

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT

**İLERİ YAŞ LENFOMA HASTALARINDA AYRINTILI
GERİATRİK DEĞERLENDİRMENİN TEDAVİ
SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Meryem Gökçe PEKER

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkı, mesleki tecrübe esirgemeyen destek ve ilgisini her zaman hissettiğim çok değerli tez hocam Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT'e,

Bilgi ve deneyimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL olmak üzere tüm İç Hastalıkları A. D. hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yoldaşım olan tüm asistan arkadaşlarıma ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlık personellerine,

İhtisas dönemim boyunca bana birçok şey öğreten uzman abi ve ablalarıma,

Bulunduğum yere gelmemi sağlayan özverilerini, sevgilerini ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili annem Süheyla PEKER, canım babam Selim PEKER ve dostum kardeşim Bilge Ezgi PEKER'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HODGKİN LENFOMA	3
NON HODGKİN LENFOMA	6
LAWTON VE BRODY ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ (EGYA)	13
MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MOCA).....	13
ZAMANLI KALK VE YÜRÜ TESTİ (TUG).....	13
ECOG KARNOFSKY VE CHARLSON KOMORBİDİTE ÖLÇEKLERİ	14
CARG (CANCER AGING RESEARCH GROUP) TOKSİSİTE SKORU.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM	17
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	18
BULGULAR	19
TARTIŞMA.....	34
SONUÇ	40
ÖZET	41
SUMMARY	43
KAYNAKLAR.....	45
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABVD	: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CARG	: Cancer Aging Research Group
CCI	: Charlson Comorbidity Index
CEOP	: Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon
CEPP	: Siklofosfamid, Etoposid, Prokarbazin, Prednizon
ChIVPP	: Klorambusil, Vinblastin, Prokarbazin, Prednizon
CHOP	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Barr Virüs
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGYA	: Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
HCV	: Hepatit C Virüsü
HHV-8	: Human Herpes Virüs-8
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HL	:Hodgkin Lenfoma
HTLV	: Human T cell Lymphotropic Virus
HRS	: Hodgkin ve Reed Sternberg
IADL	: Instrumental Activities of Daily Living Scale
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LFHL	: Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma
LZHL	: Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma

MOCA	: Montreal Cognitive Assessment
MSHL	: Mikst Selüler Hodgkin Lenfoma
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NK	: Natural Killer
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NSHL	: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
PET BT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
PVAG	: Prednizon, Vinblastin, Doksorubisin, Gemsitabin
TUG	: Timed Up and Go Test
R CHOP	: Ritüksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
VEPEMB	: Vinblastin, Siklofosfamid, Prokarbazin, Prednizon, Etoposid, Mitoksantron, Bleomisin

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlanma geri dönüşsüz ancak fizyolojik bir süreç olarak değerlendirilir ve kronolojik yaş ile tanımlanarak 65 yaş ve üstü bir kişi 'yaşlı' olarak kabul edilir (1). Yaşlı hastalar, kanserle birlikte yaşlılığın getirdiği sorunlarla mücadele etmektedirler. Yaşla birlikte hastalıkların gelişimine dair fizyopatoloji süreçleri daha karmaşıklaşmaktadır. Bu nedenle her hastaya yaklaşım farklı olmalıdır. Genel olarak yaşlı hastaların yoğunlaştırılmış tedavileri kaldıramayacağı düşünülür, ancak yaştan daha çok fizyolojik kapasite ve rezervleri önemlidir. Kronolojik yaş hematolojik kanserlerin tedavi ilişkili toksisitesini ve sonuçlarını tek başına öngörmeye yetersizdir (2). Tedavi kararı verilirken hastanın fonksiyonel, bilişsel, psikososyal ve beslenme durumu, kırılganlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle de yaşlı olgularda kullanılacak bir ölçeğin hastanın bu özelliklerini de yansıtmaları önem arz etmektedir (3). Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (International Society for Geriatric Oncology) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network), yaşlı kanser hastalarının rutin fizik muayene veya tıbbi geçmişle hemen tespit edilmeyen sorunlarını tespit etmek, tedavi toksisitelerini öngörmek ve hayatta kalma ve tedavi kararlarını desteklemek için tedavi öncesinde bir geriatrik değerlendirme yapılmasını önermektedir (4).

Lenfoma, yaşlı hastalarda sık görülen bir hastalıktır, hastaların %50'si 65 yaş ve üzerindedir (5). Yaşlılarda lenfomanın prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir. Yaşlılarda en sık görülen altgrupların lenfositik/lenfoplazmositik, diffüz büyük B hücreli ve periferik T hücreli lenfoma olduğu bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda 65 yaş üzeri lenfoma tanısı alan 40 hastada tanı anında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyal destek, nutrisyonel durum, beden kitle indeksi (BKİ), IADL (Instrumental Activities of Daily Living Scale) , MOCA (Montreal Cognitive Assessment),

TUG (Timed Up and Go Test), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), Karnofsky, Charlson Komorbidite İndeksi, CARG (Cancer Aging Research Group) skorlamaları, kemik iliği retiküler lif artışı, hemogram tablosu (anemi, lökopeni, trombositopeni varlığı), LDH (laktat dehidrojenaz) yüksekliği, kreatinin klerensi, hipogamaglobulinemi, kullandığı ilaçlar, tromboz öyküsü ile tedavi öncesi ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapmayı ve bu değerlendirmenin prospektif olarak tedavi sonuçlarına etkisini (kemoterapi sonrasında ara kontrolde sitopeni durumu, koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, febril nötropeni, kreatinin klerensi, kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği, kemoterapi tipi, remisyon durumu değişenleri ile) tespit etmeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

HODGKİN LENFOMA

Tanımı ve Sınıflandırması

Lenfomalar, bağışıklık sisteminin tümörlerinden olup farklı olgunlaşma aşamalarında B hücresi, T hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre alt kümelerinin klonal tarzda kaynaklanan heterojen bir kanser grubudur (7). Başlıca Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) diye ikiye ayrılır. Bu kanserler direkt lenf düğümünden veya diğer lenfatik dokulardan kaynaklanır. Tanı anında bölgesel veya yayılmış olabilir. Dünya Sağlık Örgütü, HL'yi histolojik olarak 2 gruba ayırır: nodüler lenfosit predominant (NLPHL) ve klasik HL. Klasik HL kendi içinde 4 histolojik alt tipe ayrılır: nodüler sklerozan tip (NSHL), karışık hücreli tip (MSHL), lenfositten zengin tip (LZHL), lenfositten fakir tip (LFHL).

Epidemiyoloji

HL, tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra görülme sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda zirve yapar, 45 yaşlarından sonra ikinci zirvesini yapar (8). Tüm HL'ların %85'ini klasik HL, %15'ini NLPHL oluşturmaktadır.

Etiyoloji ve Patogenezi

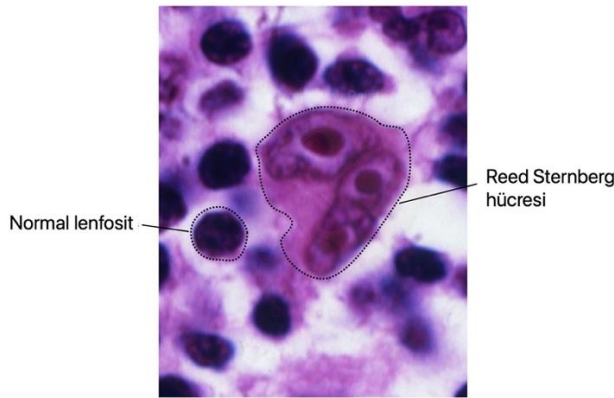
HL etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber, etiyolojiden sorumlu olduğu düşünülen çok sayıda etken gösterilmiştir. Bu etkenlerden bazıları; genetik faktörler, sosyoekonomik durum, viral enfeksiyonlar, immünsupresyon, çevresel ve mesleki faktörler

olarak sıralanabilir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek hastalarda, Ebstein Barr Virüs (EBV) gibi infeksiyonlara maruziyet daha geç yaşta olduğundan, HL daha sık görülmektedir. Klasik HL hastalarında %50, NSHL'de %15-30, MSHL'de %70 oranında EBV birlikteliği saptanmıştır (9). HL'nin enfeksiyöz mononükleozdan ortalama 2,9 yıl sonra ortaya çıkma eğiliminde olduğu ve bu riskin yaklaşık 3 kat arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (10).

HL'nin patofizyolojisi giderek daha fazla anlaşılmaktadır: klasik HL, B hücre fenotipini kaybetmiş, germinal merkez kökenli bir B hücreli lenfomadır. CD30 ekspresyonu gösteren Hodgkin ve Reed Sternberg hücreleri (HRS), hipermutasyona uğramış, sınıf değişimli immünglobulin genlerinin klonal yeniden düzenlemelerini barındırır, bu da hücre yüzeyi B hücre reseptörünün ekspresyonundan yoksun, işlevsel olmayan immünglobulin genleriyle sonuçlanır (11). Hücre içi hayatta kalma ve çoğalma sinyaline ek olarak, HRS hücreleri özel bir hücresel mikro çevreye ihtiyaç duyar. Bu mikro çevre, HL lezyonlarının çoğunu oluştururken, HRS hücreleri, tümör lezyonundaki analiz edilen hücrelerin yalnızca yüzde birkaçını oluşturur. HL mikro çevresi, lenfositler, granülositler, eozinofiller, mast hücreleri, tümör ilişkili makrofajlar ve fibroblastlardan oluşur (12).

Tanı ve Evreleme

HL tanısı, lenf nodundan veya tutulum görülen ektranodal organlardan alınan biyopsi ile konulur. Biyopsi materyalinde büyük, hafif bazofilik sitoplazmalı, iki nükleus veya iki nükleer loblu Reed Sternberg hücreleri ve varyantlarının görülmesi mutlak gereklidir (Şekil 1). Tanı için lenf nodunun total eksizyonu, ince iğne aspirasyon biyopsisinden daha sık kullanılır (13).



Şekil 1: Reed Sternberg Hücresi (14)

Hastalarda kapsamlı anamnez ve fizik muayene yapılmalı, B semptomları, alkol intoleransı, kaşıntı, yorgunluk ve performans durumu sorgulanmalı ve lenf nodu bölgeleri, dalak ve karaciğerin muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Evreleme amaçlı Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT) görüntülemesi ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (15).

HL’da evreleme Ann Arbor evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 1). Her bir evre kendi içinde A ve B alt kategorilerine ayrılır. “A” sistemik semptom bulunmadığını gösterir, “B” ise açıklanamayan şekilde vücut ağırlığının %10’undan fazlasının kaybı, açıklanamayan ateş ve gece terlemesi bulgularını gösterir. Ann Arbor sınıflamasında; lenf bezleri, waldeyer halkası, timus ve dalak nodal alanları oluştururken, kemik iliği, kemik, gastrointestinal sistem (GİS), deri, merkezi sinir sistemi, akciğerler, üreme organları, adneks, karaciğer, böbrekler, uterus v.b. organlar ise ektranodal alanları oluşturmaktadır.

Tablo 1: Hodgkin Lenfoma Ann Arbor Evrelemesi Cotswolds Modifikasyonu

Evre I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, waldeyer halkası) (I) veya tek bir lenf dışı organ veya bölge tutulumu (IE)
Evre II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı lenf dışı organ veya bölge tutulumu ve diyafragmanın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı lenf dışı organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
Evre IV	Lenf dışı organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10’dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Masif kitle Nodal kitlenin ≥ 10 cm olması Mediastinal kitlenin en geniş yatay çapının toraksın T5 –T6 daki yatay çapına oranının 0.33’den büyük olması
E	Sınırlı lenf dışı organ tutulum

Tedavi Seçenekleri

Günümüzde en yaygın kullanılan tedavi protokolleri adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) ve bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon (BEACOPP) içeren kombinasyonlardır.

Yaşlı hastalarda (60 yaş üstü) B semptomları, MSHL alt tipi, EBV pozitifliği daha sık görülmektedir (16). Tedavi seçenekleri olarak ABVD, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) , VEPEMB (vinblastin, siklofosamid, prokarbazin, prednizon, etoposid, mitoksantron, bleomisin), PVAG (prednizon, vinblastin, doksorubisin, gempitabin), ChIVPP (klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednizon), Brentuximab vedotin rejimleri tedavide düşünülebilir. Bu hastalarda tedavi seçimine karar verilirken efektif bir tedavi olması yanında yaşlı hastalar için özellikle yan etkilerinin minimal olmasına özen gösterilmelidir. Pulmoner fibrozis riski nedeniyle özellikle bleomisin içeren kemoterapi rejimlerini yaşlı hastalar iyi tolere edemeyebilir.

Evre I ve Evre II iyi prognozlu klasik HL hastalarında 3 farklı tedavi seçeneği değerlendirilebilir: 1. Sık tercih edilen 2 siklus ABVD (bleomisin opsiyonel) rejiminden sonra 2 siklus AVD + radyoterapi uygulanmasıdır. 2. Dört siklus CHOP rejimiyle beraber radyoterapi uygulanmasıdır. 3. Radyoterapiyle beraber veya tek başına 3 siklus VEPEMB rejimi uygulanmasıdır.

Evre I-Evre II kötü prognozlu ve Evre III-Evre IV klasik HL hastalarında aşağıdaki tedavi seçenekleri değerlendirilebilir: 1. İki siklus ABVD rejimi (bleomisin opsiyonel) sonrası PET/BT çekilir, PET/BT negatif gelirse 4 siklus AVD rejimi önerilir, PET/BT pozitif gelirse tedavi planı kişiselleştirilir. 2. Brentuximab vedotin ve dakarbazin 3. Toplamda 6 siklus olmak üzere CHOP, PVAG, VEPEMB içeren KT rejimleri verilebilir.

NON HODGKİN LENFOMA

Tanımı ve Sınıflandırması

Yaklaşık 60 farklı NHL alt tipi vardır. Lenfomalar klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen hastalıklardır (17). Günümüzde en güncel kullanılan sınıflama 2022 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yenilenen hematolenfoid tümörlerin morfolojik, klinik, immunolojik ve genetik özellikleri göz önünde bulundurularak oluşturulan sınıflama sistemidir (Tablo 2) (Tablo 3) (Tablo 4). Bu sınıflama sisteminde köken aldığı hücre tipine (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin farklılaşma aşamalarına, patofizyolojilerindeki farklı moleküler mekanizmalara, tutulum şeklinin nodal ya da ektranodal olmasına, sınırlı ya da yaygın olup olmasına ve klinik seyrinin agresif veya yavaş seyirli olmasına göre lenfomalar pek çok alt gruba ayrılmıştır (18).

Tablo 2: B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

<i>B hücre hakimiyetinde tümör benzeri lezyonlar</i>
Lenfomayı taklit eden reaktif B hücreden zengin lenfoid proliferasyonlar
IgG4 ilişkili hastalık
Tek odaklı Castleman hastalığı
İdiopatik çoklu odaklı Castleman Hastalığı
KSHV/HHV8-ilişkili çoklu odaklı Castleman hastalığı
<i>Prekürsör B hücreli neoplazmlar</i>
<i>B hücreli lenfoblastik lösemiler/lenfomalar</i>
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
Yüksek hiperdiploidiye sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
Hipodiploidiye sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
iAMP21 içeren B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
BCR::ABL1 füzyonu içeren B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
BCR::ABL1 benzeri özelliklere sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
KMT2A yeniden düzenlenmesine sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
ETV6::RUNX1 füzyonuna sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
ETV6::RUNX1 benzeri özelliklere sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
TCF3::PBX1 füzyonuna sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
IGH::IL3 füzyonuna sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
TCF3::HLF füzyonuna sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
Diğer tanımlanmış genetik anomalilere sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
<i>Matür B-hücreli neoplazmlar</i>
<i>Pre-neoplastik ve neoplastik küçük lenfositik proliferasyonlar</i>
Monoklonal B-hücreli lenfositoz
Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
<i>Splenik B-hücreli lenfomalar ve lösemiler</i>
Saçlı hücreli lösemi
Splenik marjinal zon lenfoma
Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B-hücreli lenfoma
Splenik B-hücreli prominent nükleoluslu lenfoma/lösemi
<i>Lenfoplazmositik lenfoma</i>
<i>Marjinal zon lenfoma</i>
Mukoza ilişkili lenfoid doku ektranodal marjinal zon lenfoma
Primer kütanöz marjinal zon lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoma
Pediyatrik marjinal zon lenfoma
<i>Foliküler lenfoma</i>
Foliküler B-hücreli neoplazm in situ
Foliküler lenfoma
Pediyatrik-tip foliküler lenfoma
Duodenal-tip foliküler lenfoma
<i>Kütanöz folikül merkezli lenfoma</i>
Primer kütanöz folikül merkezli lenfoma
<i>Mantle hücreli lenfoma</i>
Mantle hücreli neoplazm in situ

Tablo 2. (devamı) B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

Mantle hücreli lenfoma
Lösemik non-nodal mantle hücreli lenfoma
<i>İndolent B hücreli lenfomaların transformasyonları</i>
<i>Büyük B-hücreli lenfomalar</i>
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS
T-hücreli/histiositten zengin büyük B-hücreli lenfoma
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma/MYC ve BCL2 yeniden düzenlenmesine sahip yüksek dereceli B-hücreli lenfoma
ALK-pozitif büyük B-hücreli lenfoma
IRF4 yeniden düzenlenmesine sahip büyük B-hücreli lenfoma
11q anomalisine sahip yüksek dereceli B-hücreli lenfoma
Lenfomatoid granüloamatöz
EBV-pozitif diffüz büyük B-hücreli lenfoma
Kronik inflamasyonla ilişkili diffüz büyük B-hücreli lenfoma
Fibrin ilişkili büyük B-hücreli lenfoma
Sıvı yükü ilişkili büyük B-hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
İmmün-ayrıcılık bölgelerinin primer büyük B-hücreli lenfoması
Primer kütanöz diffüz büyük B-hücreli lenfoma, bacak tipi
İntravasküler büyük B-hücreli lenfoma
Primer mediastinal büyük B-hücreli lenfoma
Mediastinal gri zon lenfoma
Yüksek dereceli B-hücreli lenfoma, NOS
<i>Burkitt lenfoma</i>
<i>Kaposi Sarkomu ilişkili Herpes Virüsü (KSHV)/Human Herpes Virüs-8 (HHV8) ilişkili B hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar</i>
Primer effüzyon lenfoması
KSHV/HHV8-pozitif diffüz büyük B-hücreli lenfoma
KSHV/HHV8-pozitif germinotropik lenfoproliferatif hastalık
<i>İmmün yetmezlik ve disregülasyon ile ilişkili lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar</i>
İmmün yetmezlik/disregülasyon ile gelişen hiperplaziler
İmmün yetmezlik/disregülasyon ile gelişen polimorfik lenfoproliferatif hastalıklar
EBV-pozitif mukokütanöz ülser
İmmün yetmezlik/disregülasyon ile gelişen lenfomalar
İmmün-ilişkili lenfoid proliferasyon ve lenfomaların doğumsal anomalisi
<i>Hodgkin lenfoma</i>
Klasik Hodgkin lenfoma
Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
<i>Plazma hücreli neoplazmlar ve paraprotein ilişkili diğer hastalıklar</i>
<i>Monoklonal gammopatiler</i>
Soğuk aglütinin hastalığı
Belirsiz öneme sahip IgM monoklonal gammopati
Belirsiz öneme sahip non-IgM monoklonal gammopati
Renal öneme sahip monoklonal gammopati
<i>Monoklonal immünglobulin deposit hastalıkları</i>

Tablo 2. (devamı) B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

İmmünglobulin ilişkili (AL) amiloidoz
Monoklonal immünglobulin deposit hastalığı
Ağır zincir hastalıkları
Mu ağır zincir hastalığı
Gamma ağır zincir hastalığı
Alfa ağır zincir hastalığı
Plazma hücreli neoplazmlar
Plazmasitom
Plazma hücreli myelom
Paraneoplastik sendromla ilişkili plazma hücreli neoplazmlar
-POEMS sendromu
-TEMPI sendromu
-AESOP sendromu

KSHV: Kaposi Sarkomu ilişkili Herpes Virüsü , **HHV8:** Human Herpes Virüs-8, **POEMS:** Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-protein, deri değişiklikleri, **TEMPI:** Telanjiektaziler, yüksek eritropoetin düzeyi, eritrositoz, monoklonal gammopati, perinefrik sıvı koleksiyonları, intrapulmoner şant, **AESOP:** Adenopati, yaygın plazmasitom üzeri deri lezyonları

Tablo 3: T Hücre ve Doğal Öldürücü Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

T-hücre predominant tümör benzeri lezyonlar
Kikuchi-Fujimoto hastalığı
İndolent T-lenfoblastik proliferasyon
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
Prekürsör T-hücreli neoplazmlar
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
Erken T-prekürsör lenfoblastik lösemi/lenfoma
Matür T-hücreli ve NK-hücreli neoplazmlar
Matür T-hücreli ve NK-hücreli lösemiler
T-prolenfositik lösemi
T-büyük granüler lenfositik lösemi
NK-büyük granüler lenfositik lösemi
Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma
Sezary sendromu
Agresif NK-hücreli lösemi
Primer kütanöz T-hücreli lenfoma
Primer kütanöz CD4-pozitif küçük veya orta T-hücreli lenfoproliferatif hastalık
Primer kütanöz akral CD8-pozitif lenfoproliferatif hastalık
Mikozis Fungoides
Primer kütanöz CD30-pozitif T-hücreli lenfoproliferatif hastalık: lenfomatoid papülloz
Primer kütanöz CD30-pozitif T-hücreli lenfoproliferatif hastalık: primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Subkütan pannikülit-benzeri T-hücreli lenfoma

Tablo 3. (devamı) T Hücre ve Doğal Öldürücü Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

Primer kütanöz gamma/delta T-hücreli lenfoma
Primer kütanöz CD8-pozitif agresif epidermotropik sitotoksik T-hücreli lenfoma
Primer kütanöz periferik T-hücreli, NOS
<i>İntestinal T-hücreli ve NK-hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar</i>
Gastrointestinal sistemin indolent T-hücreli lenfoması
Gastrointestinal sistemin indolent NK-hücreli lenfoproliferatif hastalık
Enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma
Monomorfik epiteliotropik intestinal T-hücreli lenfoma
İntestinal T-hücreli lenfoma, NOS
<i>Hepatosplenik T-hücreli lenfoma</i>
<i>Anaplastik büyük hücreli lenfoma</i>
ALK-pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma
ALK-negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma
Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
<i>Nodal T-hücreli foliküler yardımcı (TFH) hücreli lenfoma</i>
Nodal TFH hücreli lenfoma, anjioimmünoblastik tip
Nodal TFH hücreli lenfoma, folliküler tip
Nodal TFH hücreli lenfoma, NOS
<i>Diğer periferik T-hücreli lenfomalar</i>
<i>EBV-pozitif NK/T-hücreli lenfomalar</i>
EBV-pozitif nodal T ve NK hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma
<i>Çocukluk EBV-pozitif T ve NK hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfomaları</i>
Şiddetli sivrisinek ısırık alerjisi
Hidroa vaksiniforme lenfoproliferatif hastalık
Sistemik kronik aktif EBV hastalığı
Çocukluk sistemik EBV-pozitif T-hücreli lenfoması

TFH: T Hücreli foliküler helper

Tablo 4. Lenfoid Dokuların Stroma Kaynaklı Neoplazmları

Mezenkimal dendritik hücre neoplazmları
Foliküler dendritik hücre sarkoma
EBV-pozitif inflamatuvar folliküler dendritik hücre lenfoma
Fibroblastik retiküler hücre tümörü
Miyofibroblastik tümör
İntranodal palisad miyofibroblastom
Splenik spesifik vasküler stromal tümörler
<i>Splenik vasküler stromal tümörler</i>
Littoral hücreli anjiom
Splenik hamartom
Sklerozan splenik anjiomatoid nodüler transformasyon

Epidemiyoloji

NHL'lerin görülme sıklığı; yaşa, coğrafi bölgeye, enfeksiyöz etkenlere maruziyete ve etnik kökene göre değişkenlik göstermekle beraber genel olarak tüm lenfomaların %75'ini NHL'ler oluşturmaktadır. NHL'lerin da yaklaşık %80-85'i B hücre kökenli olup, %15-20'si T ve NK hücre kökenlidir. B hücreli lenfomalar içinde; Difüz Büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) yaklaşık %30-35'lik oranla en sık görülen tip olup, gelişmiş ülkelerde folliküler lenfoma yaklaşık %25'lik oranla ikinci en sık görülen NHL alt tipidir. Genel olarak, NHL görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. 65 yaş üstü kişilerde görülme sıklığı 100.000 kişi başına 90.9 iken, 20-49 yaş arasında 100.000 kişi başına 7.1'dir (19).

Etiyoloji ve Patogenez

NHL etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber infeksiyonlar, kimyasal ajanlar, genetik bozukluklar, immün yetmezlikler gibi çeşitli etkenlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (20). Ayrıca, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarında da NHL gelişiminde etkisi bulunmaktadır. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjiyektazi, Wiscott Aldridge sendromu, subakut kombine immün yetmezlik ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar da agresif lenfoma gelişme riskinin arttırmaktadır. Çeşitli NHL tiplerinin infeksiyon ajanları ile birlikteliği bulunmaktadır. *Helicobacter pylori* ile MALT lenfoma, EBV ile Burkitt Lenfoma, Hepatit C virüsü (HCV) ile splenik ya da büyük b hücreli lenfoma, Chlamidia Psittaci ile oküler adneksial lenfoma gelişiminin arttığına dair klinik çalışmalar da vardır. Ayrıca İnsan İmmün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalarda primer santral sinir sistemi lenfomaları sıklığı artarken, oral kavitede görülen plazmoblastik lenfomalı hastaların bir bölümünde de EBV birlikteliği gösterilmiştir (21). İnsan T hücreli lenfotropik virüsün (HTLV) endemik olduğu Japonya'da ve Karayipler'de, Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid kanserlerin yarısını oluşturmaktadır. (22) İnsan herpes virüsü 8 (HHV-8) özellikle Kaposi sarkomu ile ilişkili bulunmuştur. Primer efüzyon lenfoması genellikle HIV hastalarında görülür ve bu lenfoma alt tipinde, hastaların çoğunda HHV-8 birlikteliği gösterilmiştir (17).

Tanı ve Evreleme

Tanı HL'de olduğu gibi lenf nodundan eksizyonel biyopsi veya tutulum görülen ektranodal organlardan alınan biyopsi ile konur. Kemik iliği tutulumu durumunda anemi, trombositopeni ve nötropeni görülebilir. LDH enzimi genellikle yüksek dereceli lenfomalarda yükselir, ancak özgün değildir. Böbrek veya karaciğer fonksiyon testleri anormal olabilir.

NHL evrelemesi Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılır (Tablo 1). Boyundan pelvise kadar bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) evreleme için kullanılır. Hastalar tipik olarak tedavi öncesi bir prognostik skor alırlar. Bu hastalıklı ve genel sağ kalımı öngörmektedir (23). Kemik iliği tutulumunu görmek amacıyla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapmak gereklidir. Yüksek dereceli B hücreli lenfomalar, HIV lenfoması ve testiküler lenfoma gibi merkezi sinir sistemi tutulum olasılığı fazla olan vakalarda lomber ponksiyon yapılması gereklidir (24).

Tedavi Seçenekleri

DBBHL, NHL'nin en yaygın histolojik alt tipidir. DBBHL çok agresif bir hastalık olmasının yanında, antrasiklin bazlı tedavi protokollerinin kullanımı ile beraber hastalarda uzun sağ kalım süreleri elde edilebilmektedir (25). DBBHL'nin standart tedavisi olan rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vincristin, metilprednisolon (R-CHOP) kombinasyonu ile hastaların %70'inden fazlasında kür sağlanabilmektedir (26). Yetmiş yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan olgularda R-CHOP doz modifikasyon şeması (rituksimab dışında %70 doz) (27), seksen yaş ve üstü hastalarda R-mini CHOP önerilir (28). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizolon, onkivin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) rejimleri düşünülebilir (29).

Kemik İliği Retiküler Lif Artışı

Kemik iliğindeki yapısal fibriller, hematopoetik hücrelerin hayatta kalması ve çoğalması için bir destek görevi gören fizyolojik mikroçevre bileşiminin önemli bir parçasıdır (30). Kemik iliği retikülin ve kollajen I/III olmak üzere iki ana lif türünden oluşur. Retikülin fibrozisi genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte kollajen birikimi kalıcıdır. Kemik iliği fibrozis artışının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber hematopoetik aktivite artışına yanıt olarak reaktif bir süreç olduğu düşünülmektedir (31).

Febril Nötropeni

Nötropenik hastalarda ateş tek ölçümde oral yöntemle bakılan $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saat boyunca devam eden $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olarak tanımlanır. Nötropeni tanımı kılavuzlara göre değişmekle birlikte genellikle mutlak nötrofil sayısı (MNS) <1500 hücre/ μL veya 1000 hücre/ μL , ciddi nötropeni MNS <500 hücre/ μL veya sonraki 48 saat içerisinde <500 hücre/ μL düşmesi

beklenen MNS olarak tanımlanır. Derin nötropeni ise $MNS < 100$ hücre/ μL olarak tanımlanabilir. Nötrofil sayısı 500 hücre/ μL 'nin altına düştüğünde ve uzun süreli (>7 gün) klinik olarak ciddi infeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (32).

LAWTON VE BRODY ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ (EGYA)

Yaşlılıkta fonksiyonel kapasitenin korunması önemli bir sağlık göstergesidir ve bu kapasitenin kaybı morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır (33). Genel olarak yaşlı insanlarda engellilik, günlük yaşam aktivitelerini veya tüm insanların bağımsız ve çevreyle bütünleşmiş olarak yaşamını sürdürmek için her gün yaptığı aktiviteleri gerçekleştirme konusundaki güçlüklerine göre değerlendirilir (34). Lawton ve Brody tarafından 1969 yılında geliştirilen bu ölçeğin Türkçe tercümesi Yardımcı (35) tarafından yapılmıştır. Ölçek; telefon kullanma, ulaşım araçlarına binebilme, alışveriş yapma, yemek hazırlama, günlük ev işlerini yapma, çamaşır yıkama, ilaçları tanıma ve kullanabilme ve para idaresi gibi aktiviteleri içerir (36). Birey aktivitelerde bağımsızsa 3 puan, kısmen bağımlıysa 2 puan, bağımlıysa 1 puan verilir. EGYA ölçeğinde 0-8 puan bağımlı, 9-16 puan yarı bağımlı, 17-24 puan bağımsız olarak değerlendirilir. Altın (37) çalışmasında, EGYA ölçeğinin geçerlilik katsayısı 0,86 olarak bulunmuştur.

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MOCA)

Nasreddine ve ark. tarafından sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerden ayırt etmek amacıyla geliştirilen MoCA özellikle bilişsel bozukluğun ilk evrelerini tanımlamak üzere geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Bellek, lisan, görsel-mekansal beceriler, dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler hesaplama ve yönelim, soyut düşünme olmak üzere 8 farklı işlevi değerlendirmektedir. Görsel yapılandırma becerileri testi 5 puan, adlandırma testi 3 puan, dikkat testi 6 puan, lisan testi 3 puan, soyut düşünme testi 2 puan, gecikmeli hatırlatma 5 puan ve yönelim testi 6 puandır. Ülkemizde Selekler ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olan ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. 21 puan ve üzeri hastalar bilişsel olarak normal kabul edilmektedir (38).

ZAMANLI KALK VE YÜRÜ TESTİ (TUG)

Zamanlı kalk ve yürü testi (TUG), toplumda yaşayan yaşlı yetişkinlerde iyi bilinen bir fonksiyonel mobilite testidir. TUG, genel sağlık durumu, günlük yaşam aktivitelerinde

yetersizlik, toplumda yaşayan yaşlı bireylerde düşme ile ilişkilidir ve kırılgnalıkla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bireyler standart yükseklikteki bir sandalyeden kalkarlar, 3 metrelik sabit bir mesafe yürürler, dönerler, sandalyeye geri dönerler ve tekrar otururlar. Görev, ayakta durmaktan oturmaya, sonrasında yürüme ve dönmeye geçiş gerektirir ve bu nedenle yürüme hızı, güç ve dengeden etkilenmesinin yanı sıra önemli bir zihinsel değerlendirme gerektirir (39).

ECOG KARNOFSKY VE CHARLSON KOMORBİDİTE ÖLÇEKLERİ

Karnofsky ölçeği 1940'larda kanser kemoterapisinin başlangıcında geliştirilmiş olup 10'ar basamaklı 0-100 arası bir ölçekte derecelendirilir (40) (Tablo 5). Hastanın normal aktivite yapabilme ve aktif çalışma yapabilme becerisini ve herhangi bir yardıma ihtiyacı olup olmadığını belirtir.

1960 yılında, Eastern Cooperative Oncology Group tarafından alternatif bir performans skoru kategorisi oluşturulmuştur (41). ECOG, Karnofsky ölçeğinin aksine 5 puanlık bir ölçek sağlar. Kullanımı daha basittir ve kesin fakat sınırlı bir ölçektir (42) (Tablo 6). Charlson Komorbidite Ölçeği (CCI), 1984 yılında 1 ay içinde New York Hospital'a başvuran 604 hastanın 1 yıllık sağ kalımı değerlendirilerek geliştirilmiştir (43). İstatistiksel olarak anlamlı olan komorbid durumlar rölatif risklerine göre 1-6 arasında puanlanarak bir ölçek elde edilmiştir. Skoru 0 olan hastalarda düşük riskli, skoru 1-2 olanlar orta riskli, skoru 3-4 olanlar yüksek riskli, skoru 5 ve üzeri olanlar ise çok yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, ölçek skoru 0, düşük riskli olarak sınıflanan hastaların 10 yıllık sağ kalımı %99 iken skoru 5 ve üzerinde olan, çok yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastaların 10 yıllık sağ kalımı %34 olarak görölmüştür. Tahmini 10 yıllık sağ kalım skoru 0 olan hastalarda %99, 1 olan hastalarda %96, 2 olanlarda %90, 3 olanlarda %77, 4 olanlarda %53, 5 olanlarda %21 olarak hesaplanmıştır. Ölçek skoru ile 10 yıllık sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu alanda yapılan ilk çalışmalardan biri olmuş ve sonrasında dünya çapında kabul görmüştür. Geniş hasta popölasyonlarında geçerlilik ve güvenilirliğinin gösterilmiş olması nedeniyle diğer mortalite belirleyicilerini kontrol etmek için de kullanılmaktadır (44).

Tablo 5. Karnofsky Ölçeği

Skor	Performans düzeyi
100	Normal
90	Normal aktivite, minör bulgular
80	Gayretle normal aktivite, bazı bulgular
70	Kendine bakabilir, normal aktivite yapamaz
60	Gereksinimlerinin çoğunu kendisi karşılar, yardım gerekebilir
50	Belirgin yardım ve sık tıbbi yardım gerekir
40	Özel bakım yardım gerekir
30	Ciddi şekilde yardım ve hastaneden kalış gerekir
20	Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekir
10	Ölmek üzere, fatal seyir
0	Ölü

Tablo 6. Eastern Cooperative Oncology Group Ölçeği

Skor	Karakter
0	Normal aktivite
1	Semptomatik, ancak hafif fiziksel aktivite
2	Günün yarısında yatakta, ancak kendi bakımını yapabilir
3	Günün yarısından fazlasında yatakta, kendi bakımını az yapabilir
4	Yatağa bağımlı, bakımını yapamaz

Tablo 7. Charlson Komorbidite Ölçeği

Komorbidite	Ağırlıklı puan*
Miyokard infarktüsü; konjestif kalp yetmezliği; periferik vasküler hastalık; serebrovasküler hastalık; demans; kronik akciğer hastalığı; konnektif doku hastalığı; ülser; hafif karaciğer hastalığı; diabetes mellitus	1
Hemipleji; orta/ağır böbrek yetmezliği; diyabet (hedef organ hasarı +); neoplazi; lösemi/lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör; AIDS	6

*Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için bir puan eklenir (50-59: 1 puan, 60-69:2 puan gibi).

CARG (CANCER AGING RESEARCH GROUP) TOKSİSİTE SKORU

CARG (Cancer Aging Research Group) toksisite skoru Hurria ve ark. tarafından 2011 yılında geliştirilmiş ve 2016 yılında geçerliliği onaylanmıştır (45) (Tablo 8). Yaşlı erişkinlerde ciddi kemoterapi toksisite olasılığını tahmin ederek hastaya verilmesi planlanan kemoterapi hakkında karar vermeye yardımcı olabilecek bir klinik risk tahmin aracıdır (46). 65 yaş ve üzeri kemoterapi altındaki solid organ kanseri olan hastalardan oluşan kohort çalışma için tasarlanmıştır. Hastaları düşük, orta ve yüksek olmak üzere genel toksisite açısından üç risk kategorisine ayırır (47).

Tablo 8. Cancer Aging Research Group Toksisite Skoru

Risk faktörü		Skor
Yaş $\geq$ 72		2
Gastrointestinal veya genitoüriner kanser		2
Standart doz kemoterapi		2
>1 kemoterapi ilacı		2
Hb<11 (erkek) veya <10 (kadın)		3
Kreatinin klerensi <34 mL/dk		3
İşitme duyusu, orta veya kötü		2
Son 6 ay içinde 1 veya daha fazla düşme		3
İlaçlarını almada yardıma ihtiyaç duyma		1
1 blok yürümede zorlanma		2
Sağlık durumu nedeni ile azalmış sosyal aktivite		1
Düşük risk 0-5 %30	Orta risk 6-9 %52	Yüksek risk 10-19 %83

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 28.01.2021 tarihli 02/15 numaralı etik kurul onayı ile yürütülmüştür. Çalışmamıza Ocak 2020- Ocak 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji poliklinik ve servisinde takip edilen ve yeni lenfoma tanısı konmuş olan 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi ayrıntıları ile anlatılıp gönüllü olurları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 65 yaşının üstünde olup lenfoma tanısı almış olmak.
2. Araştırmmanın amacını ve yöntemlerini anlayabilecek zihinsel kapasiteye sahip olmak ve katılmaya gönüllü olmak

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. 65 yaşın altındaki hastalar
2. Daha önceden lenfoma tanısı almak ya da lenfoma dışındaki hematolojik kanser tanısı almak
3. Araştırmmanın amacını ve yöntemlerini anlayabilecek zihinsel kapasiteye sahip olmamak

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden yeni tanı lenfoma tanısı konmuş hastaların kan örneklerinin alınması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar kan alma ünitesindeki görevlilerce gerçekleştirildi. Hastaların tanı anında hemogram tablosu (anemi,

lökopeni, trombositopeni), CKD-EPI formülü ile hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH), laktat dehidrojenaz (LDH), immunglobulin düzeyleri ve 4.kür kemoterapi verilmesi sonrasında kemoterapi türü, sitopeni varlığı, koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, febril nötropeni gelişimi, ek yatış gerekliliği, GFR değişikliği, kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği, remisyon durumu hasta dosyasına kaydedildi. Ayrıca hastaların sosyal destek varlığı, eğitim durumu, kullandığı ilaç sayısı, tromboz öyküsü ve kemik iliği biyopsisi yöntemi ile kemik iliğinde retiküler lif artışı oranları daha önceden oluşturulan çalışma formuna kaydedildi. Beden Kitle İndeksi (BKİ) $\text{kilo (kilogram)} / (\text{boy (m)})^2$ formülü kullanılarak hesaplandı ve kaydedildi. Hastaların kemoterapi başlanmasının öncesinde performans durumları belirlenen skorum sistemleri ile (EGYA, MOCA, TUG, ECOG, Karnofsky, Charlson komorbidite indeksi, CARG) hesaplanarak kaydedildi. EGYA değerlendirme için eşik değeri 6 olarak kabul edilerek, 5 ve altı puan alan hastalar bağımlı, 6 ve üzeri alan hastalar bağımsız olarak ele alındı. MOCA bilişsel değerlendirme 0-5 puan arasında değerlendirilerek hatırlanan her kelime bir puan olarak ele alındı. Zamanlı kalk ve yürü (TUG) testinde 15 sn ve üzerinde harekete geçebilen hastalar bağımlı, 14 sn ve altında harekete geçebilen hastalar bağımsız olarak değerlendirildi. ECOG performans değerlendirme Genel Bilgilerde belirtilen parametrelere göre ancak ECOG 3 ve 4 hastalar ve 0-1-2 hastalar olarak iki ayrı grupta ele alındı. Karnofsky performansı ise %60 ve üzeri hastalar ve %50 ve altı hastalar olarak iki grupta değerlendirildi. Charlson komorbidite indeksi 6 ve üzeri ve 5'in altı olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. CARG skoru 0-5 puan düşük risk, 6-9 puan orta risk, 10 ve üzeri puanlar ise yüksek risk olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows (Lisans No: 10240642) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Student t testi, ikiden fazla grupta karşılaştırılması için ANOVA ve sonrasında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırma için ise Kruskal wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin ilişkisini ortaya koymak için Chi Square testi ve gerekli durumlarda Fischer Exact testi uygulandı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji poliklinik ve servise Ocak 2020- Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran yeni lenfoma tanısı konmuş 40 hasta dahil edildi. Çalışmamız 14 kadın hasta (%35) ve 26 erkek hastadan (%65) oluşmuştur. Hastaların yaş ortalamaları 70,48 olarak hesaplanmıştır. İlkokul mezunu 27 hasta (%67,5), lise mezunu 7 hasta (%17,5) ve üniversite mezunu 6 hasta (%15) saptanmıştır. Hastaların sosyal durumlarına bakıldığında 6 hasta (%15) yalnız, 34 hasta (%85) aile ile yaşamaktadır. 26 hastanın (%65) 4 ilaç altı, 14 hastanın (%35) 4 ilaç üzeri sayıda ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır. Hastaların vücut kitle indekslerine bakıldığında 1 hasta (%2,5) normal, 18 hasta (%45) düşük kilolu, 21 hasta (%52,5) yüksek kilolu olarak saptanmıştır. Hastaların demografik verileri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik verileri

Parametreler	Sayı (%)	
Cinsiyet	Kadın: 14 (%35) Erkek: 26 (%65)	
Yaş (ortalama-yıl)	70,48 (minimum 65, maksimum 89)	
VKİ	Normal (18.5-25)	1 (%2,5)
	Düşük kilo (<18.5)	18 (%45)
	Yüksek kilo (25-30)	21 (%52,5)
Eğitim durumu	İlkokul	27 (%67,5)
	Lise	7 (%17,5)
	Üniversite	6 (%15)
Sosyal durum	Yalnız	6 (%15)
	Aile	34 (%85)

Hastaların tanı anında performans skorlamalarına bakıldığında 9 hasta ECOG 1 (%22,5), 21 hasta ECOG 2 (%52,5), 6 hasta ECOG 3 (%15), 4 hasta ECOG 4 (%10) olarak değerlendirilmiştir. Karnofsky ölçeği 30 olan 2 hasta (%5), 40 olan 3 hasta (%7,5), 50 olan 1 hasta (%2,5), 60 olan 7 hasta (%17,5), 70 olan 5 hasta (%12,5), 80 olan 16 hasta (%40) ve 90 olan 6 hasta (%15) saptanmıştır. Günlük aktivite için kullanılan EGYA (IADL) ölçeği 2 hastada 1 puan (%5), 1 hastada 2 puan (%2,5) , 1 hastada 3 puan (%2,5), 1 hastada 4 puan (%2,5), 3 hastada 5 puan (%7,5), 6 hastada 6 puan (%15), 3 hastada 7 puan (%7,5), 23 hastada 8 puan (%57,5) olarak hesaplanmıştır. MOCA ölçeği dahilinde hastaların 5 kelime tekrarı testinde 2 hastada 0 kelime (%5), 2 hastada 2 kelime (%5), 10 hastada 3 kelime (%25), 11 hastada 4 kelime (%27,5), 15 hastada 5 kelime (%37,5) olarak görülmüştür. Zamanlı kalk ve yürü testinde 30 hasta (%75) düşük riskli, 10 hasta (%25) yüksek risklidir. CARG skoru 9 hastada 0-5 puan (düşük risk) (%22,5), 22 hastada 6-9 puan (orta risk) (%55), 9 hastada 10 ve üzeri puan (yüksek risk) (%22,5) olarak hesaplanmıştır. Hastaların performans değerlendirme sonuçları ve hastalık ilişkili laboratuvar verileri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya katılan hastaların performans değerlendirme sonuçları ve hastalık ilişkili laboratuvar verileri

Parametreler	Sayı (%)	
Charlson Komorbidite Ölçeği	4	13 (%32,5)
	5	15 (%37,5)
	6	8 (%20)
	7	1 (%2,5)
	8	2 (%5)
	9	1 (%2,5)
ECOG Ölçeği	ECOG 1	9 (%22,5)
	ECOG 2	21 (%52,5)
	ECOG 3	6 (%15)
	ECOG 4	4 (%10)
Karnofsky Ölçeği	30	2 (%5)
	40	3 (%7,5)
	50	1 (%2,5)
	60	7 (%17,5)
	70	5 (%12,5)
	80	16 (%40)
	90	6 (%15)

Tablo 10. (devamı) Çalışmaya katılan hastaların performans değerlendirme sonuçları ve hastalık ilişkili laboratuvar verileri

Parametreler	Sayı (%)	
Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA)	1 puan	2 (%5)
	2 puan	1 (%2,5)
	3 puan	1 (%2,5)
	4 puan	1 (%2,5)
	5 puan	3 (%7,5)
	6 puan	6 (%15)
	7 puan	3 (%7,5)
	8 puan	23 (%57,5)
MOCA Ölçeği (5 kelime tekrarı)	0 kelime	2 (%5)
	2 kelime	2 (%5)
	3 kelime	10 (%25)
	4 kelime	11 (%27,5)
	5 kelime	15 (%37,5)
Zamanlı kalk ve yürü testi	Düşük risk (<15 sn)	30 (%75)
	Yüksek risk (>15 sn)	10 (%25)
CARG Skoru	0-5 (Düşük risk)	9 (%22,5)
	6-9 (Orta risk)	22 (%55)
	10 ve üstü (Yüksek risk)	9 (%22,5)
Kemik iliği retiküler lif artışı	0	26 (%65)
	1	5 (%12,5)
	2	7 (%17,5)
	3	2 (%5)
Sitopeni	Yok	17 (%42,5)
	Anemi	16 (%40)
	Anemi ve lökopeni	3 (%7,5)
	Pansitopeni	4 (%10)
LDH yüksekliği	-	10 (%25)
	+	30 (%75)
Hipogamaglobulinemi	-	36 (%90)
	+	4 (%10)
Tromboz öyküsü	-	36 (%90)
	+	4 (%10)
Çoklu ilaç kullanımı	<4 ilaç	26 (%65)
	≥4 ilaç	14 (%35)

Hastaların kemik iliği biyopsisi yöntemi ile bakılan kemik iliği lif artış oranları 26 hastada 0 derece (%65), 5 hastada 1 derece (%12,5), 7 hastada 2 derece (%17,5), 2 hastada 3 derece (%5) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda lenfoma tanı anında 17 hastada sitopeni saptanmamış (%42,5) olup 16 hastada anemi (%40), 3 hastada anemi ve lökopeni (%7,5), 4 hastada pansitopeni (%10) saptanmıştır. 10 hastada LDH yüksekliği saptanmamış (%25) olup 30 hastada LDH yüksekliği (%75) saptanmıştır. 36 hastada hipogamaglobulinemi saptanmamış (%90) olup 4 hastada hipogamaglobulinemi (%10) saptanmıştır. 36 hastada tromboz öyküsü mevcut olmayıp (%90) 4 hastada tromboz öyküsü mevcuttur (%10).

32 hastaya R-CHOP (%80), 4 hastaya R-CVP (%10), 4 hastaya R-Bendamustin (%10) kemoterapi protokolleri verilmiştir.

Hastaların tedavi ara değerlendirme verilerine bakıldığında 15 hastada (%37,5) sitopeni gelişimi olmamakla birlikte 25 hastada (%62,5) sitopeni gelişimi gözlenmiştir. Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği 15 hastada (%37,5) gelişmemiş olup 25 hastada (%62,5) gelişmiştir. 35 hastada (%87,5) febril nötropeni gelişmemiş olup 5 hastada (%12,5) febril nötropeni geliştiği gözlenmiştir. 30 hastada (%75) ek yatış gerekmemiş olup 10 hastada (%25) ek yatış gerekliliği oluşmuştur. 39 hastada (%97,5) GFR değişikliği saptanmamış olup 1 hastada (%2,5) saptanmıştır. 5 hastada (%12,5) tedavi boyunca kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmış olup 35 hastada (%87,5) saptanmamıştır.

Hastaların tedavi ara değerlendirme sırasında remisyon durumuna bakıldığında 6 hastada (%15) progresif yanıt, 5 hastada (%12,5) kısmi yanıt, 29 hastada (%72,5) tam yanıt gözlenmiştir. Hastalara verilen kemoterapi türleri, hastaların tedavi ara değerlendirme verileri ve remisyon durumları tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmaya katılan hastalara verilen kemoterapi türleri, tedavi ara değerlendirme verileri ve remisyon durumları

Parametreler	Sayı (%)	
Sitopeni gelişimi	-	15 (%37,5)
	+	25 (%62,5)
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	15 (%37,5)
	+	25 (%62,5)
Febril nötropeni gelişimi	-	35 (%87,5)
	+	5 (%12,5)
Ek yatış gerekliliği	-	30 (%75)
	+	10 (%25)
GFR değişikliği	-	39 (%97,5)
	+	1 (%2,5)

Tablo 11. (devamı) Çalışmaya katılan hastalara verilen kemoterapi türleri, tedavi ara değerlendirme verileri ve remisyon durumları

Parametreler	Sayı (%)	
Kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği	-	35 (%87,5)
	+	5 (%12,5)
Remisyon durumu	Progresif	6 (%15)
	Kısmi yanıt	5 (%12,5)
	Tam yanıt	29 (%72,5)
Kemoterapi türü	R-CVP	4 (%10)
	R-CHOP	32 (%80)
	R-Bendamustin	4 (%10)

Cinsiyet ve klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 12’de gösterilmiştir. Kadın hastaların %7’si ve erkek hastaların %11’inde tromboz öyküsü mevcut olup kadın hastaların %92’si ve erkek hastaların %88’inde tromboz öyküsü saptanmamıştır. Cinsiyet ve tromboz öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,562$).

Kadın hastaların %64’ü ve erkek hastaların %61’inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmış olup kadın hastaların %35’i ve erkek hastaların %38’inde saptanmamıştır. Cinsiyet ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,571$).

Kadın hastaların %21’i ve erkek hastaların %7’sinde febril nötropeni gelişmiş olup kadın hastaların %78’i ve erkek hastaların %92’sinde febril nötropeni gelişmemiştir. Cinsiyet ve febril nötropeni gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,222$).

Kadın hastaların %28’i ve erkek hastaların %23’ünde ek yatış gerekliliği saptanmış olup kadın hastaların %71’i ve erkek hastaların %76’sında ek yatış gerekliliği saptanmıştır. Cinsiyet ve ek yatış gerekliliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,492$).

Erkek hastaların %3’ünde GFR değişikliği saptanmış olup kadın hastalarda ve erkek hastaların %96’sında saptanmamıştır. Cinsiyet ve GFR değişikliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,650$).

Kadın hastaların %14’ü ve erkek hastaların %11’inde kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmış olup kadın hastaların %85’i ve erkek hastaların %88’inde saptanmamıştır. Cinsiyet ve kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,582$).

Tablo 12. Cinsiyet ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Cinsiyet		p=
	Kadın (n=14) (%)	Erkek (n=26) (%)	
Tromboz öyküsü	- 13 (%92)	23 (%88)	0,562
	+ 1 (%7)	3 (%11)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	- 5 (%35)	10 (%38)	0,571
	+ 9 (%64)	16 (%61)	
Febril nötropeni	- 11 (%78)	24 (%92)	0,222
	+ 3 (%21)	2 (%7)	
Ek yatış gerekliliği	- 10 (%71)	20 (%76)	0,492
	+ 4 (%28)	6 (%23)	
GFR değişikliği	- 14	25 (%96)	0,650
	+ 0	1 (%3)	
Kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği	- 12 (%85)	23 (%88)	0,582
	+ 2 (%14)	3 (%11)	

Çoklu ilaç kullanımı ve klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 13'te gösterilmiştir. Dört adetten az ilaç kullanan hastaların %3'ünde tromboz öyküsü saptanmış olup hastaların %96'sında saptanmamıştır. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastaların %21'inde tromboz öyküsü saptanmış olup hastaların %78'inde saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve tromboz öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,115).

Dört adetten az ilaç kullanan hastaların %65'inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmış olup hastaların %34'ünde saptanmamıştır. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastaların %57'sinde koloni faktör desteği gerekliliği saptanmış olup hastaların %42'sinde saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,429).

Dört adetten az ilaç kullanan hastaların %11'inde febril nötropeni gelişimi saptanmış olup hastaların %88'inde saptanmamıştır. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastaların %14'ünde febril nötropeni gelişimi saptanmış olup hastaların %85'inde saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve febril nötropeni gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,582).

Dört adetten az ilaç kullanan hastaların %15'inde ek yatış gerekliliği saptanmış olup hastaların %88'inde saptanmamıştır. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastaların %42'sinde ek yatış gerekliliği saptanmış olup hastaların %57'sinde saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve ek yatış gerekliliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,065$).

Dört adetten az ilaç kullanan hastalarda GFR değişikliği saptanmamıştır. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastaların %7'sinde GFR değişikliği saptanmış olup hastaların %92'sinde saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve GFR değişikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,350$).

Dört adetten az ilaç kullanan hastaların %7'sinde kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmış olup hastaların %92'sinde saptanmamıştır. Dört adetten fazla ilaç kullanan hastaların %21'inde kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmış olup hastaların %78'inde saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,222$).

Geriatrik değerlendirme bileşenlerinden olan Charlson komorbidite ölçeği ile çoklu ilaç kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, Charlson komorbidite ölçeği 6 ve üzerinde olan 12 hastanın 5'inde 4 ve daha fazla ilaç kullanımı olduğu görülmüştür ve çoklu ilaç kullanımı varlığının Charlson indeksini arttırmayabileceği düşünülmüştür ($p=0,574$). Benzer şekilde ECOG performansı 3 ve 4 olan 10 hastanın yalnızca 3'ünde 4 ve daha fazla ilaç kullanımı görülmüş olup, performans skoru ile ilişki gözlenmemiştir ($p=0,508$). Günlük aktivite değerlendirme (EGYA) esnasında bağımlı bulunan 8 hastanın yalnızca 2'sinde 4 ve daha fazla ilaç kullanımı görülmüş olup istatistiksel anlamlılığa rastlanmamıştır ($p=0,689$). MOCA bilişsel değerlendirme skoru ve çoklu ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,909$). Daha önceki çalışmalarda düşme riski ile ilişkili olabileceği düşünülen çoklu ilaç kullanımına ilişkin, zamanlı kalk ve yürü testinde hareketlenme süreci bozulmuş (yüksek riskli) olduğu gözlenen 10 hastanın yalnızca 3'ünde çoklu ilaç kullanımı gözlenmiştir ve yine istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir ($p=0,508$).

Kullanılan tedavilerin toksisite riskini öngörme için kullanılan ve genel bir skorlama olan CARG risk skoru ele alındığında düşük riskli bulunan 9 hastanın 3'ünde, orta riskli bulunan 22 hastanın 8'inde, yüksek riskli bulunan 9 hastanın 3'ünde çoklu ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Orta risk ve üzerindeki hastalarda çoklu ilaç kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).

Tablo 13. Çoklu ilaç kullanımı ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre		Çoklu ilaç kullanımı		p=
		<4 ilaç (n=26) (%)	≥4 ilaç (n=14) (%)	
Tromboz öyküsü	-	25 (%96)	11 (%78)	0,115
	+	1 (%3)	3 (%21)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	9 (%34)	6 (%42)	0,429
	+	17 (%65)	8 (%57)	
Febril nötropeni	-	23 (%88)	12 (%85)	0,582
	+	3 (%11)	2 (%14)	
Ek yatış gerekliliği	-	22 (%84)	8 (%57)	0,065
	+	4 (%15)	6 (%42)	
GFR değişikliği	-	26	13 (%92)	0,350
	+	0	1 (%7)	
Kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği	-	24 (%92)	11 (%78)	0,222
	+	2 (%7)	3 (%21)	
CARG skoru	0-5 düşük risk	6 (%23)	3 (%21)	0,000
	6-9 orta risk	14 (%53)	8 (%57)	
	10 ve üzeri yüksek risk	6 (%23)	3 (%21)	
Charlson komorbidite ölçeği	6 puan ve altı	19 (%73)	9 (%64)	0,574
	6 puan ve üzeri	7 (%26)	5 (%35)	
ECOG	1-2	19 (%73)	11 (%78)	0,508
	3-4	7 (%26)	3 (%21)	
EGYA	5 puan altı (bağımlı)	6 (%23)	2 (%14)	0,689
	6 puan ve üzeri (bağımsız)	20 (%76)	12 (%85)	
Zamanlı kalk ve yürü testi	Düşük risk (<15 sn)	19 (%73)	11 (%78)	0,508
	Yüksek risk (>15 sn)	7 (%26)	3 (%21)	

CARG skoru ve klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 14’te gösterilmiştir. Düşük riskli hastaların %33’ü, orta riskli hastaların %63’ü ve yüksek riskli hastaların %88’inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmıştır. Düşük riskli hastaların %66’sı, orta riskli hastaların %36’sı, yüksek riskli hastaların %11’inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmamıştır. CARG skoru ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,05).

Düşük riskli ve orta riskli olarak değerlendirilen hastalarda febril nötropeni gelişimi saptanmamıştır. Yüksek riskli hastaların %55’inde febril nötropeni saptanmış olup %44’ünde

febril nötropeni saptanmamıştır. CARG skoru ve febril nötropeni arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000).

Düşük riskli hastalarda ek yatış gerekliliği saptanmamıştır. Orta riskli hastaların %3'ünde ek yatış gerekliliği saptanmış olup hastaların %86'sında saptanmamıştır. Yüksek riskli hastaların %77'sinde ek yatış gerekliliği saptanmış olup hastaların %22'sinde saptanmamıştır. CARG skoru ve ek yatış gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000).

Düşük riskli hastalarda kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmamıştır. Orta riskli hastaların %13'ünde kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmış olup %86'sında saptanmamıştır. Yüksek riskli hastaların %22'sinde kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği saptanmış olup %77'sinde saptanmamıştır. CARG ve kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,350).

Düşük riskli hastaların %22'si, orta riskli hastaların %9'u, yüksek riskli hastaların %22'sinde progresif yanıt izlenmiştir. Düşük riskli hastaların %11'i, orta riskli hastaların %9'u, yüksek riskli hastaların %22'sinde kısmi yanıt izlenmiştir. Düşük riskli hastaların %66'sı, orta riskli hastaların %81'i, yüksek riskli hastaların %55'inde tam yanıt izlenmiştir. CARG skoru ve hastaların remisyon durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,609).

Tablo 14. CARG skoru ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre		CARG skoru			p=
		0-5 Düşük risk (n=9)	6-9 Orta risk (n=22)	10-19 Yüksek risk (n=9)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	6 (%66)	8 (%36)	1 (%11)	0,050
	+	3 (%33)	14 (%63)	8 (%88)	
Febril nötropeni	-	9	22	4 (%44)	0,000
	+	0	0	5 (%55)	
Ek yatış gerekliliği	-	9	19 (%86)	2 (%22)	0,000
	+	0	3 (%13)	7 (%77)	
Kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği	-	9	19 (%86)	7 (%77)	0,350
	+	0	3 (%13)	2 (%22)	
Remisyon durumu	Progresif	2 (%22)	2 (%9)	2 (%22)	0,609
	Kısmi yanıt	1 (%11)	2 (%9)	2 (%22)	
	Tam yanıt	6 (%66)	18 (%81)	5 (%55)	

Kemik iliği retiküler lif artışı ve klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 15'te gösterilmiştir. 0 derece olan hastalarda tromboz öyküsü saptanmamıştır. 1 derece olan hastaların %20'si, 2 derece olan hastaların %28'i, 3 derece olan hastaların %50'sinde tromboz öyküsü saptanmıştır. 1 derece olan hastaların %80'i, 2 derece olan hastaların %71'i, 3 derece olan hastaların %50'sinde tromboz öyküsü saptanmamıştır. Kemik iliği retiküler lif artışı ve tromboz öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,021$).

0 derece olan hastaların %61'i, 1 derece olan hastaların %60'ı, 2 derece olan hastaların %57'sinde, 3 derece olan hastaların tamamında koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmıştır. 0 derece olan hastaların %38'i, 1 derece olan hastaların %40'ı, 2 derece olan hastaların %42'sinde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmamıştır. Kemik iliği retiküler lif artışı ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,727$).

0 derece olan hastaların %3'ü, 2 derece olan hastaların %42'si, 3 derece olan hastaların %50'sinde febril nötropeni saptanmıştır. 0 derece olan hastaların %96'sı, 1 derece olan hastaların tamamı, 2 derece olan hastaların %57'si, 3 derece olan hastaların %50'sinde febril nötropeni saptanmamıştır. Kemik iliği retiküler lif artışı ve febril nötropeni arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,012$).

0 derece olan hastaların %11'i, 1 derece olan hastaların %20'si, 2 derece olan hastaların %57'si, 3 derece olan hastaların tamamında ek yatış gerekliliği gözlenmiştir. 0 derece olan hastaların %23'ü, 1 derece olan hastaların %4'ü, 2 derece olan hastaların %42'sinde ek yatış gerekliliği gözlenmemiştir. Kemik iliği retiküler lif artışı ve ek yatış gerekliliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$).

2 derece olan hastaların %14'ünde GFR değişikliği saptanmıştır. 0 derece, 1 derece ve 3 derece olan hastalarda GFR değişikliği saptanmamıştır. Kemik iliği retiküler lif artışı ve GFR değişikliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,184$).

Tablo 15. Kemik iliği retiküler lif artışı ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre		Kemik iliği retiküler lif artışı			3 derece (n=2)	p=
		0 derece (n=26)	1 derece (n=5)	2 derece (n=7)		
Tromboz öyküsü	-	26	4 (%80)	5 (%71)	1 (%50)	0,021
	+	0	1 (%20)	2 (%28)	1 (%50)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	10 (%38)	2 (%40)	3 (%42)	0	0,727
	+	16 (%61)	3 (%60)	4 (%57)	2	
Febril nötropeni	-	25 (%96)	5	4 (%57)	1 (%50)	0,012
	+	1 (%3)	0	3 (%42)	1 (%50)	
Ek yatış gerekliliği	-	23 (%88)	4 (%80)	3 (%42)	0	0,006
	+	3 (%11)	1 (%20)	4 (%57)	2	
GFR değişikliği	-	26	5	6 (%85)	2	0,184
	+	0	0	1 (%14)	0	

ECOG ve klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 16’da gösterilmiştir. ECOG 1-2 olan hastaların %6’sında ve ECOG 3-4 olan hastaların %20’sinde tromboz öyküsü mevcut olup ECOG 1-2 olan hastaların %93’ünde ve ECOG 3-4 olan hastaların %80’inde mevcut değildir. ECOG ve tromboz öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,256).

ECOG 1-2 olan hastaların %60’ında ve ECOG 3-4 olan hastaların %70’inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmış olup ECOG 1-2 olan hastaların %40’ında ve ECOG 3-4 olan hastaların %30’unda saptanmamıştır. ECOG ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,432).

ECOG 1-2 olan hastaların %6’sında ve ECOG 3-4 olan hastaların %30’unda febril nötropeni gelişimi saptanmış olup ECOG 1-2 olan hastaların %30’unda ve ECOG 3-4 olan hastaların %70’inde saptanmamıştır. ECOG ve febril nötropeni arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,222).

ECOG 1-2 olan hastaların %20’sinde ve ECOG 3-4 olan hastaların %40’ında ek yatış gerekliliği saptanmış olup ECOG 1-2 olan hastaların %80’inde ve ECOG 3-4 olan hastaların %60’ında saptanmamıştır. ECOG ve ek yatış gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,197).

ECOG değerlendirmesi CARG skorlaması ile karşılaştırıldığında ECOG 1-2 olan hastaların %30'unun düşük riskli, %56'sının orta riskli, %13'ünün ise yüksek riskli olduğu görölmüştür. ECOG 3-4 olan hastaların ise %50'sinin orta riskli, %50'sinin yüksek riskli olduğu görölmüştür. ECOG ve CARG skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,023).

ECOG 1-2 olan hastaların %56'sında ve ECOG 3-4 olan hastaların %80'inde sitopeni gelişimi saptanmış olup ECOG 1-2 olan hastaların %43'ünde ve ECOG 3-4 olan hastaların %20'sinde saptanmamıştır. ECOG ile sitopeni gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,174).

Tablo 16. ECOG ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre		ECOG		p=
		ECOG 1-2 (n=30)	ECOG 3-4 (n=10)	
Tromboz öyküsü	-	28 (%93)	8 (%80)	0,256
	+	2 (%6)	2 (%20)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	12 (%40)	3 (%30)	0,432
	+	18 (%60)	7 (%70)	
Febril nötropeni	-	28 (%93)	7 (%70)	0,222
	+	2 (%6)	3 (%30)	
Ek yatış gerekliliği	-	24 (%80)	6 (%60)	0,197
	+	6 (%20)	4 (%40)	
CARG	0-5 Düşük risk	9 (%30)	0	0,023
	6-9 Orta risk	17 (%56)	5 (%50)	
	10 ve üzeri	4 (%13)	5 (%50)	
	Yüksek risk			
Sitopeni gelişimi	-	13 (%43)	2 (%20)	0,174
	+	17 (%56)	8 (%80)	

Zamanlı kalk ve yürü testi ile klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 17’de verilmiştir. Düşük riskli hastaların %6’sında ve yüksek riskli hastaların %20’sinde tromboz öyküsü mevcut olup düşük riskli hastaların %93’ünde ve yüksek riskli hastaların %80’inde tromboz öyküsü mevcut değildir. Zamanlı kalk ve yürü testi ile tromboz öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,256$).

Düşük riskli hastaların %60’ında ve yüksek riskli hastaların %70’inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmış olup düşük riskli hastaların %40’ında ve yüksek riskli hastaların %30’unda saptanmamıştır. Zamanlı kalk ve yürü testi ile koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,432$).

Düşük riskli hastaların %6’sında ve yüksek riskli hastaların %30’unda febril nötropeni gelişimi saptanmış olup düşük riskli hastaların %93’ünde ve yüksek riskli hastaların %70’inde saptanmamıştır. Zamanlı kalk ve yürü testi ile febril nötropeni arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,089$).

Düşük riskli hastaların %20’sinde ve yüksek riskli hastaların %40’ında ek yatış gerekliliği saptanmış olup düşük riskli hastaların %80’inde ve yüksek riskli hastaların %60’ında saptanmamıştır. Zamanlı kalk ve yürü testi ile ek yatış gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,197$).

Zamanlı kalk ve yürü testi CARG skorlaması ile karşılaştırıldığında düşük riskli olan hastaların %26’sı 0-5 puan, %60’ı 6-9 puan, %13’ünün ise 10 üzeri puan aldığı görülmüştür. Yüksek riskli olan hastaların ise %10’u 0-5 puan, %40’ı 6-9 puan, %50’sinin 10 ve üzeri puan aldığı görülmüştür. Zamanlı kalk ve yürü testi ile CARG skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,065$).

Düşük riskli hastaların %60’ı ve yüksek riskli hastaların %70’inde sitopeni gelişimi saptanmış olup düşük riskli hastaların %40’ı ve yüksek riskli hastaların %30’unda saptanmamıştır. Zamanlı kalk ve yürü testi ile sitopeni gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,432$).

Tablo 17. Zamanlı kalk ve yürü testi ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre		Zamanlı kalk ve yürü testi		p=
		Düşük risk (<15 sn) (n=30)	Yüksek risk (>15 sn) (n=10)	
Tromboz öyküsü	-	28 (%93)	8 (%80)	0,256
	+	2 (%6)	2 (%20)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	12 (%40)	3 (%30)	0,432
	+	18 (%60)	7 (%70)	
Febril nötropeni	-	28 (%93)	7 (%70)	0,089
	+	2 (%6)	3 (%30)	
Ek yatış gerekliliği	-	24 (%80)	6 (%60)	0,197
	+	6 (%20)	4 (%40)	
CARG	0-5 Düşük risk	8 (%26)	1 (%10)	0,065
	6-9 Orta risk	18 (%60)	4 (%40)	
	10 ve üzeri Yüksek risk	4 (%13)	5 (%50)	
Sitopeni gelişimi	-	12 (%40)	3 (%30)	0,432
	+	18 (%60)	7 (%70)	

Charlson komorbidite ölçeği ile klinik parametrelerin karşılaştırma verileri tablo 18’de gösterilmiştir. 6 puan altı alan hastaların %7’si ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %16’sında tromboz öyküsü mevcut olup 6 puan altı alan hastaların %92’si ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %83’ünde tromboz öyküsü mevcut değildir. Charlson komorbidite ölçeği ve tromboz öyküsü arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,346).

6 puan altı alan hastaların %60’ı ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %8’inde koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği saptanmış olup 6 puan altı alan hastaların %39’u ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %33’ünde saptanmamıştır. Charlson komorbidite ölçeği ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,505).

6 puan altı alan hastaların %10’u ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %16’sında febril nötropeni gelişimi saptanmış olup 6 puan altı alan hastaların %25’i ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %83’ünde saptanmamıştır. Charlson komorbidite ölçeği ve febril nötropeni arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,477).

6 puan altı alan hastaların %21'i ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %33'ünde ek yatış gerekliliği saptanmış olup 6 puan altı alan hastaların %78'i ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %66'sında saptanmamıştır. Charlson komorbidite ölçeği ve ek yatış gerekliliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,337).

Charlson komorbidite ölçeği CARG skorlaması ile karşılaştırıldığında 6 puan altı alan hastaların %28'i 0-5 puan, %53'ü 6-9 puan, %17'sinin ise 10 üzeri puan aldığı görülmüştür. Yüksek riskli olan hastaların ise %8'i 0-5 puan, %58'i 6-9 puan, %33'ünün 10 ve üzeri puan aldığı görülmüştür. Charlson komorbidite ölçeği ile CARG skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,259).

6 puan altı alan hastaların %57'si ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %75'inde sitopeni gelişimi saptanmış olup 6 puan altı alan hastaların %42'si ve 6 ve üzeri puan alan hastaların %25'inde saptanmamıştır. Charlson komorbidite ölçeği ve sitopeni gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,241).

Tablo 18. Charlson komorbidite ölçeği ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre		Charlson Komorbidite Ölçeği		p=
		<6 (n=28)	≥6 (n=12)	
Tromboz öyküsü	-	26 (%92)	10 (%83)	0,346
	+	2 (%7)	2 (%16)	
Koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği	-	11 (%39)	4 (%33)	0,505
	+	17 (%60)	8 (%66)	
Febril nötropeni	-	25 (%89)	10 (%83)	0,477
	+	3 (%10)	2 (%16)	
Ek yatış gerekliliği	-	22 (%78)	8 (%66)	0,337
	+	6 (%21)	4 (%33)	
CARG	0-5 Düşük risk	8 (%28)	1 (%8)	0,259
	6-9 Orta risk	15 (%53)	7 (%58)	
	10 ve üzeri Yüksek risk	5 (%17)	4 (%33)	
Sitopeni gelişimi	-	12 (%42)	3 (%25)	0,241
	+	16 (%57)	9 (%75)	

TARTIŞMA

Yaşlı hastalar kanser tanılı hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır, yeni tanı kanserlerin yaklaşık yarısı bu yaş grubundaki hastalardır (48). Sayısal veya kronolojik yaşın kendisi hastalarda zindelik durumunu tanımlamak için iyi bir araç olmasa da, yaşa bağlı değişikliklerin zindelik durumunun azalmasına neden olduğu kabul edilmektedir. Artan yaş, daha yüksek komorbidite prevalansı, fonksiyonel gerileme, bilişsel bozukluk, depresif ruh hali ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık ile ilişkilidir. Ek olarak, artan yaş, tedaviden kaynaklanan toksisite ve tedaviye bağlı ölüm oranlarındaki artışla ilişkilidir. Daha az agresif tedavi iyileşme şansını, yaşam süresinin uzamasını ve/veya semptom kontrolünü azaltabilirken, çok agresif tedavi tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteye ve/veya yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir. Bu nedenle, karar verme sürecindeki bir mihenk taşı, tedavi için hastanın zindelik durumunu değerlendirmektir. Zindelik durumunun dikkate alınması belirli kriterler içermelidir. Bunlar tedavinin potansiyel amacını tanımladığı için lenfoma, toksisite riskini tanımladığı şekliyle tedavi ve bireysel özellikler de toksisiteye ve beklenen yaşam süresine katkıda bulunduğundan hasta olarak sayılabilir. Ziepert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CHOP benzeri protokollerin düşük kilo, kadın cinsiyet, zayıf ECOG skoru, yüksek LDH, başlangıçtaki sitopeni ve ilk tedavi döngüsünde saptanan evre 4 hematolojik toksisitenin

temel belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (49). Kliniğimizde yıllık yapılan düzenli istatistiksel değerlendirmede 2022 yılında 92 yatan 403 ayaktan takip edilen toplam 501 hastanın 220'si (%43,91) 65 yaş ve üzerinde olarak gözlenmiştir. Gözardı edilemeyecek miktardaki yaşlı hasta grubuna yönelik tedavinin bireyselleşmesi ihtiyacı yanında, genel hasta grubu için bakılan faktörler dışında prognoza etkili olabilecek ek faktörlerin varlığı araştırılmalı ve ortaya konmalıdır.

Hamaker ve ark. tarafından yapılan yaşlı hematolojik kanser hastaları ile ilgili çalışmaları içeren bir sistematik incelemede 10 çalışmada mortalite için geriatrik bir değerlendirmenin prediktif değeri bildirilmiştir. Yaş, komorbidite ve performans durumu gibi ölüm riskleriyle ilişkili faktörler çalışmaların çoğuna dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde yaş, 7 çalışmanın 4'ünde (%57) mortalite ve 7 çalışmanın 5'inde (%71) performans durumu ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çok değişkenli analizlerde geriatrik parametreler dahil edildiğinde yaş, 7 çalışmadan sadece 1'inde (%14) ve 2'sinde (%29) performans durumu ile ilişkili prediktif değerini korumuştur (50). Bizim çalışmamızda tümü 65 yaş üzeri olan hastalarımızın %65' i erkek cinsiyetinde ve %72,5' inde tedaviye tam yanıt, %12,5' inde kısmi yanıt izlenmiş olup bu gözlem genel literatüre benzerdir. Winkelmann ve ark. tarafından yapılan %58' i 60 yaş ve üzeri olmak üzere 143 lenfoma tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada %56 erkek hasta ve 60 yaş üzeri hastaların tedaviye tam yanıt oranı %47,7 olarak saptanmıştır (51).

Çalışmamızda hastaların tedavi değerlendirme verilerine bakıldığında koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği %62,5 ve febril nötropeni gelişimi %12,5 olarak saptanmış olup benzer şekilde Chan ve ark. tarafından 65 yaş üstü solid tümör ve lenfoma tanılı ve primer koloni uyarıcı faktör desteği profilaksisi alan 145 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %16,6' sında febril nötropeni gelişimi gözlenmiştir (52). Hastaların %62,5' inde sitopeni gelişimi gözlenmiş olup Park ve ark. tarafından yapılan yeni NHL tanısı konmuş 65 yaş üstü 59 hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi süresince hastaların %91,4' ünde nötropeni, %22,9' unda febril nötropeni, %36,8' inde anemi ve %41,4' ünde trombositopeni geliştiği gözlemlenmiştir (53). Çalışmamızda hastaların %25' inde ek yatış

gerekliliği izlenmiş olup Goh ve ark. tarafından yapılan 61 yaş ve üzeri HL tanılı 195 hasta ile yapılan bir çalışmada birinci basamak tedavi alan 116 hastanın %50' sinde ek yatış gerekliliği gözlemlenmiştir (54). Sonlanım noktaları olarak ele alınan bu özellikler dünya geneli ile paralellik göstermektedir.

Literatürde onkolojik yayınlar içerisinde CARG skoru ile ilgili büyük ölçekli çalışmalar olmamasına rağmen bazı yayınlar ileri yaş kanser tanılı hastalarda tedavi seğimi ve mortalite tahmini konusunda başvurulabilecek önemli bir skarlama olduğunu vurgulamaktadır (55). CARG skarlamaı genellikle solid tümörü olan hastalarda çalışılmış ve onaylanmış olup hematolojik kanser tanılı hastalarda kısıtlı yayın olduğu görölmüştür (56). Çalışmamızda CARG skoru ile karşılaştırılan parametreler içinde yüksek risk ile koloni uyarıcı faktör desteği ($p=0,050$), ek yatış gerekliliği ($p=0,000$) ve febril nötropeni ($p=0,000$) gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Miraoui ve ark. tarafından ortalama yaşları 71 olan kanser tanılı 142 hasta ile yapılan bir çalışmada CARG toksisite skoru için düşük, orta ve yüksek risk gruplarında ciddi yan etki oranları sırasıyla %11.8, %33.3 ve %15.5 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (57). Ameri ve ark. tarafından 65 yaş üstü 76 hastada yapılan bir çalışmada ise CARG risk grupları ve total kemoterapi toksisitesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken hematolojik toksisite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (58). Ek olarak Nie ve ark. tarafından 65 yaş üstü akciğer kanseri tanılı 120 hasta ile yapılan bir çalışmada düşük, orta ve yüksek riskli hastalar ile kemoterapi ilişkili toksisite karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (59).

Genç ya da yaşlı tüm hastalarda etkin olduğu gösterilen ECOG performans skorunun gerek hastalık sonlanım noktaları olan febril nötropeni gelişimi, ek yatış ve koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği ihtiyacı, gerek ise bir kanser olduğundan tromboz riski ele alındığında bu olumsuz

sonlanım noktalarını ön gördürücü etkisine rastlanmamıştır. Ancak kemoterapi toksisitesi için genel bir öngörme skoru olarak tanımlanan CARG skoru ile ilişkisi gözlemlenmiştir. CARG skoru, hematolojik kanserler için geliştirilmiş olmasa dahi, ileri yaş kanser hastalarının tedaviden olumsuz etkilenmeleri açısından lenfoma hastalarında da sonlanım noktaları ile ilişkili bulunmuş olup, ECOG ile benzer bir ilişki içinde olduğu, performansı zayıf hastaların daha şiddetle etkilendiğini ön gördürebileceği düşünülmüştür.

Charlson komorbidite ve ECOG skorlamaları yaşlı lenfoma hastalarında prognostik değeri kanıtlanmış ölçeklerden sayılmaktadır (60, 61). Saygın ve ark. tarafından yeni DBBHL tanısı almış 60 yaş üzeri 413 hasta ile yapılan bir çalışmada ECOG skoru 2 ve üzeri olan hastalarda ölüm ve nüks oranları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek Charlson komorbidite skoru ile sağkalım azlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (62). Wrobel ve ark. tarafından 50 yaş üzeri kasık HL tanılı 385 hasta ile yapılan bir çalışmada ise 70 yaş üstü ve ECOG skoru 2 ve üzeri olan hastalarda genel ve yan etki gözlenmeyen sağkalım oranlarında düşüş oranları ile ilişkili bulunmuştur (63). Bizim çalışmamızda ise ECOG skoru, Charlson komorbidite ölçeği ve tedavi ara değerlendirme verileri (tromboz öyküsü, koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, febril nötropeni, ek yatış gerekliliği, sitopeni gelişimi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından veya hastaların verilerininin zamansal olarak daha kısa bir süreç sonrasında değerlendirilmesi sebebi ile olduğu düşünülebilir.

Bir diğer geriatrik değerlendirme bileşeni olarak çoklu ilaç kullanımı ele alındığında, yaş aralığı 60–94 arasında olmak üzere hastanede yatan 47 yaşlı kanser hastasında yapılan bir çoklu ilaç kullanım çalışmasında, ortalama ilaç kullanımı yatıştan önce 7.7 ve taburculukta 9.4 olarak saptanmış (64) olup benzer şekilde Puts ve ark. tarafından yapılan yeni kanser tanısı konmuş 103 yaşlı hastada ortalama 5 adet ilaç kullanımı saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda ise ortalama ilaç kullanımı 3.1 olarak görülmüş olup hastalarda 4 adetten az ilaç kullanım oranı %65 ve 4 adetten fazla ilaç kullanım oranı %35 olarak izlenmiştir. Her ne kadar

diğer kanser gruplarında ve özellikle kliniğimizde yürütölen multipl myelom çalışmasında çoklu ilaç kullanımının düşme riski ve mortaliteye olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, lenfoma hastalarında çoklu ilaç kullanım varlığının hastalık sonlanım noktalarından febril nötropeni, koloni uyarıcı faktör desteği ihtiyacı, ek yatış gerekliliği, tromboz gelişimi ve böbrek fonksiyon bozulması açısından istatistiksel bir etkisi gözlemlenememiştir.

Hematolojik kanserleri diğer kanser türlerinden ayıran en önemli nokta hematopoietik kök hücrenin hastalığın temel sebebi olmasıdır. İster akut ister kronik olsun, myeloid ya da lenfoid kanserlerde hematopoietik kök hücre farklı basamaklardan birinde klonalite kazanarak kanserleşmektedir. Sitotoksik tedavilerin solid kanserlere göre hematolojik kanserlerde gösterdiği yan etkilerin temel sebebi budur. Hasta olan hematopoietik organ, sitotoksik tedavilerden daha şiddetle etkilenmektedir. Bunun bir diğer noktası da kemik iliğinin fibrotik olma durumudur. Fibrozis, kronik olan bu süreçler sonucunda geri dönüşlü ya da dönüşsüz olarak gelişebilir ve normal hematopoiez olumsuz olarak etkilenir. Çalışmamızda hastaların %35'inde kemik iliği örneklerinde retiküler lif artışı saptanmış olup benzer şekilde Lim ve ark. tarafından NHL tanılı 47 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %40,9'unda kemik iliği retiküler lif artışı görölmüştür (66). Ek olarak yaptığımız çalışmada kemik iliği retiküler lif artışı ile karşılaştırılan klinik parametreler içerisinde tromboz öyküsü ($p=0,021$), febril nötropeni ($p=0,012$) ve ek yatış gerekliliği ($p=0,006$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürde lenfoma ile kemik iliği retiküler lif artışı ilişkisi konusunda kısıtlı araştırma mevcuttur. Lenfoma dışındaki hematolojik kanser ile ilişkisini içeren çalışmalara bakıldığında Khan ve ark. tarafından Kronik Myelomonositer Lösemi tanılı 82 hasta ile yapılan bir çalışmada derece 2 kemik iliği fibrozisi hemoglobin düşüklüğü ve artmış ring sideroblastlar ile ilişkili bulunmuştur (67). Melody ve ark. tarafından yapılan Myelodisplastik Sendrom tanılı 2624 hasta ile yapılan bir çalışmada derece 3 kemik iliği fibrozisi ile azalmış sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (68).

Zamanlı kalk ve yürü testi literatürde çeşitli kanser tanılı hastalarda kapsamlı geriatrik değerlendirme içerisinde değerlendirilmiştir. Soubeyran ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 70 yaş üzeri solid kanser tanılı hastalarda ilk defa kemoterapi verilmeden 1 hafta önce bakılan içerisinde zamanlı kalk ve yürü testinin de bulunduğu kapsamlı geriatrik değerlendirmenin erken ölüm riski ve kemoterapi kararına etkisi incelenmiş olup yüksek skorlama ile erken ölüm riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (69). Hematolojik kanserlere

bakıldığında Samaniego ve ark. tarafından 65 yaş üzeri NHL tanılı 253 hasta ile yapılan güncel bir çalışmada ise kısaltılmış kapsamlı geriatrik değerlendirme içerisinde değerlendirilen zamanlı kalk ve yürü testi ile kırılabilirlik ve dolayısı ile negatif klinik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (70). Bizim çalışmamızda ise zamanlı kalk ve yürü testi tek değişken olarak değerlendirilmiş olup tedavi ara değerlendirme verileri (tromboz öyküsü, koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, febril nötropeni, ek yatış gerekliliği, sitopeni gelişimi) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p=0,256$, $p=0,432$, $p=0,089$, $p=0,197$, $p=0,432$).

Geliştirilen tedavilerin başarısı sayesinde günümüzde sağkalımın ötesi hedeflenmekte, her hastanın bireysel değerlendirilmesi ve bireysel planlanan tedavi planları önerilir hale gelmektedir. Geriatrik değerlendirmenin birden çok bileşeni var olmak ile birlikte, toplum geneli için geriatrik değerlendirme yanında hastalık doğasını, hastalık için varolan tedavi alternatiflerini hedefleyebilecek geriatrik değerlendirme katmanları geliştirilmelidir.

SONUÇ

Yeni lenfoma tanısı almış 65 yaş ve üzeri 40 hasta ile yaptığımız çalışmamızda kapsamlı geriatrik performans değerlendirmeleri (EGYA, MOCA, TUG, ECOG, Karnofsky, Charlson komorbidite indeksi, CARG) ve hastaların çeşitli laboratuvar verileri ile tedavi ara değerlendirme bulgularını kıyaslayarak yaşlı hastalara yönelik bireyselleştirilmiş tedavi konusunda yol gösterecek yöntemleri ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda hastaların tedavi yanıt durumlarına baktığımızda genel literatüre benzer şekilde %72,5'inin tedaviye tam yanıt verdiklerini ve tedavi ara değerlendirme verilerine baktığımızda %12,5'inde febril nötropeni ve %62,5'inde sitopeni geliştiğini saptadık. Değerlendirdiğimiz performans skorlamaları içerisinde CARG skoru riskinin artması ile birlikte koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, ek yatış gerekliliği ve febril nötropeni gibi tedavi ara değerlendirme veri istatistiklerinin arttığını gözlemledik. Bununla birlikte kemoterapi toksisitesi için genel bir öngörme skoru olarak tanımlanan CARG skoru ve ECOG skoru arasında ilişki mevcut olduğunu gördük. Ek olarak CARG orta risk ve üzerindeki hastalarda çoklu ilaç kullanım oranının anlamlı olarak daha fazla olduğunu gözlemledik. Kemik iliği retiküler lif artışı açısından derece 3 kemik iliği fibrozisi ile tromboz öyküsü, febril nötropeni ve ek yatış gerekliliği arasında ilişki olduğunu belirledik.

ÖZET

Kronolojik olarak yaşlanma terimi 65 yaş ve üzeri kişi olarak tanımlanmakla birlikte lenfoma yaşlı hastalarda sık görülen bir hastalıktır. Bu hastalarda prognoz öngörme ve tedavi kararı verme aşamalarında yaştan ziyade fizyolojik kapasite ve rezervlerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, 65 yaş ve üzeri yeni lenfoma tanısı almış hastalarda kapsamlı geriatrik performans değerlendirmeleri, hastaların hastalık ilişkili laboratuvar ile tedavi ara değerlendirme verileri ve remisyon durumları arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir.

Çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji poliklinik ve servisine Ocak 2020- Ocak 2022 tarihleri arasında başvurmuş ve yeni lenfoma tanısı konmuş olan 40 hasta dahil edilerek temel olarak geriatrik skorlamalar (EGYA, MOCA, TUG, ECOG, Karnofsky, Charlson komorbidite indeksi, CARG) ve tedavi ara değerlendirme bulguları (sitopeni durumu, koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, febril nötropeni, kreatinin klerensi, kemoterapi doz modifikasyonu gerekliliği, remisyon durumu) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda CARG skoru literatürde genellikle solid tümörü olan hastalarda çalışılmış ve onaylanmış olmasına karşın bizim çalışmamızda yaşlı hastalarda lenfoma hastalığında koloni uyarıcı faktör desteği gerekliliği, ek yatış gerekliliği ve febril nötropeni ile CARG skoru arasında anlamlı ilişki saptanarak bu skorlamanın prognostik değerini kanıtladığını gördük. Kemik iliği retiküler lif artışı ve tromboz öyküsü, febril nötropeni, ek yatış gerekliliği arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık.

Literatüre bakıldığında ileri yaş farklı lenfoma grubu hastalarda geriatrik performans değerlendirmelerinin yapıldığı çok sayıda çalışma mevcut olup bunun yanında CARG skoru ve kemik iliği retiküler lif artışı üzerine hematolojik kanserler ile ilişkisinin incelendiği kısıtlı

sayıda yayın saptanmıştır. Bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu sayede ileri yaş lenfoma hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi konusunda yol gösterici yöntemler geliştirmek mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Geriatrik değerlendirme, lenfoma, CARG skoru, kemik iliği fibrozisi



THE EFFICACY OF GERIATRIC ASSESSMENT ON TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH LYMPHOMA OF ADVANCED AGE

SUMMARY

The term aging is defined chronologically as 65 years and over, lymphoma is a common disease in elderly patients, additively. In these patients, it is fundamental to evaluate physiological capacity and reserves rather than age in the stages of prognosis prediction and treatment decision. Studies for this manner proceed.

The aim of this study is to determine whether there is a relationship between comprehensive geriatric performance assessment, disease-related laboratory and treatment interim evaluation data and remission status in patients aged 65 years and older with newly diagnosed lymphoma. In the study, 40 patients who applied to the Hematology outpatient and inpatient clinics of Trakya University Faculty of Medicine Hospital between January 2020 and January 2022 and were newly diagnosed with lymphoma were included, and basically geriatric scoring (IADL, MOCA, TUG, ECOG, Karnofsky, Charlson comorbidity index, CARG) and treatment interim evaluation findings (cytopenia status, colony stimulating factor support requirement, febrile neutropenia, creatinine clearance, chemotherapy dose modification requirement, remission status) were investigated.

As a result of the statistical analyzes performed, although the CARG score was generally studied and approved in the literature in patients with solid tumors, in our study, we found that the need for colony stimulating factor support in lymphoma disease, the need for additional hospitalization, and a significant relationship between febrile neutropenia and the CARG score proved the prognostic value of this scoring. We found a significant correlation

between bone marrow reticular fibrosis and history of thrombosis, febrile neutropenia, and the need for additional hospitalization.

When we examine the literature, there are many studies in which geriatric performance assessment are made in patients with old age and different lymphoma groups. A limited number of publications have been found examining the relationship between CARG score, bone marrow fibrosis and hematological cancers. It is appeared that there is a need for larger-scale studies on this field. Thus, it may be possible to develop guiding methods for individualized treatment in elderly lymphoma patients.

Key words: Geriatric assessment, lymphoma, CARG score, bone marrow fibrosis



KAYNAKLAR

1. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)* 2014;12(4):489.
2. Wildes TM, Stirewalt DL, Medeiros B, Hurria A. Hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies in older adults: geriatric principles in the transplant clinic. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(1):128-36.
3. Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L, Barbisoni P, Sabatini T, Ranieri P, Guralnik JM, Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing* 2002;31(4):277-85.
4. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.
5. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in Older Patients. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1916-23.
6. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1997;8(10):973-8.
7. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care* 2016;43(4):661-75.
8. Ali Ü. Hodgkin Lenfoma. *Türk Hemotoloji Derg* 2004;1:101-16.
9. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen C, Rigal-Huguet F, et al. Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood* 1991;77(8):1781-6.
10. Swerdlow A. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Euro J Nuclear Med Mol Imaging* 2003;30(1):3-12.

11. Kanzler H, Küppers R, Hansmann M-L, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Experiment Med* 1996;184(4):1495-505.
12. Liu WR, Shipp MA. Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical Hodgkin lymphoma. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017;2017(1):310-6.
13. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RM, Rodgers GM. *Wintrobe's clinical hematology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
14. Institute NC. Reed-Sternberg cell [Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/reed-sternberg-cell>].
15. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Armand P, et al. NCCN guidelines insights: Hodgkin lymphoma, version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Mar;16(3):245-4.
16. Böll B, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood J Am Soc Hematol* 2016;127(18):2189-92.
17. Fisher SG, Fisher RI. The of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23(38):6524-34.
18. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-48.
19. Kellerman R, Vallurupalli A. Hodgkin Lymphoma. *Conn's Curr Therap* 2020;p424-7.
20. Evans LS, Hancock BW. Non-hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362(9378):139-46.
21. Ansell SM, Armitage J, editors. *Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; Elsevier. 2005.
22. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000;85(3):319-24.
23. Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018;362.
24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3048.
25. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *ASH Education Program Book* 2004;2004(1):221-36.

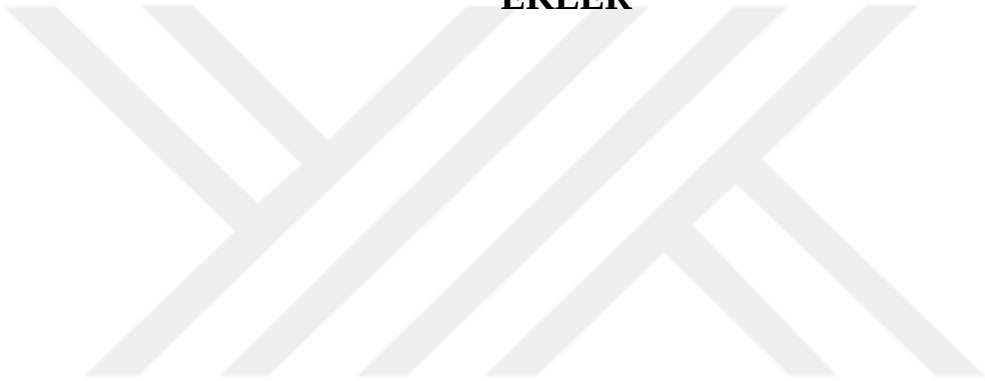
26. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105-16.
27. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leukemia Lymphoma* 2012;53(1):43-9.
28. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile J-F, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):460-8.
29. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Cleto S, Castañeda C, Huerta-Guzmán J, et al. Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14+ R) in high-risk diffuse large cell lymphoma. *Med Oncol* 2007;24(1):85-9.
30. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *British J Haematol* 2007;139(3):351-62.
31. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8520-30.
32. Naji A, SarKo S, Atta S. Current Sites of Infections and Types of Microorganisms in Patient with Febrile Neutropenia in Hematological Wards–Single Center Study. *Open Access Macedonian J Med Sci* 2022;10(B):489-500.
33. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Büla CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med* 1999;48(4):445-69.
34. Millan-Calenti JC, Tubio J, Pita-Fernandez S, Gonzalez-Abraldes I, Lorenzo T, Fernandez-Arruty T, et al. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50(3):306-10.
35. Yardımcı E. İstanbul’da yaşayan yaşlı öğretmenlerin sağlık sonuçlarının günlük yaşam aktiviteleri ve aletli günlük yaşam aktiviteleri ile ilişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi. 1995.
36. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3-1):179-86.
37. Altın M. Alzheimer tipi demans hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik ve anksiyete. Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İstanbul. 2006.

38. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Türk Geriatri Derg* 2010;13(3):166-71.
39. Savva GM, Donoghue OA, Horgan F, O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol Series A: Biomed Sci Med Sci* 2013;68(4):441-6.
40. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation Chemotherapeut Agents* 1949:191-205.
41. Zubord C, Scheiderman M, Frei E. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chro Dis* 1960;11:7-33.
42. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Euro J Cancer* 1996;32(7):1135-41.
43. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
44. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(2):342-6.
45. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3457.
46. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2366.
47. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2326.
48. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer J Clinicians* 2010;60(5):277-300.
49. Ziepert M, Schmits R, Trümper L, Pfreundschuh M, Loeffler M, Group GH-GN-HsLS. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19(4):752-62.
50. Hamaker M, Prins M, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review. *Leukemia Res* 2014;38(3):275-83.

51. Winkelmann N, Petersen I, Kiehintopf M, Fricke HJ, Hochhaus A, Wedding U. Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(4):733-8.
52. Chan A, Lee CP, Chiang J, Ng R. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications among elderly cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *Support Care Cancer* 2013;21:2137-43.
53. Park S, Hong J, Hwang I, Ahn J-Y, Cho EY, Park J, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly patients with newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with multi-agent chemotherapy. *J Geriatric Oncol* 2015;6(6):470-8.
54. Goh Z, Latimer M, Lewis KL, Cheah CY, Di Ciaccio P, Cushion T, et al. Characteristics and Outcomes of Elderly Patients with Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): An Australian Lymphoma Alliance (ALA), and Lymphoma and Related Disease Registry (LaRDR) Study. *Blood* 2022;140(1):9413-5.
55. Almodovar T, Teixeira E, Barroso A, Soares M, Queiroga HJ, Cavaco-Silva J, et al. Elderly patients with advanced NSCLC: The value of geriatric evaluation and the feasibility of CGA alternatives in predicting chemotherapy toxicity. *Pulmonology* 2019;25(1):40-50.
56. Goede V, Neuendorff NR, Schulz R-J, Hormigo A-I, Martinez-Peromingo FJ, Cordoba R. Frailty assessment in the care of older people with haematological malignancies. *Lancet Healthy Longevity* 2021;2(11):e736-e45.
57. Miraoui D, Yekrou D, Ghomari S, Chabni N. 1127P Cancer and Age Research Group (CARG) predicting chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *Ann Oncol* 2021;32:922.
58. Ameri A, Rahnema N, Talebi F, Sourati A, Taghizadeh-Hesary F. 1603P An evaluation of Cancer Aging Research Group (CARG) score to predict chemotherapy toxicity in Iranian older cancer patients. *Ann Oncol* 2022;33:1276.
59. Nie X, Liu D, Li Q, Bai C. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with lung cancer. *J Geriatric Oncol* 2013;4(4):334-9.
60. Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, Hojo A, Masaki Y, et al. A host-dependent prognostic model for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist* 2017;22(5):554-60.
61. Laribi K, Denizon N, Bolle D, Truong C, Besançon A, Sandrini J, et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(10):1705-14.
62. Saygin C, Jia X, Hill B, Dean R, Pohlman B, Smith MR, et al. Impact of comorbidities on outcomes of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92(10):989-96.
63. Wróbel T, Biecek P, Rybka J, Szulgo A, Sorbotten N, Giza A, et al. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Research Group*. *Leukemia Lymphoma* 2019;60(2):341-8.

64. Flood KL, Carroll MB, Le CV, Brown CJ. Polypharmacy in hospitalized older adult cancer patients: experience from a prospective, observational study of an oncology-acute care for elders unit. *Am J Geriatr Pharmacotherap* 2009;7(3):151-8.
65. Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, et al. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: how common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging* 2009;26:519-36.
66. Lim E, Peh S. Bone marrow and peripheral blood changes in non-Hodgkin's lymphoma. *Singapore Med J* 2000;41(6):279-85.
67. Khan M, Muzzafar T, Kantarjian H, Badar I, Short N, Wang X, et al. Association of bone marrow fibrosis with inferior survival outcomes in chronic myelomonocytic leukemia. *Ann Hematol* 2018;97(7):1183-91.
68. Melody M, Al Ali N, Zhang L, Ramadan H, Padron E, Sallman D, et al. Decoding bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2020;20(5):324-8.
69. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1829-34.
70. Gamarra Samaniego MdP, Blanquicett CJ, Araujo Castillo RV, Chavez JC, Beltrán Garate BE. Selected Domains within a Comprehensive Geriatric Assessment in Older Patients with Non-Hodgkin Lymphoma are Highly Associated with Frailty. *Clin Hematol Int* 2022;4(1):35-43.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/33	
	PROTOKOL ADI	İleri Yaş Lenfoma Hastalarında Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirmenin Tedavi Sonuçlarına Etkilerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Elif G. ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:02/15		Tarih:18.01.2021
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif G. ÜMİT'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Meryem Gökçe ÇINAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretim Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.

