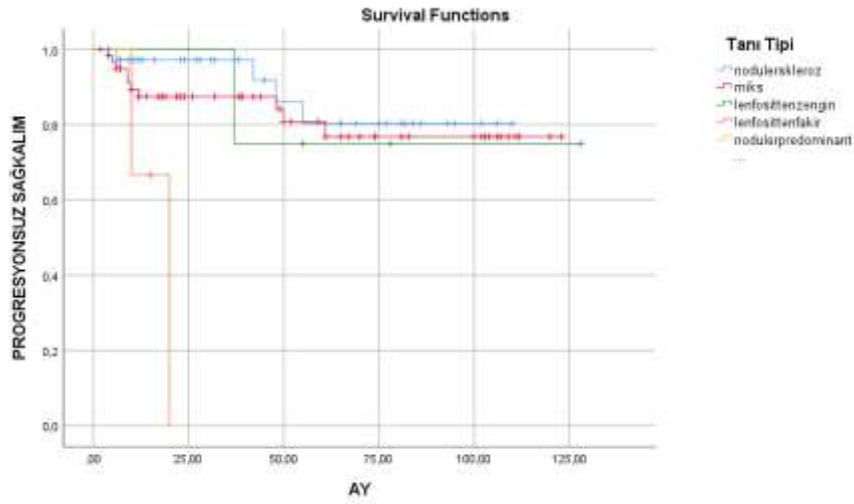


Şekil 5: Tanı Evresine Göre Progressyonsuz Sağkalım Durumları

Tanı tipine göre sağkalımlar bakıldığında; lenfositten fakir (2 ex) ve mikstipte (10 ex) olanların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu, lenfositten zengin ve nodüler sklerozan grubundakilerin ise daha iyi sağkalımları olduğu görüldü (OS  $p=0.0001$ , PFS  $p=0.024$ ) (Şekil 6,7).

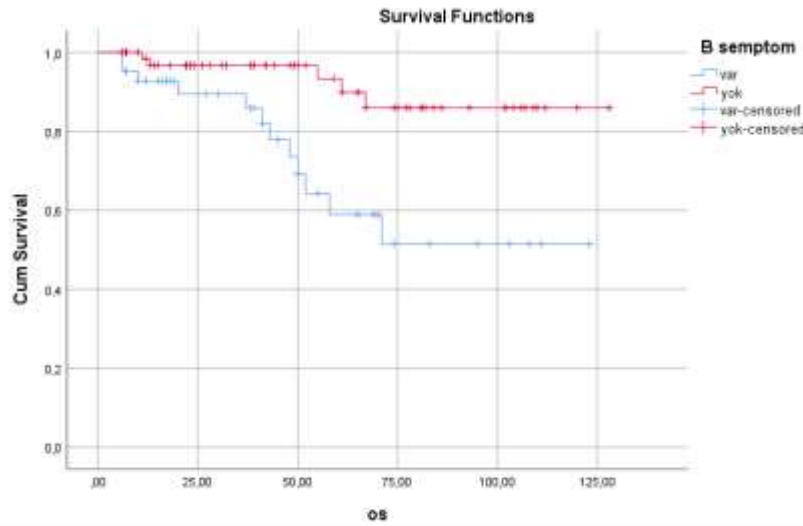


Şekil 6: Tanı Alt Tipine Göre Toplam Sağkalım Durumları



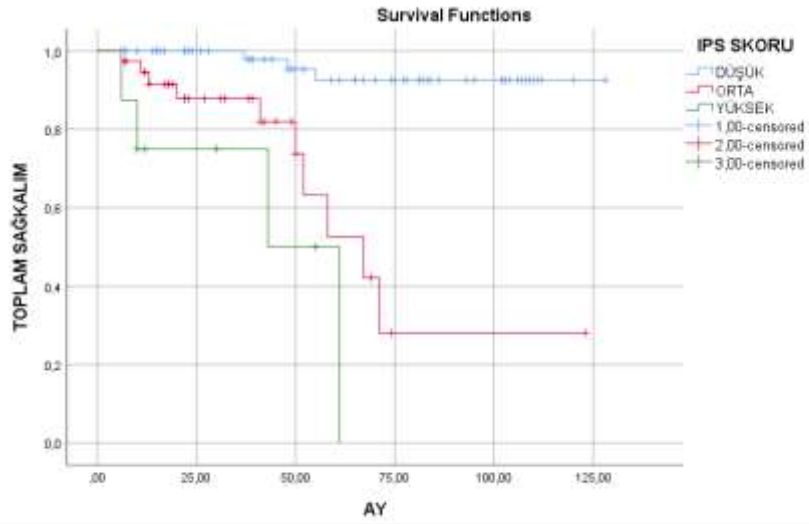
Şekil 7: Tanı Alt Tipine Göre Progressyonsuz Sağkalım Durumları

Bulky hastalığın sağkalıma etkisi yoktu ( $p=0.1$ ). B semptomu olan hastaların OS daha kısa bulundu (84 ay (68-101 ay) x 117 ay (108-126 ay))  $p=0.002$  (Şekil 8).

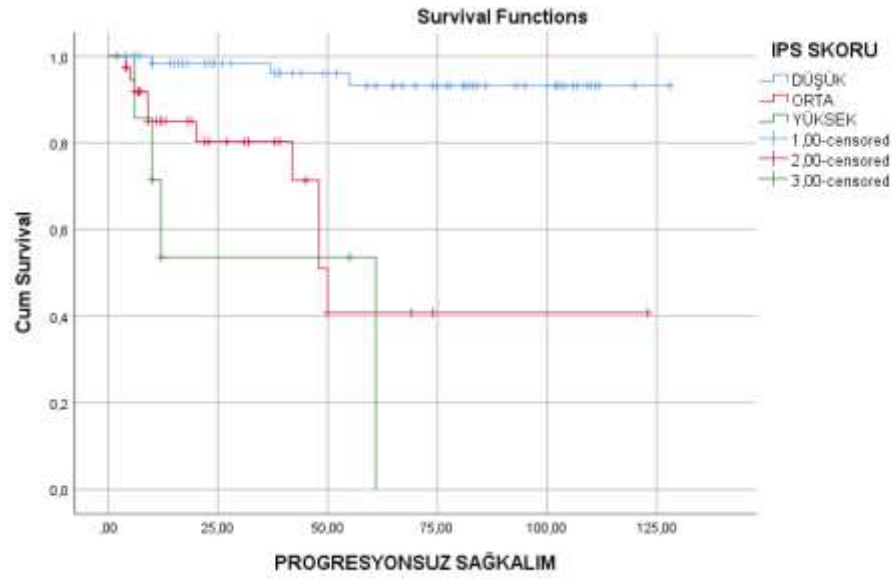


Şekil 8: B Semptom Durumunun Sağkalıma Etkisi.

IPS skor durumuna göre OS incelendiğinde IPS skoru düşük olan 62 hastanın 3'ü ex olmuş, IPS skoru orta olan 38 hastadan 10 tanesi, IPS skoru yüksek olan 8 hastadan ise 4 tanesi kaybedilmişti. IPS skoru düşük olan grupta OS  $122 \pm 3$  ay (115-128 ay), IPS skoru orta olan grupta OS  $71 \pm 10$  ay (51-91 ay) ve IPS skoru yüksek olanlarda OS  $43 \pm 9$  ay (25-61 ay) olduğu görüldü. IPS'ye göre 5 yıllık OS; %93, %63 ve %50 olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı şekilde IPS skoru yükseldikçe sağkalım azalmıştı ( $p=0.0001$ ) (Şekil 9). PFS açısından incelendiğinde de benzer şekilde IPS skoru düşük olanlarda PFS daha uzun bulundu ( $p=0.0001$ ). Düşük skorlu IPS grubunda PFS 121 ay (115-128 ay), orta IPS skoru olanlarda 71 ay (47-94 ay) ve yüksek IPS grubunda 37 aydı (13-60ay) IPS'ye göre 5 yıllık PFS; %93, %71 ve %53 olarak bulunmuştur (Şekil 10).



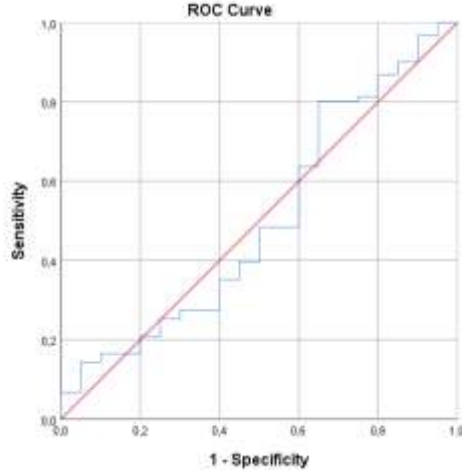
Şekil 9: IPS Skoruna Göre Toplam Sağkalım



Şekil 10: IPS Skoruna Göre Progresyonsuz Sağkalım

Hastalarımızın AISI Skorları ROC curve analizi ile optimal cut-off değeri olan 915.17'ye (sensitivite 48, spesifite 52, AUC 0.503 95% CI: 0.356-0.649, Şekil 11) göre AISI skoru düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Düşük ve yüksek AISI skoruna sahip hastaların özellikleri Tablo 7'de verildi.

Yüksek AISI grubundaki hastaların hemoglobin düzeyi ve trombosit değerlerinin daha düşük, nötrofil ve sedimentasyon değerlerinin daha yüksek olduğu izlendi. Yüksek AISI'ya sahip olanların daha ileri evre, daha yüksek IPS skoruna sahip olduğu saptandı.

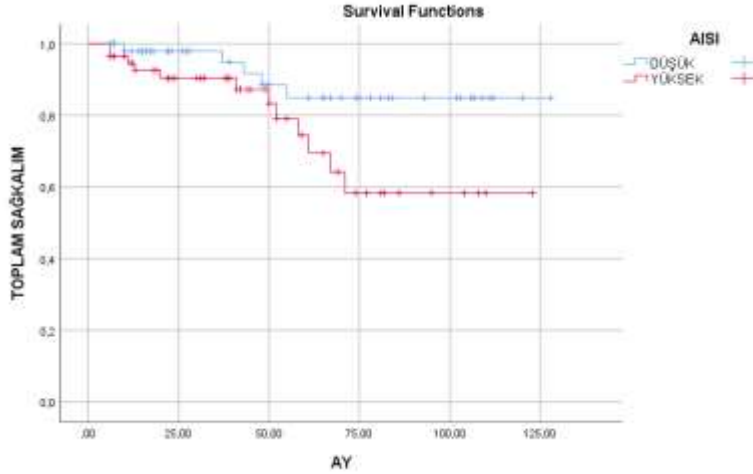


Şekil 11: AISI İçin Optimal Cut-off Değeri (Roc curve ile)

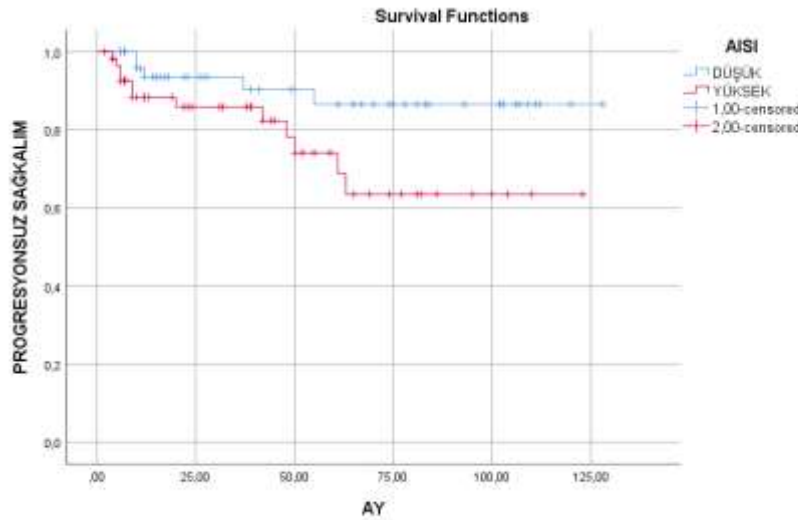
**Tablo 7.** Düşük ve Yüksek AISI Skoruna Göre Hastaların Özellikleri

	<b>DÜŞÜK AISI SKOR</b> N: 52 (%)	<b>YÜKSEK AISI SKOR</b> N: 56(%)	<b>P Değeri</b>
<b>Medyan yaş</b>	43 (18-77)	42 (18-82)	0.7
<b>Cinsiyet E/K</b>	34(65) / 18(35)	36(64) / 20(36)	0.9
<b>Hb (g/dl)</b>	13 (7-17)	11 (6.9-15)	<b>0.0001</b>
<b>Nötrofil (mm<sup>3</sup>)</b>	4400(640-8400)	9500 (2500-22000)	<b>0.0001</b>
<b>Lenfosit (mm<sup>3</sup>)</b>	2140 (310-1680)	3800 (420-1600)	0.17
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup>)</b>	414(215-732)	243(143-571)	<b>0.001</b>
<b>LDH (U/L)</b>	188 (104-368)	215 (93-488)	0.09
<b>Sedimentasyon (mm/h)</b>	40 (3-118)	71 (7-122)	<b>0.001</b>
<b>Serum albümin (g/dL)</b>	3.4 (2.6-4.4)	3.9 (2.6-4.4)	0.08
<b>Kİ Tutulum</b>	4(8)	25(45)	0.08
<b>Nüks hastalık</b>	6(12)	9(16)	0.5
<b>B semptom</b>	17(33)	25(45)	0.2
<b>Bulky</b>	8(15)	15(27)	0.15
<b>Tanı Evre</b>			<b>0.018</b>
<b>Erken Evre</b>	21(40)	11(20)	
<b>İleri Evre</b>	31(60)	45(80)	
<b>IPS Skoru</b>			<b>0.0001</b>
<b>Düşük</b>	40 (77)	22(39)	
<b>Orta</b>	9 (17)	14(25)	
<b>Yüksek</b>	3 (6)	20(36)	
<b>Otolog nakil</b>	7(14)	13(23)	0.09
<b>Toplam Sağkalım</b>	115 ay (6-128)	92 ay (6-123)	<b>0.048</b>
<b>PFS</b>	115 ay (6-128)	91 ay (2-123)	<b>0.045</b>
<b>Ölüm</b>	5 (10)	12 (21)	<b>0.001</b>

Düşük AISI skoruna sahip 52 hastanın 5'i kaybedilmiş, AISI skoru yüksek olan 56 hastadan ise 12'si kaybedilmişti. Düşük AISI skorlu grupta OS 115 ay (104-125 ay), yüksek AISI skoru olanların ise OS 92 ay (77-106 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde yüksek AISI skoruna sahip olanlarda sağkalım daha kısaydı ( $p=0.048$ ) (Şekil 12). PFS açısından incelendiğinde de düşük AISI Skorlu grupta PFS 115 ay (104-125 ay), yüksek AISI grubunda 91 ay (76-106 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde yüksek AISI skoruna sahip olanlarda PFS daha kısa bulundu ( $p=0.045$ ) (Şekil 13).



Şekil 12: Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksinin Toplam Sağkalıma Etkisi



Şekil 13: Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksinin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi

AISI ve IPS skorları multivariete analiz ile sağkalım analizi yapıldığında IPS skoru anlamlılığını korurken AISI skoru anlamını yitirmişti ( $p= 0.0001$ ,  $p= 0.71$ ).

## 5. TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma, insidansı 100.000'de 2-3 olan hematolojik bir malignitedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı küresel kanser istatistikleri veri tabanı olan GLOBOCAN 2020 Türkiye'de Hodgkin lenfoma insidansını 0,75/100.000 olarak açıklamıştır (4,74). HL görülme sıklığı 15-35 yaş arası genç erişkinler ve 55 yaş üzeri ileri yaş yetişkinlerde olmak üzere bimodal bir dağılım göstermektedir (8). Bizim çalışmamızda ise 108 hastanın ortanca yaşı 43'tür.

Dünya genelinde erkeklerde görülme oranı kadınlara göre yaklaşık 1,2-1,4:1'dir (75). 2000-2020 yıllarında Amerik Birleşik Devletleri (ABD)'nde yetişkin HL'nin cinsiyet, ırk/etnik köken, yaş ve histolojik alt gruplara göre insidans oranları incelenen bir araştırmada 100.000 kişi başına yaşa göre standardize edilmiş insidans oranını erkeklerde 3,83 ve kadınlarda 2,92 olduğu gösterilmiştir (76). Hasta grubumuzun da 70'i (%65) erkek, 38'i (%35) kadın olmak üzere benzer şekilde erkek hasta oranı yüksek bulunmuştur.

Gelişmiş ülkelerde histopatolojik alt tip olarak %70 oranında en yaygın NSHL, onu takiben %20-25 MCHL, yaklaşık %5 oranında LPHL görülürken LDHL nadir olarak görülmektedir. Tüm HL'nin %5'ini ise NLPHL oluşturmaktadır (21). Şeker M. ve arkadaşlarının 2003-2010 yılları arasında 165 Hodgkin lenfoma tanı hastayı retrospektif incelediği bir çalışmada histolojik alt tip sıklığı %52,5 nodüler sklerozan HL, %35,6 miks sellüler HL, %7,5 lenfositten zengin HL, %3,1 lenfositten fakir HL ve %1,1 nodüler lenfosit predominant HL olarak görülmüştür (77). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 150 hasta ile yapılan retrospektif başka bir çalışmada da karma hücreli Hodgkin lenfomaya sahip hasta sayısı 63 (%42), nodüler sklerozan tip 37 (%24,6), lenfositten zengin tip 25 (%16,6), lenfositten fakir tip 21 (%14) ve alt tipi belirlenemeyen 4 olgu (%2,7) şeklinde bulunmuş (78). Bizim çalışmamızda HL alt tipleri incelendiğinde 60 hasta miks sellüler (%56), 38 hasta nodüler sklerozan (%35), 5 hasta lenfositten zengin (%5), 3 hasta lenfositten fakir (%3) ve 2 hasta lenfosit predominant (%2) olup, gelişmekte olan ülkelerde daha sık saptanan alt tip olan miks sellüler tipin çoğunlukta olduğu görülmüştür.

1995-2015 yılları arasında tedavi edilen 1.348 Danimarkalı hastanın dahil edildiği bir çalışmada tanı anında hastaların %66,5'inin Ann Arbor evre I-II; %33,5'inin evre III-IV hastalığa sahip olduğu görülmüştür (79). ABD'nin nüfusunun yaklaşık %48'ini kapsayan 22 eyaletten gelen kanser verilerini toplayan ulusal kanser kayıt sisteminin 2015-2021 arası verilerine göre Hodgkin lenfoma hastaları tanı anında %66,5 evre I-II ve %33,5 evre III-IV saptanmıştır. Hastaların en sık %39 oranla evre II ile başvurduğu gösterilmiştir (80). 2013 yılında 391 HL hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %61,1'inin erken evre, %38,6'sının ileri evre olduğu görülmüştür (81). Bizim hasta grubumuz hastalık evreleri açısından değerlendirildiğinde beklenenden farklı oranda 32 hasta (%30) erken evre olup, 76 hasta (%70) ileri evre 3-4'tü. 23 hastanın (%21) bulky hastalığı mevcuttu. 42 hastanın (%39) B semptomu olup; 18 hastanın (%17) kemik iliği biyopsisine göre, 40 hastanın (%37) ise PET-BT görüntüleme sonucuna göre kemik iliği tutulumu vardı.

HL'nin en sık başlangıç bölgesi %60-75 oranında servikal lenf nodlarıdır. Nodüler sklerozan alt tipte %80'e kadar mediastinal tutulum görülebilse de bu oran genelde %60'tır. Lenf nodlarının tutulum sıklığı sırasıyla çoktan aza doğru sıralandığında; supraklaviküler, aksiller, paraaortik ve abdominal alanlar şeklindedir (15,82). Bizim hasta grubumuz da tanı yerlerine göre değerlendirildiğinde beklenen

sıklık sırasıyla 70 hastanın (%64) servikal lenf nodundan, 25 hastanın (%23) mediastinal lenf nodundan, 12 hastanın (%11) batın içi lenf nodundan ve 1 hastanın ise kemik iliği biyopisinden Hodgkin lenfoma tanısı almış olduğu görüldü.

İleri evre Hodgkin lenfoma tanılı hastalarla yapılan 1618 hastayı içeren 25 merkezli çalışmada tanı anında IPS puan dağılımı hastaların %58'inde 0-1-2 puan, %35'inde 3-4 puan, %7'sinde ise 5 puan ve üzeri olduğu gösterilmiştir (45). Bizim çalışmamızda tanı anında IPS skorlarına bakıldığında benzer şekilde düşük IPS skoruna sahip hastaların çoğunlukta olduğu görüldü. Çalışmamızda IPS skoru (0-1-2) düşük 62 hasta (%58), IPS skoru (3-4) orta 38 hasta (%35) ve IPS skoru yüksek (5-6) 8 hasta (%7) vardı. Tedavide temel olarak ABVD + ilgili alan radyoterapisi ve alternatif tedavi olarak BEACOPP önerilmektedir (83). 2008-2019 yılları arasında yeni tanı almış 498 klasik Hodgkin lenfoma hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %96,8'i ABVD ile tedavi edilmiş ve bu hastaların %84,3'ü tam remisyona ve %6,02'si kısmi remisyona ulaşmıştır. 5 yıllık progresyonsuz sağkalımın %76,2 ve 5 yıllık toplam sağkalım oranlarının sırasıyla %91 ve %85 olduğu gösterilmiştir (84). İlk kez tedavi alacak evre III veya IV klasik Hodgkin lenfoma tanılı 1334 hasta ile yapılan standart ABVD ve A (Brentuximab Vedotin) + AVD (Adriamisin /Doksorubisin + Vinblastin + Dakarbazin) kombinasyon tedavisini karşılaştıran klinik bir çalışma olan ECHELON-1 çalışması A+AVD protokolünün ABVD'ye karşı PFS ve OS avantajı olduğunu gösterdi (83,85,86). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavileri incelendiğinde benzer şekilde; 98 hasta (%91) ABVD ve 5 hasta COPP (%4,5) almıştı. 5 hastanın Brentuksimab-AVD (%4,5) almış olduğu görüldü. Tedavi yanıtlarına bakıldığında önceki çalışmalarla benzer oranlarda; 88 hasta (%81,6) CR, 5 hasta (%4,5) PR ve 8 hasta (%7,5) KY ve 7 hasta (%6,4) ise tedaviye yanıtızdı. 20 hastada (%18,5) takipte progresse hastalık, 15 hastada ise (%14) nüks olduğu gözlemlendi. Toplamda 20 hastada (%18,5) otolog kemik iliği transplantasyonuna gidilmişti.

Her kemoterapi rejiminde kullanılan ilaçların farklı toksik etkileri görülebilmektedir. ABVD rejiminin erken döneminde en sık görülen yan etkileri nötropeni, nötropenik ateş, bulantı-kusma, mukozit ve bleomisinle ilişkili akciğer toksisitesidir (58). Geç dönemde özellikle radyoterapi uygulanmış hastalarda kardiyovasküler hastalık ve sekonder malignite riski artmaktadır (87). ECHELON-1 çalışmasında AVD kombinasyonunun bleomisin içermemesi nedeniyle daha az pulmoner toksisiteye neden olduğu fakat ABVD'ye göre daha sık periferik nöropati ve nötropenik ateşe neden olduğu gösterilmiştir (88). Eskaleli-BEACOPP rejiminin erken dönemde ABVD'ye göre miyelosüpresyon, enfeksiyon, mukozit, gonad toksisitesi/infertilite riski daha yüksektir. Geç dönemde ise sekonder malignite riski daha yüksektir(89). PD-1 inhibitörleri kullanımı sonrası ise döküntü, tiroidit/hipo-hipertiroidi, hepatit, pnömonit, kolit, nefrit görülebilmektedir (90). Hasta grubumuzda tedavi yan etkileri incelendiğinde; 20 hastada (%18,5) nötropenik ateş, 12 hastada bleomisin toksisitesi (%11), 7 hastada periferik nöropati (%6,5), 1 hastada kanama ve 2 hastada ise hepatotoksosite gözlemlendi. 66 hastada (%63) ise yan etki gözlenmemişti. Hastalarımızın tanı almış ek hastalık durumları incelendiğinde 11 hastada diabetes mellitus (DM), 7 hastada hipertansiyon, 5 hastada koroner arter hastalığı (KAH), 2 hastada malignite ve 2 hastada hipotiroidi gözlemlendi.

HL hastalarında 5 yıllık toplam sağkalım %89'dur (80). Bizim çalışmamızda hastaların sağkalım analizleri incelendiğinde 91 hasta (%84) sağ olup, 17 hasta (%16) kaybedilmişti. Toplam sağkalım süresi 105±5 aydı (96-115 ay). 5 yıllık Toplam Sağkalım %88 olarak saptandı. Progresyonsuz sağkalım ise 105±4 aydı (95-

114 ay). Hasta grubumuzda 5 yıllık toplam sağkalımın beklenen ile benzer oranda olduğunu görmekteyiz.

Hodgkin lenfomada 5 yıllık progresyonsuz sağkalım erken evrede yaklaşık %94, ileri evrede %82'dir. Güncel tedaviler ile 5 yıllık toplam sağkalım erken evrede yaklaşık %95 ve ileri evrede ise %90'a ulaşmaktadır (91). Çalışmamızda tanı evresine göre sağkalım durumları bakıldığında, erken evre hasta grubunda OS 123±4 ay (114-132 ay), ileri ev hastalarda OS 94±6 (83-106 ay) olup ileri evre hastalarda sağkalımın istatistiksel anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü (p=0.019) (Şekil 4). PFS de benzer şekilde erken evre hasta grubunda daha uzundu (123 ay (113-132 ay) x 94 ay (82-106 ay) (p=0.018).

Erkek cinsiyet erken evre Hodgkin lenfoma bağımsız bir risk faktörüdür. İleri evre HL'de ise IPS kriterlerinden biri erkek cinsiyet olması nedeniyle erkek cinsiyetin progresyonsuz ve total sağkalım üzerinde olumsuz bir katkısı bulunmaktadır (45,92,93). Çalışmamızda cinsiyet açısından sağkalım analizi yapıldı. Erkek cinsiyette OS 98±7 ay (7-85 ay), Kadın cinsiyette OS 103±4 ay (4-94 ay) olup cinsiyete göre sağkalım açısından istatistiksel anlamlı şekilde erkek cinsiyette daha kısa saptandı (p=0.047). Ayrıca PFS açısından da her iki cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.058) (E; 97 ay (83-111 ay), K; 102 ay (93-111 ay)).

NSHL'nin 5 yıllık toplam sağkalımı %90-95 ile histopatolojik alt tipler arasında en yüksek iken MCHL yaklaşık %90 oranla takip etmektedir. LDHL ise diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında ise en düşük toplam sağkalım süresine sahiptir (94,95). Hastalarımızda tanı tipine göre sağkalımlar bakıldığında; lenfositten fakir (2 ex) ve miks tipte (10 ex) olanların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu, lenfositten zengin ve nodüler sklerozan grubundakilerin ise daha iyi sağkalımları olduğu görüldü (OS p=0.0001, PFS p=0.024). Literatür ile benzer şekilde NSHL hasta grubumuzda toplam sağkalımın daha yüksek olduğu görülmüştür.

Erken evre HL'de bulky hastalık olumsuz prognositik risk faktörleri arasındadır (96). 391 Hodgkin lenfoma hastası ile yapılan bir çalışmada B semptomlarının varlığı ECOG, albümin ve LDH düzeyi ile birlikte olumsuz risk faktörü olarak tanımlanmıştır (81). Bizim hasta grubumuzda ise bulky hastalığın sağkalıma etkisi yoktu (p=0.1). B semptomu olan hastalarda OS daha kısa bulundu (84 ay (68-101 ay) x 117 ay (108-126 ay) p=0.002).

İleri evre HL hastaları IPS'ye göre sınıflandırıldığında beklenen 5 yıllık PFS %78 ve OS %90'dır (97). Düşük riskli hasta grubunda PFS yaklaşık %75-88, OS %90-98; orta riskli hasta grubunda PFS %60-65, OS %85-90; yüksek riskli hasta grubunda ise PFS yaklaşık %60-70 ve OS %70-85'tir. IPS arttıkça hastalarda beklenen PFS ve OS'nin düştüğü görülmektedir (45). Moccia A. ve arkadaşlarının 740 ileri evre HL hastası ile yaptığı çalışmada tedavilerin geliştirilmesi ile IPS'ye göre yüksek riskli hastalarda dahi beklenen PFS ve OS'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97). Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuzda IPS skor durumuna göre OS incelendiğinde IPS skoru düşük olan 62 hastanın 3'ü ex olmuş, IPS skoru orta olan 38 hastadan 10 tanesi, IPS skoru yüksek olan 8 hastadan ise 4 tanesi kaybedilmişti. IPS skoru düşük olan grupta OS 122±3 ay (115-128 ay), IPS skoru orta olan grupta OS 71±10 ay (51-91 ay) ve IPS skoru yüksek olanlarda OS 43±9 ay (25-61 ay) olduğu görüldü. IPS'ye göre 5 yıllık OS; %93, %63 ve %50 olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı şekilde IPS skoru yükseldikçe sağkalım azalmıştı

(p=0.0001). PFS açısından incelendiğinde de benzer şekilde IPS skoru düşük olanlarda PFS daha uzun bulundu (p=0.0001). Düşük skorlu IPS grubunda PFS 121 ay (115-128 ay), orta IPS skoru olanlarda 71 ay (47-94 ay), ve Yüksek IPS grubunda 37 aydı (13-60ay). IPS ye göre 5 yıllık PFS; %93, %71 ve %53 olarak bulunmuştur.

Klasik Hodgkin lenfomanın patolojisinde tümör hücrelerinde HRS hücreleri yer alır. HRS hücrelerinin mikroçevresinde T ve B lenfositler, eozinofiller, makrofajlar, mast hücreleri, plazma hücreleri ve stromal hücreler mevcuttur (98). HRS hücreleri NF-κB/JAK-STAT yollarını sürekli aktif tutarak IL-6, IL-10, TNF-α; CCL17/TARC gibi çok sayıda sitokin/kemokin üretir. Bu sitokin / kemokinlerin oluşturduğu sinyaller tümör mikroçevresinde en çok bulunan CD4+ T hücreler dahil olmak üzere T-hücrelerini, düzenleyici T hücrelerini ve makrofajları tümör çevresine çeker ve immünsüpresif bir mikroçevre oluşur. PD-L1+ makrofajlar da T hücreleri ile birlikte tümör mikroçevresinde yer almaktadır ve PD-L1/PD-L2 aşırı ekspresyonu immünsüpresyonu destekler ve kronik inflamatuvar bir mikroçevre oluşturur. Bu patofizyoloji nötrofiliyi, lenfopeniyi, akut faz yanıtını ve durmaksızın devam eden sitokin salınımını açıklamaktadır (99,100). IL-6 başta olmak üzere sitokinler karaciğerde crp (C-reaktif protein) sentezini artırır, albüminde düşüşe yol açar. TARC/CCL17 (timus ve aktivasyon ile düzenlenen kemokin) HRS kaynaklıdır ve HRS hücrelerinin büyümesine immün sistemden kaçışına destek olur. Tanıda yüksek başlangıçlı TARC tümör yükü ile koreledir (101–103). TARC, HL’de sistemik inflamasyonun en kullanışlı ve hastalığa özgü göstergelerinden biridir (104).

AISI ilk kez 2018 yılında Paliogiannis ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Elektif açık torasik cerrahi geçiren hastalarda AISI değerinin ameliyat sonrası hastanede kalış süresini öngörmeye etkisi araştırılmıştır ve yüksek AISI değerlerinin daha uzun hastanede kalış süresi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (48).

Fransa’da 2006-2015 yılları arasında IPF (idiyopatik pulmoner fibrozis) tanılı 82 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada AISI sınır değeri 434 olarak belirlenmiştir. Düşük AISI değerine sahip hastalarda 4 yıllık sağkalım %54 iken yüksek AISI değerine sahip hastalarda %34 olduğu görülmüştür. AISI değeri düşük hasta grubunda monosit, trombosit ve nötrofil değerinin yüksek olan hasta grubuna göre yüksek olduğu fakat lenfosit değerinin ise AISI yüksek grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. AISI değerinin mortalite riski ile anlamlı ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (105).

Ağustos- Aralık 2020 tarihleri arasında KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tanısı ile hastane yatışı olan ve COVID-19 tanısı almış 169 hastanın dahil edildiği çalışmada yüksek AISI seviyesine sahip hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir (106).

1 Nisan 2019 ile 1 Eylül 2024 tarihleri arasında Ankara’da akut pankreatit tanısı almış 412 hastanın değerlendirildiği bir çalışma akut pankreatitli hastalarda AISI skorunun hastalığın şiddeti, hastanede kalış süresi ve sistemik komplikasyonların gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (107).

Çin’de 1999-2023 yılları arasında kanser tanısı almış yetişkin kadın hastaların dahil edildiği bir çalışmada AISI’nın hem tüm nedenlere bağlı mortalite hem de kardiyovasküler mortalite üzerinde anlamlı ilişkisi olduğu gösterildi. AISI değeri

yükseldikçe mortalitenin de yükseldiği saptandı. AISI'nın kadın kanser hastaları için rutin tarama sürecine dahil edilmesi önerilmektedir (108).

Harran Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde iskemik inme tanısı almış 106 hasta ve hemorajik inme tanısı almış 94 hasta olmak üzere toplam 200 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada ROC analizinde AISI değeri  $\geq 507,45$  olan hastalarda mortalitenin arttığı belirlenmiştir. AISI değeri hemorajik inmeli hastalarda iskemik inmeli hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu da inflamasyonun hemorajik hastalarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. AISI değerleri arttıkça, özellikle 507,45'in üzerine çıktıkça mortalitenin de arttığını gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında AISI'nın inmede, özellikle hemorajik inmede prognozu öngörmeye bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (109).

Akut dekompanse kalp yetmezliği olan 2765 Çinli hastada 30 günlük mortaliteyi öngörmeye AISI kullanılabilirliği açısından bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada yüksek AISI değerlerine sahip hastaların düşük lenfosit sayısına, yüksek lökosit, nötrofil, trombosit değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada AISI değeri dört gruba ayrılmış ve en yüksek AISI değerine sahip hasta grubunda 30 günlük sağkalımın en kötü sonuçlara sahip olduğu görülmüştür (110).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) web sitesinden elde edilen veri tabanı ile oluşturulan 1999-2020 yılları arasındaki hipertansiyon tanısı olmayan toplam 42.829 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sistemik inflamasyon belirteçleri ile hipertansiyon prevalansı arasındaki ilişki incelenmiş ve AISI düzeylerinin hipertansif hastalarda hipertansiyonu olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Sistemik inflamasyon belirtecinin yüksek düzeylerinin hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (111).

2017-2020 yıllarını kapsayan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi veri tabanından elde edilen verilerle 3961 katılımcının 2377'sine karaciğer geçici elastografisi (TE) kullanılarak yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulmuş olmuş bu hasta grubunda yüksek AISI'nın anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (112).

Bizim çalışmamızda da hastalarımızın AISI skorları ROC curve analizi ile optimal cut-off değeri olan 915.17'ye (sensitivite 48, spesifite 52, AUC 0.503 95% CI: 0.356-0.649) göre AISI skoru düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yüksek AISI grubundaki hastaların hemoglobin düzeyi ve trombosit değerlerinin daha düşük, nötrofil ve sedimentasyon değerlerinin daha yüksek olduğu izlendi. Yüksek AISI'ye sahip olanların daha ileri evre, daha yüksek IPS skoruna sahip olduğu ve sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu saptandı. Düşük AISI skoruna sahip 52 hastanın 5'i kaybedilmiş, AISI skoru yüksek olan 56 hastadan ise 12'si kaybedilmişti. Düşük AISI skorlu grupta OS 115 ay (104-125 ay), yüksek AISI skoru olanların ise OS 92 ay (77-106 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük AISI skoruna sahip olanlarda sağkalım daha uzundu ( $p=0.048$ ). PFS açısından incelendiğinde de düşük AISI skorlu grupta PFS 115 ay (104-125 ay), Yüksek AISI grubunda 91 ay (76-106 ay) olup istatistiksel anlamlı şekilde düşük AISI skoruna sahip olanlarda PFS daha uzun bulundu, bu da literatür verileri ile uyumluydu. Fakat AISI ve IPS skorları multivariete analiz ile sağkalım analizi yapıldığında IPS skoru anlamlılığını korurken AISI skoru anlamını yitirmişti. Bu durumun vaka sayımızın az olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AISI n6trofil, monosit, trombosit ve lenfosit ile hesaplanabilen bir sistemik inflamasyon indeksidir. Hodgkin lenfoma tedavi oranı ve sağkalımı y6ksek bir malignite olup patolojisinde inflamatuvar bir zeminin yer aldığı bilinmektedir. Literat6rde AISI ile ilgili çalışmalar arasında hematolojik malignitede AISI çalışılmamış olduğunu g6rmemiz ve inflamasyon indeksinin sağkalımı 6ng6rmede yardımcı olacağını d6ř6nmemiz nedenli yapmış olduğumuz çalışmamızda y6ksek sistemik inflamasyonun toplam indeksine sahip hastaların uluslararası prognostik skorlamasının da daha y6ksek ve hastaların daha ileri evre olduğunu, d6ř6k sistemik inflamasyonun toplam indeksine sahip hastaların sağkalımının daha uzun olduğunu g6rd6k. IPS ile AISI karşılaştırıldığında ise sağkalım açısından AISI anlamını yitirmiştir. Bununla birlikte, kolay hesaplanabilen ve pratik kullanım kolaylığı sağlayabileceği d6ř6n6len AISI skorunun değerlendirilmesi için daha geniş katılımlı, prospektif planlanacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. StatPearls [Internet]. 2023 Jun 26 [cited 2025 Aug 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>
2. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Aug 30];6(1):1–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0189-6>
3. Zhang S, Liu X, Li L, Qiu L, Qian Z, Zhou S, et al. Hodgkin's lymphoma: 2023 update on treatment. Cancer Biol Med [Internet]. 2023 Apr 15 [cited 2025 Aug 10];21(4):269. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11033717/>
4. Álvarez-Vera JL, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortíz L, Báez-Islas PE, et al. Mexican consensus on Hodgkin's lymphoma. Gac Med Mex. 2023 Sep 14;157(92).
5. Klasik Hodgkin lenfoma: Yetişkinlerde sunum, değerlendirme ve tanı - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Aug 10]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/classic-hodgkin-lymphoma-presentation-evaluation-and-diagnosis-in-adults?search=hodgk%C4%B1n%20lenfoma%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/classic-hodgkin-lymphoma-presentation-evaluation-and-diagnosis-in-adults?search=hodgk%C4%B1n%20lenfoma%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
6. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer [Internet]. 1993 [cited 2025 Aug 11];71(6):2062–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8443755/>
7. Masel R, Roche ME, Martinez-Outschoorn U. Hodgkin Lymphoma: A disease shaped by the tumor micro- and macroenvironment. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Aug 9];36(4):101514. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521692623000750?via%3Dihub>
8. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017 Mar [cited 2025 Aug 10];68(2):116. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5842098/>
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2025 Aug 24];32(27):3059. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4979083/>
10. Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2025 Aug 24];104(5):1066–74. Available from: [/doi/pdf/10.1002/cncr.21253](https://doi/pdf/10.1002/cncr.21253)
11. Pretreatment evaluation, staging, and treatment stratification of classic Hodgkin lymphoma - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Aug 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-staging-and-treatment->

stratification-of-classic-hodgkin-lymphoma?search=hodgk%C4%B1n%20enfoma%20&source=search\_result&selectTitle=3~150&usage\_type=default&display\_rank=3

12. Bai X, Cheng L, Wang H, Deng Y, Tong X, Wen W, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI) and the risk of all-cause, cardiovascular, and cardio-cerebrovascular mortality in congestive heart failure patients: results from NHANES 1999–2018. *Sci Rep* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Aug 24];15(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-01196-8>
13. Özderya A, Bıçakçı YD, Yerlikaya MG, Sayın MR. A New Parameter to Predict the Development of Aortic Sclerosis in Hypertensive Patients: The Aggregate Index of Systemic Inflammation. *Bulletin of Cardiovascular Academy*. 2024 Dec 25;
14. Tunç EB, Çelik HEA, Kendirlioğlu BK, Kaymakçı EÇ, Çiftçi HB, Demir Ş, et al. Aggregate Index of Systemic Inflammation and Systemic Inflammatory Response Index: Could be Potential Biomarkers to Monitor Bipolar Disorder Patients? An Observational Study. *Medical Journal of Bakirkoy*. 2025 Jun 1;21(2):207–14.
15. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Br J Haematol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Aug 10];184(1):45. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6310079/16>. Aggarwal P, Limaïem F. Reed-Sternberg Cells. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* [Internet]. 2025 Feb 24 [cited 2025 Aug 10];113–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542333/>
17. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Aug 10];15(1):57. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9097358/>
18. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 22 [cited 2025 Aug 11];105(11):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045184/>
19. 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* [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2025 Aug 11];116(19):3724–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664057/>
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 Jan [cited 2025 Aug 11];69(1):7–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
21. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Aug 11];36(7):1720–48. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2>

22. Hodgkin Lenfoma Evrelemesi: Hodgkin Lenfoma için Sınıflandırma ve Evreleme Sistemleri [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2007081-overview?form=fpf>
23. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2025 Aug 10];13(SUPPL. 4):147–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419628504>
24. Massini G, Siemer D, Hohaus S. EBV in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2009 [cited 2025 Aug 10];1(2):e2009013. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3033177/>
25. Navarro JT, Moltó J, Tapia G, Ribera JM. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Aug 10];13(17):4366. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8430611/>
26. Velasco-Suelto J, Gálvez-Carvajal L, Comino-Méndez I, Rueda-Domínguez A. Hodgkin lymphoma and liquid biopsy: a story to be told. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 7];43(1):184. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11218217/>
27. Rengstl B, Newrzela S, Heinrich T, Weiser C, Thalheimer FB, Schmid F, et al. Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2025 Aug 10];110(51):20729–34. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3870723/>
28. Erkut N, Üniversitesi KT, Fakültesi T, Dalı HB. Hodgkin Lenfoma. *Farabi Tıp Dergisi* [Internet]. 2024 Mar 30 [cited 2025 Aug 7];3(1):28–36. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/farabimedj/issue/83608/1325315>
29. Grewal RK, Chetty M, Abayomi EA, Tomuleasa C, Fromm JR. Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of hodgkin's lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Aug 9];96(2):116–27. Available from: [/doi/pdf/10.1002/cyto.b.21724](https://doi.org/10.1002/cyto.b.21724)
30. <https://www.lls.org/lymphoma/hodgkin-lymphoma/diagnosis/hodgkin-lymphoma-subtypes> [Internet]. [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://www.lls.org/lymphoma/hodgkin-lymphoma/diagnosis/hodgkin-lymphoma-subtypes>
31. Eichenauer DA, Fuchs M. Treatment of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Where Do We Stand? Where Do We Go? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Aug 23];15(13):3310. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10340679/>
32. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer* [Internet]. 1985 [cited 2025 Aug 11];56(12):2874–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4052959/>
33. Untanu RV, Back J, Appel B, Pei Q, Chen L, Buxton A, et al. Variant histology, IgD and CD30 expression in low-risk pediatric nodular lymphocyte

predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Aug 23];65(1). Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomanonbnlphl.html>

34. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Journal*. 2009 Mar;15(2):124–8.

35. KAPLAN HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* [Internet]. 1962 [cited 2025 Aug 11];78:553–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14453744/>

36. Bobrove AM. Alcohol-related pain and Hodgkin's disease. *Western Journal of Medicine* [Internet]. 1983 [cited 2025 Aug 11];138(6):874. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1010854/> 37. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M, Kafiri G, Hadziyannis SJ. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1999 [cited 2025 Aug 11];11(9):1055–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10503847/>

38. Perifanis V, Sfikas G, Tziomalos K, Sotiriadis D, Garipidou V. Skin Involvement in Hodgkin's Disease. *Cancer Invest* [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Aug 11];24(4):401–3. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0735790060070549039>. Lucker GPH, Steijlen PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2025 Aug 11];133(2):322–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02641.x>

40. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2025 Aug 24];85(2):216–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842812001382?via%3Di> hub41. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Aug 13];18(6):755–81. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/6/article-p755.xml>

42. El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, Brown PDN, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography–Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2025 Aug 13];30(36):4508–14. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.42.4036>

43. [Table], Table 1. Ann Arbor Staging Classification for Hodgkin Lymphoma. 2016 Feb 3;

44. Rathore B, Kadin ME. Hodgkin's Lymphoma Therapy: Past, Present, and Future. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Aug 13];11(17):2891. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2978071/>

45. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 Nov 19 [cited 2025 Aug 24];339(21):1506–14. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199811193392104>
46. Anber NH, EL-Sebaie AH, Darwish NHE, Mousa SA, Shamaa SS. Prognostic value of some inflammatory markers in patients with lymphoma. *Biosci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 24];39(3):BSR20182174. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6422884/>
47. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2025 Aug 24];114(5):361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1992877/>
48. Tarle M, Raguž M, Lukšić I. A Comparative Study of the Aggregate Index of Systemic Inflammation (AIS) and C-Reactive Protein (CRP) in Predicting Odontogenic Abscesses Severity: A Novel Approach to Assessing Immunoinflammatory Response. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Aug 28];14(19):2163. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11475933/>
49. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's Lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory, and Relapsed Disease. *Hematology* [Internet]. 2003 Dec 5 [cited 2025 Aug 13];2003(1):225–47. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.225>
50. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 25];37(31):2835–45. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.00964>
51. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Aug 12 [cited 2025 Aug 25];363(7):640–52. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1000067>
52. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute [Internet]. 2002 [cited 2025 Aug 13]; Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq>
53. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2025 Aug 25];30(9):907–13. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2011.38.5807>

54. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2018 Apr 12 [cited 2025 Aug 25];131(15):1666–78. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-10-772665>
55. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Aug 25];22(2):223–34. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S147020452030601X>
56. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Jun 12 [cited 2025 Aug 25];348(24):2386–95. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022473>
57. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2025 Aug 25];379(9828):1791–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480758/>
58. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun 23 [cited 2025 Aug 25];374(25):2419. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4961236/>
59. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults: Diagnosis, Treatment, and Follow-Up. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018 Aug 6 [cited 2025 Aug 7];115(31–32):535. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6131364/>
60. Moskowitz AJ, Herrera AF, Beaven AW. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Keeping Pace With Novel Agents and New Options for Salvage Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2019 May [cited 2025 Aug 25];(39):477–86. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK\\_238799](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_238799)
61. Comprehensive Cancer Network N. NCCN Guidelines for Patients: Hodgkin Lymphoma in Adults. 62. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jan 22 [cited 2025 Aug 25];372(4):311. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4348009/>
63. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Aug 25];35(19):2125. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5791843/>
64. Takiar R, Karimi Y. Novel Salvage Therapy Options for Initial Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma: So Many Options, How to

Choose? Cancers (Basel) [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Aug 25];14(14):3526. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9318183/>

65. Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Aug 13];164(1):39–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117159/>

66. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2025 Aug 25];30(18):2183. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3646316/>

67. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Aug 25];97(2):310. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3269494/>

68. Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Aug 13]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-classic-hodgkin-lymphoma?search=hodgk%C4%B1n%20lenfomada%20relaps%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-classic-hodgkin-lymphoma?search=hodgk%C4%B1n%20lenfomada%20relaps%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

69. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2025 Aug 25];2017(1):324. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6142570/>

70. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Aug 25];29:iv19–29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419316904>

71. Candar Ö, Ozkocaman V, Özkalemkaş F, Ersal T, Pınar İE, Yalçın C, et al. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Tek Merkez Deneyimi. *Journal of Uludağ University Medical Faculty* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Aug 13];47(3):411–6. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uutfd/issue/67374/1003944>

72. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 Feb 10 [cited 2025 Aug 13];25(5):579–86. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2006.09.240373>. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Aug

13];44(Suppl 1):97. Available from:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5541086/>

74. Statistics at a glance.

75. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Aug 27];71(3):209–49. Available from: /doi/pdf/10.3322/caac.21660

76. Aslani A, Morsali S, Mousavi SE, Choupani S, Yekta Z, Nejadghaderi SA. Adult Hodgkin lymphoma incidence trends in the United States from 2000 to 2020. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 27];14(1):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-69975-3>

8. 77. Şeker M, Meng A, Bilici A, Ustaalioğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, et al. Evaluation of Hodgkin lymphoma cases and determination of prognostic factors. *Vol. 26, Turk Onkoloji Dergisi. Istanbul Tıp Fakültesi*; 2011. p. 108–14.

78. Altıntaş A, Çil T, Ali KAPLAN M, Atay Ae, Işıkdoğan A, Büyükbayram H, et al. Hodgkin Lenfoma Olgular›m›z: Klinik ve Patolojik Değerlendirme. *Cilt.*

79. Rossetti S, Juul SJ, Eriksson F, Warming PE, Glinge C, El-Galaly TC, et al. P074: Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients – A Nationwide Danish Cohort Study. *Hemasphere* [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2025 Aug 27];6(Suppl):34. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9621558/>

80. Hodgkin Lenfoma - Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>

81. Kiliçkap S, Barişta I, Ülger Ş, Çelik I, Selek U, Yıldız F, et al. Clinical Features and Prognostic Factors of Hodgkin's Lymphoma: A Single Center Experience. *Balkan Med J* [Internet]. 2013 [cited 2025 Aug 27];30(2):178. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4115978/>

82. SEER Hematopoitik ve Lenfoid Neoplazm Veritabanı [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. Available from: <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf57e3e27c3994bd534e>

83. Wahlin BE, Övergaard N, Peterson S, Digkas E, Glimelius I, Lagerlöf I, et al. Real- world data on treatment concepts in classical Hodgkin lymphoma in Sweden 2000–2014, focusing on patients aged >60 years. *EJHaem* [Internet]. 2021 Aug [cited 2025 Aug 27];2(3):400. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9175745/>

84. Mahuad C, Victoria O, Laura K, Enriqueta M, Fernando W, Hernán GR, et al. Retrospective Multicenter Real-Life Study on the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma in Argentina. *Clin Hematol Int* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Aug 27];4(1–2):44. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9358792/>

85. Winter A, Liu N, Surinach A, Fanale M, Yu KS, Narkhede M. Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With Stage III or IV Classic Hodgkin Lymphoma Treated With Frontline ABVD: A Retrospective

Database Review in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Aug 27];23(7):527–34. Available from: <https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/action/showFullText?pii=S215226502300112X>

86. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Aug 27];8(6):e410–21. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352302621001022>

87. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment: 40-Year Disease Risk. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Aug 27];175(6):1007–17. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2278950>

88. Borchmann P, Fosså A, Długosz-Danecka M, Böll B, Dietlein M, Kobe C, et al. The Phase 3 Study ECHELON-1 Evaluating Brentuximab Vedotin in Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma Leaves Important Questions Unanswered. *Hemasphere* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Aug 27];2(3):e52. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6745994/>

89. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 Trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2025 Aug 27];31(2):231–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.44.3721>

90. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Aug 27];22(4):512–24. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S147020452100005X>

91. Evens AM. Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma: Optimizing Outcomes in a New Therapeutic Era. *Hematol Oncol* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Aug 27];43(Suppl 2):e70066. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12167649/>

92. Singuluri LS, Jayachandran PK, Goenka L, Shenoy PK, Rathnam KK, Seshachalam A, et al. Prognostic Factors and Outcomes of Early-Stage Hodgkin's Lymphoma: Multi-Institutional Data From South India. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Aug 27];40(2):237. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11065829/>

93. Bohlius J, Haverkamp H, Diehl V, Eghbali H, Ferme C, Franklin J, et al. Identification of Prognostic Factors in Early Unfavorable Stage Hodgkin's Lymphoma (HL): An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Blood* [Internet]. 2006 Nov 16 [cited 2025 Aug 27];108(11):2473. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118439134>

94. Derenzini E, Younes A. Predicting treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma: genomic advances. *Genome Med* [Internet]. 2011 Apr 28 [cited 2025 Aug 27];3(4):26. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3129642/>
95. Liang X, Zhang M, Zhang Z, Tan S, Li Y, Zhong Y, et al. Nomogram model and risk score predicting overall survival and guiding clinical decision in patients with Hodgkin's lymphoma: an observational study using SEER population-based data. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jun 7 [cited 2025 Aug 27];12(6):e055524. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9174788/>
96. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood* [Internet]. 2017 Jan 4 [cited 2025 Aug 27];131(1):84. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5755043/>
97. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Altered utility in the modern era. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Sep 20 [cited 2025 Aug 28];30(27):3383–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2011.41.0910>
98. Mottok A, Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. *Blood* [Internet]. 2018 Apr 12 [cited 2025 Aug 28];131(15):1654–65. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-772632>
99. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2010 Oct 28 [cited 2025 Aug 28];116(17):3268–77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-05-282780>
100. Aoki T, Wierzbicki K, Sun S, Steidl C, Giulino-Roth L. Tumor-microenvironment and molecular biology of classic Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Front Oncol* [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 28];15:1515250. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12078164/>
101. Biggar RJ, Johansen JS, Smedby KE, Rostgaard K, Chang ET, Adami HO, et al. Serum YKL-40 and IL-6 Levels in Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2025 Aug 28];14(21):6974. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2613488/>
102. Gaiolla RD, Domingues MAC, Niéro-Melo L, De Oliveira DE. Serum Levels of Interleukins 6, 10, and 13 Before and After Treatment of Classic Hodgkin Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2025 Aug 28];135(4):483–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/2010-0060-OA.1>
103. Niens M, Visser L, Nolte IM, Van Der Steege G, Diepstra A, Cordano P, et al. Serum chemokine levels in Hodgkin lymphoma patients: Highly increased levels of CCL17 and CCL22. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2025 Aug 28];140(5):527–36. Available from: [/doi/pdf/10.1111/j.1365-2141.2007.06964.x](https://doi/pdf/10.1111/j.1365-2141.2007.06964.x)

104. Diepstra A, Nolte IM, van den Berg A, Magpantay LI, Martínez-Maza O, Levin LI. Elevated serum TARC levels precede classic Hodgkin lymphoma diagnosis by several years. *Blood* [Internet]. 2023 Nov 30 [cited 2025 Aug 28];142(22):1928. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10733822/>
105. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 4134 [Internet]. 2021 Sep 14 [cited 2025 Aug 28];10(18):4134. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4134/htm>
106. Hosseninia S, Ghobadi H, Garjani K, Hosseini SAH, Aslani MR. Aggregate index of systemic inflammation (AISI) in admission as a reliable predictor of mortality in COPD patients with COVID-19. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Aug 28];23(1):1–9. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-023-02397-5>
107. Zengin O, Göre B, Öztürk O, Cengiz AM, Güler Kadioğlu S, Asfuroğlu Kalkan E, et al. Evaluation of Acute Pancreatitis Severity and Prognosis Using the Aggregate Systemic Inflammation Index (AISI) as a New Marker: A Comparison with Other Inflammatory Indices. *Journal of Clinical Medicine* 2025, Vol 14, Page 3419 [Internet]. 2025 May 14 [cited 2025 Aug 28];14(10):3419. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/10/3419/htm>
108. Yang Y, Hu Z, Ye Y, Wu H, Sun W, Wang N. Association of aggregate index of systemic inflammation with increased all-cause and cardiovascular mortality in female cancer patients. *Front Oncol* [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 28];15:1552341. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12069043/>
109. Göçmen A, Demir TG. The Aggregate Index of Systemic Inflammation as a Predictor of Mortality in Stroke Patients. *Cureus* [Internet]. 2024 Jul 7 [cited 2025 Aug 28];16(7):e64007. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11301770/>
110. Hu L, Deng Y, Liu C, Kuang Y, Huang X, Zhang J, et al. Aggregate index of systemic inflammation as a novel prognostic biomarker in Chinese patients with acute decompensated heart failure: a population-based real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2025 Aug 13 [cited 2025 Aug 28];16:1627821. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2025.1627821/full>
111. Jin N, Huang L, Hong J, Zhao X, Hu J, Wang S, et al. The association between systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Aug 28];23(1):1–13. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-023-03661-6>
112. Zhang M, Yuan Y, Wang C, Huang Y, Fan M, Li X, et al. Aggregate index of systemic inflammation tied to increased fatty liver disease risk: insights from NHANES data. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Aug 28];25(1):1–12. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-025-03998-6>