



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMALI  
HASTALARIN, NAKİL SONRASI KARDİYOTOKSİSİTE GELİŞİMİ  
AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sedat ÇELİKÇİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMALI  
HASTALARIN, NAKİL SONRASI KARDİYOTOKSİSİTE GELİŞİMİ  
AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sedat ÇELİKÇİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA – 2017

## İÇİNDEKİLER

Özet	i
Summary	ii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	38
Bulgular	40
Tartışma	48
Sonuç ve Öneriler	55
Kaynaklar	56
Teşekkür	74
Özgeçmiş	75

## ÖZET

Nüks etmiş lenfomalı hastalarda yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) standart tedavi haline gelmiştir. Ancak bu yöntemle birlikte kardiyotoksisitenin de içinde bulunduğu çeşitli toksik yan etkiler meydana gelmektedir. BEAM (melfalan, sitozin arabinozid, etoposid, karmustin) protokolü kullanılarak OHKHN yapılan nüks lenfomalı hastalarda klinik olarak kardiyotoksisite gelişim sıklığının değerlendirildiği (insidans, risk faktörleri, kardiyak toksisite sonuçları) yeterli miktarda yayın bulunmaması nedeniyle bu çalışmayı yapmayı planladık. Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde Ocak 2009–Ekim 2015 tarihleri arasında OHKHN yapılan nüks lenfoma tanılı, 18 yaşından büyük toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar OHKHN sonrası kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen olmak üzere 2 grupta incelendi. Bu çalışma sonucunda nakil sonrası hastanede kalış süresince gelişen kardiyotoksisite sıklığını ve kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş, hastalık tanısı, hastalık evresi, nakil öncesi kardiyak risk faktörlerine sahip olup olmaması, nakil öncesi aldığı kemoterapi siklus sayıları ve rituximab kullanımı, nakil öncesi radyoterapi alıp almadığı, karnofsky performans skalası, ürün toplanırken kullanılan kriyoprotektif ajan Dimetil sülfoksit (DMSO) miktarı, nakil öncesi ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) değerleri taranarak bu parametreler arasında fark olup olmadığını saptamayı planladık. Kardiyotoksisiler CTCAE V 4.0 sistemine göre değerlendirildiğinde Grade I'den Grade V'e kadar artan şiddetlerde sınıflandırıldı. Nakil sonrası 9 hastada kardiyak olay gelişmiştir. 9 hastanın 1'inde Grade II atrial fibrilasyon (AF), bir diğerinde Grade I bradikardi gelişmiş ve kendiliğinden geri dönmüştür. Bir hastada Grade V miyokard infarktüsü (MI) gelişmiştir ve hasta tedaviye rağmen kaybedilmiştir. Diğer 6 toksisite Grade III-IV gelişmiş olup tedavi ile geri döndürülmüştür. Risk faktörleri açısından kardiyotoksisite gelişen grubun SVEF anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hastalık evreleri açısından

her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmakla birlikte hastalık evresi artışına bir paralellik göstermemektedir. Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, otolog kök hücre nakli, kardiyotoksisite.



## **SUMMARY**

### **AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTED LYMPHOMATIC DISEASES PATIENTS EVALUATED AS RETROSPECTIVE FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOTOXICITY AFTER TRANSPLANTATION**

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) following high dose chemotherapy in relapsed lymphoma patients has become the standard of care. However, with this method, various toxic side effects, including cardiotoxicity, occur. We planned to do this study because of the lack of publication in the clinic of the frequency of cardiotoxicity development (incidence, risk factors, cardiac toxicity results) in recurrent lymphoma patients who underwent AHSCT using BEAM (melphalan, cytosine arabinoside, etoposide, karmustin) protocol. A total of 35 patients, aged 18 years or more, diagnosed with recurrent lymphoma who underwent AHSCT between January 2009 and October 2015 were included in the study at the Hematology Science Branch of Uludag University, Bone Marrow Transplant Unit. Patients Cardiotoxicity after AHSCT was investigated in 2 groups as developing and non-developing. The results of this study are as follows: cardiotoxicity incidence during hospital stay after transplantation and gender, age, disease diagnosis, disease stage, cardiac risk factors before transplantation, number of chemotherapy cycles before transplantation and rituximab usage, left ventricular ejection fraction (LVEF) values assessed by pre-transplant echocardiography (ECO) and by using the Karnofsky performance scale, the amount of cryoprotective agent dimethyl sulfoxide (DMSO) used during product harvesting, and whether these differences were significant. Cardiotoxicities were graded from Grade I to Grade V, as assessed by the CTCAE V 4.0 system. Cardiac events developed in 9 patients after transplantation. Grade II atrial fibrillation in one of nine patients, Grade I bradycardia in the other

developed and returned spontaneously. One patient developed Grade V myocardial infarction and the patient was lost despite treatment. The other 6 toxicity developed in Grade III-IV and returned with treatment. The LVEF of the group with cardiotoxicity was significantly lower in terms of risk factors ( $p < 0,05$ ). In terms of disease stages, there is a statistical difference between the two groups and it is not parallel to the increase of the disease stage. No significant difference was found between the other parameters.

**Key words:** Lymphoma, autologous stem cell transplantation, cardiotoxicity.



## GİRİŞ

Lenfomalar; lenfositlerin çeşitli farklılaşma aşamalarından kaynaklanan, farklı immünolojik ve klinik tabloların görüldüğü, heterojen bir gruba sahip hematolojik malignitelerdir. Dünya çapında görülen tüm kanserlerin %3-4'ünü oluşturmaktadırlar (1). Yüksek tedavi başarısına rağmen önemli oranda tedavi direnci veya nüks görülmektedir. Nüks hastalık durumunda tedavide hematopoietik kök hücre nakli uygulanmaktadır.

Kök hücre; sınırsız sayıda kendini yenileyebilme, hem in vivo hem de in vitro ortamda bir veya daha fazla sayıda hücreye farklılaşabilme yeteneği olan klonojenik hücrelerdir (2). Kanın hücresel elemanlarını ve immün hücrelerini yapılandıran ve şekillendiren hücrelere hematopoetik kök hücreler (HKH) denir (3). Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), kök hücrenin temin edildiği donöre göre; otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) olacak şekilde iki gruba ayrılabilir.

OHKHN 1950'li yıllarda hayvan deneyleriyle başlayıp, 1962 yılında kemik iliği hücrelerinin dimetil sülfoksit (DMSO) ile dondurulup tekrar eritilerek DMSO uzaklaştırılmadan intravenöz olarak verilebileceği gösterilmiştir (4). İnsanda otolog hematopoietik hücre uygulamasına yönelik ilk girişim 1958 yılında yapılmıştır. Lösemi ve lenfomada yüksek doz tedavinin memnuniyet veren sonuçları ve hazırlama rejimlerinin geliştirilmesi ile OHKHN'e olan ilgi artmıştır. Hematopoietik büyüme faktörlerinin 1986-1991 yılları arasında kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda periferik kök hücre toplanması ile otolog nakil sonrası daha hızlı kemik iliği yapılanması mümkün hale gelmiştir.

Genel olarak nüks etmiş tüm lenfoma tanılı hastaları ele alacak olursak, küçük farklılıklar olmakla birlikte bu hastalarda, yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog hematopoietik kök hücre nakli standart tedavi rejimi haline gelmiştir (5,6). Bu tedavi süreci, kardiyotoksisite dahil çeşitli toksik etkilere sebep olabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği veya pankardit HKHN, radyoterapiye veya kardiyotoksik kemoteröpatik ajanların yer aldığı rejimlere



bağlı geç dönemde gelişen morbidite ve mortalite sebepleridir (7-9). HKHN sonrası gelişen akut kardiyak toksisitelerde ise siklofosamid içeren rejimlerin kullanıldığı hastalarda siklofosamidin indüklediği akut kardiyomiyopati ve ya hemorajik perikardit (7), thiotepa ilişkili akut miyokardit (9) ve progenitör hücreleri korumak için kullanılan DMSO'ya bağlı infüzyon esnasında gerçekleşebilen bradikardi yer almaktadır (10).

Lenfoma tanılı hastalarda OHKHN'de en sık kullanılan kemoterapi rejimi BEAM (melfalan, sitozin arabinozid, etoposid, karmustin) protokolüdür. Tedavide kullanılan bu ilaçlardan herbirinin başka protokollerle farklı hasta gruplarında kullanıldığı çeşitli yayınlarda ilaç toksisitelerinden kısaca bahsedilmektedir, ancak BEAM protokolü kullanılarak otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan nüks lenfomalı hastalarda klinik olarak kardiyotoksisite gelişim sıklığının değerlendirildiği (insidans, risk faktörleri, kardiyak toksisite sonuçları) yeterli miktarda yayın bulunmamaktadır. Bizler literatürdeki bu eksikliğe istinaden bu çalışmayı yapmayı planladık.

## **1. Genel Bilgiler**

### **1.1. Lenfomaların Tanımı**

Lenfomalar, immun sistemi oluşturan hücrelerin çeşitli diferansiyasyon aşamalarından orijinini alan malignitelerdir. Orijinlerini aldıkları diferansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo oluştururlar (11). Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfomadan 20. yüzyılın başlarında Reed-Sternberg hücrelerinin tanımlanmasıyla ayrılmıştır (12).

### **1.2. Hodgkin Lenfoma**

HL, ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından 7 olguluk bir seri ile "Hodgkin Hastalığı" olarak tanımlanmıştır (13). Carl Sternberg ve Dorothy Reed isimli iki bilim adamı birbirinden habersiz olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tanısız hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır (14,15). RS hücrelerinin kökeni lenfoid hücre (özellikle B hücre tipi) olarak saptandığı için, "Hodgkin Hastalığı" yerine "HL" terimi kullanılmaktadır (16).

### **1.2.1. Epidemiyoloji**

HL, tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının %26'sını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 7400 yeni vaka saptanmaktadır (17). Avrupa ülkelerinde yıllık insidansı 100.000'de 2-3 olarak saptanmıştır (18). Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre HL'lı hastaların, tüm lenfomalı hastaların %23'ünü oluşturduğu, %38'inin kadın, %62'sinin erkeklerden oluştuğu tahmin edilmektedir (19).

Sanayileşmiş toplumlarda yaşa göre bimodal dağılım göstermektedir. En sık 3. dekatta ve 50 yaş üzerinde görülmektedir (20). Nodüler sklerozan (NS) alttipi dışındaki tüm HL olgularına bakıldığında erkeklerde sık görüldüğü karşımıza çıkmaktadır ancak NS alttipi özellikle genç kadınlarda daha sık görülmektedir. Miks selüler (MS) alttipinin sıklığı yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. Lenfositten zengin ve lenfositten fakir alt tipler daha nadirdir (21).

### **1.2.2. Etyoloji**

Kazanılmış genetik bozukluklar ve çevresel ajanlar etiolojide en önemli olduğu düşünülen etkenlerdir (22). Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, ülseratif kolit gibi otomimmün hastalıklarda, organ nakli yapılan ve immünsüpressif hastalarda, çölyak hastalarında, herediter immün yetmezliklerde, Epstein Barr Virüs (EBV), HIV gibi enfeksiyonlarında HL görülme sıklığı artmıştır (23-28). Aynı zamanda erkek cinsiyet ve aile öyküsü de HL gelişiminde etkili parametrelerdir (29). Gelişmiş ülkelerde EBV gibi enfeksiyonlara geç maruziyet olduğundan, bu tür toplumlarda ve sosyal statüsü yüksek olan hastalarda HL insidansı artmıştır. HL tümör örneklerinin %50'sinde EBV genomik sekansları saptanmıştır (30). Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olanlarda, HL sıklığı normal popülasyona göre 3 kat artmıştır. Klasik HL vakalarında %50, NS'da %15-30, MS'de %70 oranında EBV pozitifliği mevcuttur (31).

Monozigotik ikizlerde ve özellikle aynı cinsiyetteki kardeşlerde artmış HL sıklığı, genetik yatkınlığı düşündürmektedir (32). Birinci dereceden yakın akrabaları HL tanısı almış bireylerde, hastalığın gelişme riski 3 kat daha

fazladır. Bu oran genç erişkinlerde daha yüksek iken, yaş artışı ile birlikte azalmaktadır (33).

### 1.2.3. Sınıflandırma

WHO tarafından en son 2008 yılında yapılan HL sınıflandırmasında iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir (Tablo: 1). Bu iki tipin klinik özellikleri, immün fenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin immünglobulin transkripsiyonları ve hücrel zeminlerindeki içerikleri farklılık gösterir (34).

**Tablo-1:** Hodgkin Lenfoma 2008 WHO Sınıflaması

<p><b>1. Klasik hodgkin lenfoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma (NS-HL)</li><li>• Mikst Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma (MS-HL)</li><li>• Lenfosit Zengin Tip Hodgkin Lenfoma (LZ-HL)</li><li>• Lenfosit Fakir Tip Hodgkin Lenfoma (LF-HL)</li></ul> <p><b>2. Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)</b></p>
---

Klasik HL alttıplerinin sıklığına baktığımızda, NS-HL %70, MC-HL %20-25, LZ-HL %5, LF-HL <%1 oranlarında görüldüğü saptanmıştır (34).

HL tanısında lenf nodu ve ya kemik iliği, akciğer, kemik gibi ekstranodal organlardan hazırlanan doku örneklerinde uygun sellüler yapı içerisinde RS hücrelerinin saptanmasıyla konulmaktadır. HL tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli değildir (22). Bununla birlikte RS hücresi HL tanısında mutlak gereklidir ancak Burkitt lenfoma, enfeksiyöz mononükleoz ve fenitoin kullanımı gibi durumlarda da görülebildiğinden tanı için lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerle birlikteliği gereklidir. RS hücrelerinin monoklonal özellikte B hücreleri olduğu bilinmektedir (35).

### 1.2.4. Klasik Hodgkin Lenfomanın Genel Özellikleri

Klasik HL, tüm HL olgularının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Klasik HL sıklıkla servikal bölge lenf nodlarını (yaklaşık %75'i) tutarken, bunu mediastinal, aksiller ve paraaortik lenf nodları izler (34). Lenfosit fakir ve Mikst sellüler tip HL'li hastalarda lenf nodları olasılıkla mobil olma eğilimindedir. Noduler sklerozan tip HL'de ise lenf nodları komşu dokulara yapışık olabilir (36). Hastalar genellikle lokalize, ağrısız periferik lenfadenopati

ile başvururlar. Ateş, gece terlemesi ve belirgin kilo kaybını içeren B semptomları hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur (34,37). Klasik HL hastalarının yaklaşık %98'i germinal merkez veya post germinal merkezde yer alan periferal B hücrelerinden köken almaktadır. Hastaların %2'sinde ise malign hücrelerin T lenfositlerden köken aldığı düşünülmektedir (38,39).

### **1.2.5. Klasik Hodgkin Lenfoma'nın Histopatolojik Alt Tipleri**

#### **1.2.5.1. Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma**

Noduler sklerozan HL, Klasik HL'nin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Ortalama 30'lu yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir (34). Laküner hücreler Noduler sklerozan HL için son derece tipiktir (37). Hastaların yaklaşık %80'inde mediastinal tutulum izlenmekle birlikte, kitlesel hastalık %54, dalak ve/veya akciğer tutulumu %10 ve kemik iliği tutulumu ise %3'tür. Birçok hastada evre II hastalık mevcuttur, hastaların yaklaşık %40'ında ise B semptomları gözlenmektedir (34).

#### **1.2.5.2. Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma**

Mikst sellüler tip HL, Klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Ortalama tanı yaşı 37 iken erkeklerde (%70) daha sık gözlenmektedir. Tanı esnasında sıklıkla hastalık evresi III veya IV olmakla birlikte B semptomları çoğunlukla mevcuttur. Mediastinal lenf nodu tutulumu nadirken, periferal lenf nodlarının tutulumu sık görülür (34).

#### **1.2.5.3. Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma**

Lenfositten zengin tip HL, Klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturur. Noduler lenfosit predominant HL (NLPHL) ile benzer sıklıkla görülür. Ortalama yaş NLPHL ve diğer Klasik HL alt tiplerine göre yüksek olup hastaların yaklaşık %70'i erkektir. Periferal lenf nodlarının tutulumu tipik olup mediastinal (%15) ve kitlesel hastalık seyrek. Birçok hasta tanı anında evre I ve II hastalık olarak saptanmaktadır (34).

#### **1.2.5.4. Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma**

Lenfositten fakir tip HL, Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturur. Ortalama yaş 37'dir. Çoğunlukla abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Hastaların %70'i ileri hastalıkta tanı alır ve hastaların yaklaşık %80'inde B semptomları görülür (34).

#### **1.2.6. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Genel Özellikleri**

Hodgkin lenfomalı olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde (%75) daha sık görülür (40). Yaş dağılımında çocukluk ve erişkin olmak üzere iki pik izlenir. Erişkinde ortanca yaş 30-40 olarak gözlenmiştir (41). Hastalık tanı anında yaygın olmaktan çok, sıklıkla lokalize hastalık olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %70'inin tanı anında hastalık evresi I veya II'dir. B semptomları %11 kadarında izlenebilir (42). Neoplastik hücreler lenfosit ve histiyosit (L&H) hücreleri (popcorn hücreler) olarak adlandırılmaktadır. Özellikle epiteloid histiyositlerin varlığı NLPHL için karakteristik bir özelliktir (43).

NLPHL, Klasik HL'den tutulum bölgeleri, hastalık seyri, prognozu açısından farklılıklar gösterir. Hastalık seyri çok yavaş olup, oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Hastalısız dönem uzundur. Geç relaps yüksek oranda izlenmesine rağmen tedaviye yanıtı genellikle iyidir (43). NLPHL hastalarındaki neoplastik hücrelerin Klasik HL'deki neoplastik hücrelerden farklı immünofenotipik özellikleri bulunmaktadır (43,44).

#### **1.2.7. Klinik Özellikler**

HL saptanan hastaların ilk başvuru şikayeti sıklıkla ağrısız lenfadenopatidir. En sık lenfadenopati yerleşim yeri servikal, mediastinal ve supraklaviküler bölgelerdir. Mediastinal lenf nodlarında, prevasküler ve paratrakeal en sık etkilenmiştir. İzole infradiyafragmatik LAP, tanı anında hastaların %10'dan azında görülür (45). HL, bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genelde yayılım şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur (35).

HL'da ektranodal tutulum, NHL'dan daha az olup %10-15 kadardır. En sık ektranodal tutulum; kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğerdedir (46).

Dalak tutulumunun gösterilmesi önemlidir çünkü HL'lı hastaların %13'ünde dalak, tek subdiyafragmatik hastalıktır (47). Karaciğer tutulumu %2 sıklıktadır. Karaciğer biyopsisi doğru tanı için tek yöntemdir. HL tanılı hastaların %13'ünde direkt olarak böbrek tutulumu görülebilir. Kemik iliği tutulumu HL'lı hastaların %5'inde görülür ve kemik iliği biyopsisi ile tanı konabilir. İntratorasik tutulum HL ve NHL'da sık görülür.

Lenfomaların tüm tipleri akciğerleri sekonder olarak etkileyeceği için, görünüm özellikleri soliter nodülden lenfatik parankimal tutulumla varan özellikte, değişken ve nonspesifiktir. En sık intratorasik görünüm, mediastinal lenf nodu genişlemesidir. Akciğer, perikart, plevra ve göğüs duvarı invazyonu NS-HL'de daha sık olmak üzere Hodgkin lenfomada görülebilir. Lenf nodu basısına bağlı bölgesel komplikasyonlar, vücut boşluklarında efüzyonlar, öksürük, nefes darlığı, vena kava superior sendromu gelişebilir (48).

Hodgkin lenfoma hastalarının 2/3'ünde intratorasik tutulum radyolojik olarak saptanır. Ön - arka akciğer grafisinde en uzun transvers transtorasik çapının 1/3'ünü aşan mediastinal kitle "büyük mediastinal kitle" veya "bulky" olarak adlandırılabilir (49).

Lewis ve arkadaşları toraks BT'de parankimal anormalliği olan rekürren/sekonder

NHL/HL tanılı 31 hastayı incelemiştir. HL'da en sık, kitle ya da kitle benzeri konsolidasyon olarak 15 hastanın 12'sinde (%80) saptamıştır. NHL'da en sık BT anormalliği olarak lenfanjiti taklit eden peribronşiyal veya perivasküler interstisyel kalınlaşma bulunmuş ve 16 hastanın 11'inde (%69) saptanmıştır. 1cm'den küçük nodüller, alveoler/interstisyel infiltratlar, plevral tabanlı kitleler ve plevral efüzyonlar, HL ve NHL'da eşit sıklıkta görülmüştür. Torakal lenf nodu genişlemesi 15 HL'lı hastanın 8'inde (%53) görülmüştür. Bunların dışında kavitasyon görülebileceği ve hava bronkogramlarının HL'da %47 sıklıkta olduğu saptanmıştır (50).

Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri B semptomları olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %35-40'ında görülmekte olup kötü prognostik faktördür (22).

### **1.2.8. Tanı**

Öncelikle hikaye, tam bir sistemik fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, laktat dehidrogenaz (LDH), serum elektrolitleri, albümin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal inceleme, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve diğer radyolojik incelemeleri içermektedir. Radyolojik incelemeye postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile başlanmalı, evrelendirme ve hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla boyun, toraks, üst ve alt abdomen kontrastlı tomografileri yapılmalıdır. Karaciğer ve dalak tutulumu şüphesi olan hastalar, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile değerlendirilebilir. Kemik iliği biyopsisi kemik iliği tutulumunun belirlenmesi amacıyla yapılması gerekir (51).

PET; tedavi öncesi evrelendirme, tedavi sonrası yanıt değerlendirme ve özellikle rezidüel hastalığın değerlendirilmesi konusunda çok yararlı bilgiler vermesi, non-invaziv bir test olması nedeniyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır (51,52).

HL kesin tanısı uygun dokudan yapılan histopatolojik inceleme ile koyulur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi HL tanısı için yetersizdir. Tercihen eksizyonel lenf düğümü biyopsisi ile değerlendirme yapılır (49,53).

HL tanısında immünohistokimyasal belirleyicilerden CD45RO, CD30, CD15, CD20 ve CD3'ten oluşan belirleyici panelin kullanılması gerekmektedir (49,54,55).

### **1.2.9. Evreleme**

HL hastalarının evrelenmesi, hastalığın yaygınlığının tespit edilmesinde, hastalara verilecek terapötik ajanların belirlenmesinde ve hastaların takibinde önemli bir parametredir. Hastalığın evrelemesinde Modifiye(Costwold) Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-2) (37,56).

**Tablo-2:** Hodgkin Lenfomada Modifiye Ann-Arbor Evrelemesi

<b>Evre I</b>	Tek lenf nodu alanı (I) veya bir ekstralenfatik alan (IE)
<b>Evre II</b>	Diafragmanın tek bir tarafında, 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi (II) veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu ile beraber diafragmanın tek bir tarafında, 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi (IIE)
<b>Evre III</b>	Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu alanları(III), fokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir (IIIE)
<b>Evre IV</b>	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organveya alanın diffüz tutulumu
A: B semptomları yok B: Aşağıdakilerden en az birinin varlığı -Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı -Tekrarlayan >38°C açıklanamayan ateş -Tekrarlayan gece terlemesi	

Ann Arbor sınıflamasında, Waldeyer halkası, timus, dalak, apendiks ve ince bağırsağın Peyer plakları, ekstralenfatik dokular değil lenfatik dokular olarak kabul edilir.

#### **1.2.10. Prognoz**

Genel olarak uygun ve kabul edilebilir prognostik faktörleri açıklamak için yapılan birçok çalışma olmasına rağmen, halen prognoz ve tedavi yönetimini belirleyen en önemli özellik hastalığın evresi ve sistemik semptomların varlığıdır. Bu özelliklerin arasına çapı 10 cm'den büyük kitle yani bulky hastalık varlığı dahil edilebilir (57).

Çeşitli gruplar tarafından Hodgkin lenfoma iyi, orta, kötü prognostik grup olarak ayrılmıştır. Hodgkin lenfomada EORTC, GELA ve GHSG, NCIC gruplarınca önerilen prognostik sınıflama özellikleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

İleri evre Hodgkin lenfomalar için, 'The International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease' 23 farklı merkezden 5141 ileri evre HL hastasını inceleyerek, birinci basamak tedavi sonuçlarını ve bu hastalarda prognostik faktörleri değerlendirmiştir (58).



**Tablo-3:** Hodgkin Lenfomada EORTC, GELA ve GHSG, NCIC Gruplarının Önerilen Prognostik Sınıflama

Prognostik Grup	EORTC/GELA	GHSG	NCIC/ECOG
<b>Erken evre iyi prognostik grup</b>	Evre I-II, Risk faktörü yok, Diyafram üstü hastalık	Evre I-II, Risk faktörü yok	Standart risk grubu: Evre I-II + olumlu özellikler, risk faktörü yok
<b>Erken evre, kötü prognostik grup (orta dereceli)</b>	Evre I-II, Diyafram üstü hastalık, $\geq 1$ risk faktörü	Evre I-IIA + $\geq 1$ risk faktörü Evre IIB + C veya D risk faktörü	Standart risk grubu: Evre I-II + olumsuz özellikler + $\geq 1$ risk faktörü
<b>İleri evre hastalık</b>	Evre III-IV	Evre IIB + A veya B risk faktörü Evre III-IV	Yüksek risk grubu: Evre I-II + bulky hastalık, İntraabdominal hastalık Evre III-IV
<b>Risk faktörleri</b>	A: Büyük mediastinal kitle B: Yaş $\geq 50$ C: Yüksek sedimantasyon* D: $\geq 4$ alan tutulumu	A: Büyük mediastinal kitle B: Ekstranodal hastalık C: Yüksek sedimantasyon* D: $\geq 3$ alan tutulumu	A: Yaş $\geq 40$ B: NS veya NLPHL olmama C: Sedimantasyon $\geq 50$ mm/saat D: $\geq 4$ alan tutulumu
<p>*Sedimantasyon: <math>&gt;50</math> mm/saat veya B semptomu + sedimantasyon: <math>&gt;30</math> mm/saat  <b>ECOG:</b> Eastern Cooperative Oncology Group; <b>EORTC:</b> European Organization for Research and treatment of Cancer; <b>GELA:</b> Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte; <b>GHSG:</b> German Hodgkin Study Group; <b>NCIC:</b> National Cancer Institute of Canada</p>			

Bu çalışma sonucunda bu hasta grubunda; yaş, cinsiyet, anemi ( $<10,5$  g/dl), lökositöz ( $>15000/\text{mm}^3$ ), lenfopeni ( $<600/\text{mm}^3$ ), IV. evre hastalık ve düşük albümin seviyesi ( $<4,0$  g/dl) prognostik olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo-4'te ileri evre HL hastalarında IPI skoru gösterilmiştir (59).

**Tablo-4:** İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma'da Kullanılan IPS Skorlama Sistemi

<b>Klinik Özellik</b>	<b>0 Puan</b>	<b>1 Puan</b>
Serum Albumin(g/dl)	≥4	<4
Hemoglobin (g/dl)	≥10,5	<10,5
Yaş	<45	≥45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann Arbor evresi	I-III	IV
Beyaz küre sayımı (10 <sup>6</sup> /L)	<15	≥15
Lenfositopeni (10 <sup>6</sup> /L %)	≥0,6	<0,6(<%8)

Hastada bu bulgulardan ikisinden fazlasının bulunması, kötü prognostik faktör olarak kabul edilir.

#### **1.2.11. Hodgkin Lenfomada Tedavi**

Yakın zamana kadar, Hodgkin lenfomada erken evre ve olumlu özelliklere sahip iyi prognostik gruptaki hastalar sadece genişletilmiş alan radyoterapisi (GART), erken evre ve olumsuz özelliklere sahip orta dereceli prognostik gruptaki hastalar sıklıkla 4 olan ılımlı sayıda kemoterapi siklusu ve radyoterapi, ileri evre hastalar ise sıklıkla 8 siklus olan uzatılmış kemoterapi ve/veya lokal konsolidasyon radyoterapisi ile tedavi edilmekteydiler. Günümüzde ise birçok merkez, erken evre ve olumlu prognostik özelliklere sahip hastalarda bile kemoterapi ile beraber azalmış dozda radyoterapiyi içeren kombinasyon tedavilerinin uygulanmasını destekleme eğilimindedirler. Hatta yakın zamanda erken evre hastalıkta sadece kemoterapi ile tedavi hakkında çalışmalar yapılmıştır. Hodgkin lenfomada sık kullanılan kemoterapi rejimleri aşağıdaki Tablo-5'te özetlenmiştir.

**Tablo-5: Hodgkin Lenfoma'da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri**

<b>Kombinasyon-ilaç-doğ ve uygulama yolu (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Günler</b>	<b>Siklus süresi</b>
<b>ABVD</b> Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Bleomisin-10-IV Vinblastin-6-IV Dakarbazine-375-IV	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	28 gün
<b>MOPP</b> Mekloretamin-6-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
<b>COPP</b> Siklofosfamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
<b>BEACOPP (bazal/artırılmış)</b> Bleomisin-10-IV Etoposit-100/200-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25/35-IV Siklofosfamid-650/1250-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 +8	21 gün
<b>BEACOPP-14</b> Bleomisin-10-IV Etoposit-100-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Siklofosfamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-xx-SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 9-13	14 gün
<b>STANDFORD V</b> Mekloretamin-6-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Vinblastin-6-IV Etoposit-60x2-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Bleomisin-5-IV Prednizon-40-PO	1.5.9. hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 3.7.11.hafta 2.4.6.8.10.hafta 2.4.6.8.10.hafta 1-10.haftalar	12 hafta

**Vinkristin max doz:** 2 mg, **GCSF:** granülosit koloni stimulan faktör, **IV:** intravenöz, **PO:** per oral

### **1.2.11.1. Erken Evre İyi Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfomada Tedavi**

Erken evre iyi prognostik hastalıkta sadece genişletilmiş alan radyoterapisi ile %90-%98 oranında tam yanıt sağlanır (60, 61). Ancak %30-%40 hastada nüks gelişmektedir. İyi bir özellik olarak, sadece radyoterapi sonrası nüks olan bu grup hastalara kurtarma kemoterapisi veya kombine tedavi verildiğinde çoğu olguda tam yanıt elde edilebilmektedir. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda ilk basamak tedavisinde sadece genişletilmiş alan radyoterapisi alan erken evre iyi prognostik hastalık grubunda 10 yıllık sağ kalım %75-%85'lere 15 varmaktadır (62-69).

### **1.2.11.2. Erken Evre Kötü Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfomada Tedavi**

Erken evre olmasına rağmen kötü prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomada tedavi sonuçları son 30 yıl içinde olumlu gelişmeler göstermiştir. Çalışmalar sadece radyoterapi veya kemoterapinin yetersiz sonuçlar verdiği ve kombine tedavi yaklaşımının uygun olduğunu göstermektedir. Dört siklus ABVD ve tutulmuş alana 30 Gy radyoterapinin standart yaklaşım olduğu görülmektedir. Yine de, %5 ilerleyici ve %15 5 yıllık nüks oranları bu standart tedavide BEACOPP veya STANFORD V gibi daha yoğun rejimlerin kullanımını akla getirmektedir. Erken evre kötü prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomalı hastalara yönelik yapılan çeşitli kombine kemoterapi ve radyoterapi tedavilerindeki başarı %80 üzerindedir (70-74).

### **1.2.11.3. İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi**

MOPP rejiminin kullanımı ileri evre HL tedavisinde öncü olmuştur. Bu rejim ile tam yanıt oranları %73-81, uzun dönem hastaliksız sağkalım oranları %36-52, toplam sağkalım oranları %50-64 arasında bulunmuştur (75). Ancak MOPP ve MOPP benzeri tedavilerle %15-30 hastada tam yanıt alınamaması ve %50 hastada tedavi başarısızlığı görülmesi, beraberinde alkileyici ajana bağlı sterilite ve akut lösemi riskinin yüksekliği gibi olumsuz özellikler, araştırmacıları başka tedavi arayışlarına yöneltmiştir.

İleri evre HL tanılı hastalarda tedavi süresi ile ilgili birçok çalışma mevcut olup, genellikle en az 6, en fazla 8 siklus antrasiklin içeren tedavinin

yeterli olduğu kabul edilir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda, ABVD kemoterapi şeması ileri evre HL hastalarında standart tedavi olarak kabul edilmiştir (76). Ayrıca IPI skoruna göre 4-7 kötü prognostik faktörü olan ileri evre HL hastalarda BEACOPP (Bleomisin, Etoposide, Adriamisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon) tedavi rejiminin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Yüksek riskli hastalara ilk seçim tedavisi olarak kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi verilmesinin faydası ise gösterilememiştir (77,78). İleri evre HL hastalığına yaklaşımda, günümüze kadar yapılan çalışmalar göstermektedir ki; tedaviye radyoterapi eklenmesi ek bir katkı sağlamamaktadır (73,79,80).

#### **1.2.11.4. Nüks veya Dirençli Hodgkin Lenfomada Tedavi**

HL'da hastaların yaklaşık %5-10'u başlangıç tedavisine yanıt vermemekte ve refrakter hastalık olarak adlandırılır. Başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda, hastalığın yeniden ortaya çıkması ise relaps hastalık olarak tanımlanır ve %10-30 oranında görülür. Relaps, hem erken hem de ileri evredeki tüm HL hastaları için en önemli sorun olmaya devam etmektedir. Relaps hastalık çoğunlukla 1 ile 5 yıl arasında görülmektedir (81,82).

İlk tedavi olarak daha önce tedavi alan hastalarda nüks sonrası uygun tedavi yöntemi belirsizdir. Kurtarma radyoterapisi, konvansiyonel kemoterapi, 2.basamak kemoterapi, yüksek doz kemoterapi ile olog kök hücre nakli, allojeneik kök hücre nakli tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır.

Kurtarma kemoterapileri ile yapılan çalışmalarda kısmi ve tam yanıt toplam oranları %60-%87 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların çoğu tek kollu ve faz 2 çalışmaları olup farklı hasta grupları üzerinde denenmişlerdir. Bu nedenle birbirlerine üstünlük göstermeleri için yeterli kanıtları yoktur. Kurtarma kemoterapisinde uygun tedavi siklus sayısı hakkında kesin bir veri yoktur. Genelde 2-3 siklus olarak verilmektedir. Özellikle kök hücre toplanma olasılığı olan hastalarda toksisite ve yarar dengesinin iyi kurulması önemlidir (83).

Primer dirençli HL'da nüks hastalara göre 2. basamak kemoterapiye daha az yanıt (%51 ve %83) görülür (84). Yüksek doz kemoterapi ve olog

kök hücre tedavisi alan hastalarda uzun dönem hastalıksız sağkalım oranlarının %30 ve %65 saptanması ve nakil ilişkili mortalite oranlarının %25'lerden %5'lere düşmesi kök hücre bazlı yüksek doz tedavileri gündeme getirmiştir (85, 86). Bununla ilgili olarak BNLI (British National Lymphoma Institute), GHSG ve EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) beraber yaptığı çalışmalar dikkat çekmektedir. BNLI çalışmasında, nüks veya dirençli Hodgkin lenfomalı toplam 40 hastaya konvansiyonel dozda mini-BEAM (karmustin (BCNU), etoposit, sitarabin, melphalan) rejimi veya yüksek doz BEAM rejimi ile otolog kök hücre nakli yapılmış. Üç yıllık hastalıksız sağ kalım oranları mini-BEAM alan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%53'e %10) (87).

Otolog kök hücre dışında allojenik kök hücre nakli, nüks veya dirençli HL tedavisinde bir diğer seçenektir. Ancak miyeloablative allojenik kök hücre naklinin tedavi ilişkili mortalitesinin %50'nin üzerinde olması ve yüksek nüks oranları nedeniyle çok tercih edilmemektedir (88,89).

Tüm bu seçeneklere rağmen tedavi edilemeyen olgularda hastalığın kontrolü için çeşitli konvansiyonel ajanlar kullanılabilir. En sık kullanılan ajanlar arasında Gemsitabin ve Vinblastin yer almaktadır (90,91).

Refrakter ve nüks Hodgkin lenfomada yeni tedavi arayışları devam etmekte olup anti-CD 30 antikorları, bortezomib, talidomid ile yapılan çalışmalarda tek ajan olarak etkisiz oldukları ancak standart tedaviler ile birlikte kullanıldıklarında olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (92,93). AntiCD 20 antikorları olan rituksimab ile yapılan bir çalışmada %22 yanıt ve B semptomlarında gerileme saptanmıştır (94). Anti-CD 30 antikorlarının relaps ve refrakter lenfoma tanılı hastalarda kullanıma girmesiyle birlikte ortalama sağkalımın arttığı gösterilmiştir (95). Histon deasetilaz inhibitörleri, M-TOR (mammalian target of Rapamycin) inhibitörleri, immün modülatör ajanlara yönelik birçok ajan ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (96).

### **1.3. Non-Hodgkin Lenfoma**

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) immün sistemin lenf nodları, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki B,T ve doğal öldürücü(NK) hücrelerden köken alan klonal lenfoid sistem tümörleridir (97).

#### **1.3.1. Epidemiyoloji**

Non-Hodgkin Lenfoma, tüm kanser türleri birlikte değerlendirildiğinde dünyada beşinci sıklıktadır (98). Amerika'daki yeni gelişen kanser vakalarının %4'ünü ve kanser nedenli ölümlerin de yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır (22). NHL insidansı, yaş, coğrafi faktörler, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir (99). NHL insidansı gelişmiş ülkeler ve Batı toplumlarında Asya ve Afrika'ya oranla daha fazladır (100). NHL insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. 65 yaş altında yüzbinde 9,6 iken, 65 yaş üzerinde ise yüzbinde 87,2 olarak bildirilmiştir (98). Kadınlarda tüm kanser türlerinin %4'ünü, erkeklerde ise %5'ini oluşturmaktadır (100). NHL erkeklerde kadınlardan daha sık olarak izlenmektedir. Kadınlarda daha sık olan tek NHL ise tiroid lenfomasıdır (101). NHL alt tiplerine bakıldığında ise tüm dünyada en sık alt tip diffüz büyük B hücreli NHL'dir (99). Ekstra nodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir ve en sık olarak gastrointestinal sistemde izlenmektedir (102).

Batı ülkelerine göre Türkiye'de NHL ile daha genç yaşta karşılaşılmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79,1'i NHL, %20,9'u Hodgkin lenfoma(HL) olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tipler sırasıyla DBBHL(%30,1), Küçük Lenfositik Lenfoma(KLL) (%10,4), Foliküler Lenfoma(FL) (%5,6) olduğu bildirilmiştir (103). Ekstranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ekstranodal hastalık gastrointestinal kanaldadır. Güneydoğu bölgesinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunu ince bağırsak, Batı bölgelerde ise mide tutulumu oluşturmaktadır.

#### **1.3.2. Etiyoloji**

Etiyolojide çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların rolü olduğu düşünülmektedir. Sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda, çölyak hastalığında, organ nakli

yapılan hastalarda, EBV ve helicobacter pylori enfeksiyonlarında NHL görülme sıklığı artmıştır (104-106). HTLV-1 (Human T cell leukemia/lymphoma virus-1), HHV-8 (Human Herpes virus-8) gibi virüsler özellikle etyolojide suçlanmaktadır (107,108).

### 1.3.3. Sınıflandırma

Lenfomalar hem klinik hem de patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Bundan dolayı histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardize edilmesi için önemlidir. Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri; nodüler, foliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisi yavaş gelişen hastalık ile ilişkili iken blastik hücre ve büyük hücrelerin ise kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır (109).

NHL biyolojik davranışlarına göre, indolent, lokalize indolent, agresif, yüksek derecede agresif olarak gruplandırılmıştır (Tablo-6) (109,110).

**Tablo-6:** Biyolojik davranışlarına göre NHL

<b>İndolent Lenfomalar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Foliküler lenfoma</li><li>• Küçük lenfositik lenfoma</li><li>• Lenfoplazmositik lenfoma</li><li>• Mantle hücreli lenfoma</li><li>• Splenik marjinal zone B hücreli lenfoması</li><li>• Nodal marjinal zone B hücreli lenfoması</li><li>• Mikozis fungoides</li><li>• T hücreli granüler lenfosit lösemi</li></ul>	<b>Lokalize İndolent Lenfomalar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma</li><li>• Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma</li></ul>
<b>Agresif Lenfomalar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diffüz büyük B hücreli lenfoma</li><li>• Periferel T hücreli lenfoma</li></ul>	<b>Yüksek Derecede Agresif Lenfomalar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Burkitt lenfoma</li><li>• Lenfoblastik lenfoma</li></ul>

Diffuz large B-cell lenfoma, yeni tanı konulan NHL'ların %30'unu oluşturmaktadır. Hastalar genellikle hızlı büyüyen kitle ve B semptomları ile başvurmaktadır. Agresif NHL'da genel sağkalım süresini etkileyen 5 önemli prognostik faktör Tablo-7'de özetlenmiştir (111). İki veya daha fazla risk faktörü olan hastaların 5 yıllık HSO ve GSO %50'den daha azdır. Relaps kemik iliği, santral sinir sistemi, dalak ve karaciğerde olabilmektedir (111,112).



**Tablo-7:** NHL'da prognostik faktörler

Yaş (60 yaşın altı ve üstü)
Serum LDH seviyesi
Performans statusu (0-1 e karşı 2-4)
Evresi (1-2 ye karşı 3-4)
Ekstranodal tutulan bölge sayısı (0-1 e karşı 2-4)

WHO Sınıflaması; yeni bir sınıflama sistemi olmayıp REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. WHO sınıflaması Tablo-8'de gösterilmiştir (109).

**Tablo-8:** World Health Organisation (WHO) NHL Sınıflaması (2008)

<b>Prekürsör Hücreli Lenfoma</b> Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli/B hücreli
<b>Periferel B Hücreli Neoplasmlar</b> B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma B hücreli prolenfositik lösemi Lenfoplazmositik lenfoma Mantle hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma Nodal marjinal zon B hücreli lenfoma Dalağın marjinal zon lenfoması Saçlı hücreli lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Burkitt lenfoma Plazmasitom/Plazma hücreli myelom
<b>Periferel T ve Naturel Killer (NK) hücreli neoplasmlar</b> T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli granüler lenfositik lösemi NK hücreli lösemi Mikozis fungoides/Sezary sendromu Periferel T hücreli lenfoma Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip(anjiosentrik) Enteropatik tip T hücreli lenfoma Hepatosplenik T hücreli lenfoma Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma Anaplastik T hücreli lenfoma Erişkin T hücreli lenfoma

#### **1.3.4. Klinik Özellikler, Tanı, Evreleme**

Klinik prezentasyon, tutulum alanı, lenfoma subtipinin doğası ve B semptomlarının var olup olmamasına göre değişir. Hastaların 2/3'ünde ağrısız lenfadenopati bulunur (113). Düşük dereceli lenfomalar tipik olarak boyutu değişen periferel lenfadenopati ile prezente olurlar. Lenfomalar ne kadar agresifse, fulminan ve acil tanı ve tedavi gerektiren semptomlara yol açar. Birçok solid tümörde, ileri evre hastalık kötü prognozla ilişkili iken, lenfomada her zaman böyle değildir (114).

Tanı amacıyla öncelikle ilk değerlendirmede öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH,  $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyleri ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. LDH düzeyi tümör hücrelerinin çoğalmasını göstermesi ve prognozu etkilemesi nedeni ile ölçülür.  $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyinin tedaviye cevabı öngörmede yardımcı olması nedeniyle her hastada ölçülmesi önerilmektedir. Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvis BT ile görüntüle yapılır. Lenf nodlarının bir santimetre çapından büyük olması hastalık tutulumu olarak kabul edilir. Tedavi öncesi PET çekilmesi, tedaviye yanıtın izlenebilmesi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilebilmesi için önerilmektedir (115,116). Bunlar dışında endoskopik ultrasonografi, başlangıç evrelemede özellikle gastrointestinal sistem kaynaklı lenfomalarda kullanılabilir.

The International Prognostic Index (IPI) NHL hastalarında en çok kullanılan prognostik modeldir (105). Hastanın yaşı ( $\leq 60$  yaş,  $> 60$  yaş), Laktat Dehidrogenaz konsantrasyonu (normal/anormal), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ( $\leq 2$ ,  $> 2$ ), Ann Arbor evrelemesi (I, II/ III, IV) ve ektranodal bölge sayısı ( $\leq 1$ ,  $> 1$ ) kullanılmaktadır (Tablo-9). IPI, agresif lenfomalarda olduğu gibi indolent lenfomalarda da geçerlidir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önemlidir. Bu dört risk grubunda 5 yıllık sağkalım sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 olarak saptanmıştır (117). Yaş, önemli bir prognostik faktördür ve yükseldikçe kötü prognozla ilişkilidir (118). Fakat, daha yaşlı olup tam doz kemoterapi alabilenlerin sağkalım oranları, gençler ile neredeyse benzerdir (119).

**Tablo-9:** Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

<b>Prognostik Faktörler</b>	
Yaş	>60
Ann Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans Durumu	ECOG* 2-4
Serum LDH Düzeyi	>1 x normal
Extranodal tutulum	>1
<b>Risk Kategorisi Prognostik Faktör</b>	
Düşük	0-1
Düşük orta	2
Yüksek orta	3
Yüksek	4-5
<i>*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group</i>	

NHL evrelemede Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına dayanmaktadır. NHL Ann Arbor evreleme sistemi Tablo-10'da özetlenmiştir (120-123).

**Tablo-10:** Ann Arbor Sınıflaması

<b>Evre</b>	<b>Özellikler</b>
<b>I</b>	Tek bir lenf nodu bölgesi (I) veya tek bir organ tutulumu(IE)
<b>II</b>	Diyaframın aynı tarafında birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
<b>III</b>	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu
<b>IV</b>	Bir veya daha fazla organın tutulumu
	<b>A:</b> Sistemik belirti yok
	<b>B:</b> Sistemik belirti var
	Sistemik Belirti: son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10 'u kadar kilo kaybı, >38°C olan ateş yüksekliği, gece terlemeleri

### **1.3.5. Non Hodgkin Lenfoma Tedavisi**

#### **1.3.5.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi**

Histopatolojik olarak diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı koyduktan sonra temel tedavi kemoterapidir. Yalnızca radyoterapi kullanılması yetersiz yanıt ve yüksek nüks oranları ile ilişkilidir.

South West Oncology Group (SWOG) tarafından 1998 yılında Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bulky hastalığı olmayan ve

çoğunluğu DBBHL olan agresif Hodgkin dışı Lenfoma tanılı 402 hastada, 3 siklus CHOP ve 40-50 Gy tutulu alan RT ile 8 siklus CHOP karşılaştırılmıştır. 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından RT ile kombine grup anlamlı olarak üstün saptanmış olup bu grupta daha az hayatı tehdit eden toksisite görülmüştür. 3 siklus CHOP ve radyoterapi alan grupta kardiyotoksisite gözlenmezken, 8 siklus CHOP kemoterapi rejimi alan grupta %3,5 oranında kardiyotoksisite geliştiği gözlenmiştir. 10 yıllık tedavi sonuçları değerlendirildiğinde geç nüks sıklığı RT ve 3 siklus CHOP alan grupta daha yüksek saptanmış ve bu nedenle sağkalım oranı düşmüştür. Bu nedenle RT ile RT kombinasyonunun standart kullanımı tekrar tartışılır hale gelmiştir (124).

İleri evre DBBHL'da standart tedavi olarak sıklıkla CHOP rejimi kullanılır (125).

Rituximab CD20 reseptörünü bloke eden bir ajandır ve DBBHL tedavisinde büyük etki yaratmıştır. GELA ve US Intergroup'un çalışmalarında da Rituximabsız rejimlere göre daha yüksek sağkalım elde edilmiştir(126).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarla tedavide radyoterapi yapılmaması gündeme gelmişken rituximab sonrasında erken evre DBBHL'da rutin radyoterapi gerekliliği halen netlik kazanmış değildir. Ancak verilen kemoterapi rejimine göre değişmekle birlikte primer mediastinal B hücreli lenfomada sıklıkla radyoterapi uygulanmaktadır.

#### **1.3.5.2. Burkitt Lenfoma Tedavisi**

Burkitt Lenfoma'nın tüm evrelerinde kemoterapi kullanılmaktadır. DBBHL'da kullanılan CHOP kemoterapisi Burkitt Lenfoma için sıklıkla yeterli olmamaktadır (127). Yüksek tümör proliferasyonu nedeniyle tümörün tekrar büyümesini önlemek için kısa aralıklı ve yoğun tedaviler kullanılabilir (128). Kemoterapinin ilk siklusunda olmak üzere hidrasyon, bikarbonat, allopürinol, rasbukinaz gibi tedavilerle tümör lizis sendromu riski en aza indirilmelidir. Tümör yükünün fazla olduğu ilk siklusta rituximabın kullanılmasını önermemektedirler. Burkitt Lenfoma'da kemoterapi olarak, benzer ilaçları içeren BFM, LMB, CODOX-M/IVAC gibi birçok ilacın dönüşümlü kullanıldığı rejimler ve intratekal profilaksi önerilmektedir (129,130). Allojenik kök hücre

nakli ise kötü sonuçlara sahip olması nedeniyle nüks olgularda tercih edilmelidir.

### **1.3.5.3. Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)**

Hastaların ancak %6 ile 8'i evre 1 veya 2 olarak tanı almaktadır. Bu nedenle erken evre hastalıkta tedavi seçenekleri ve sonuçları hakkında bilgi sınırlıdır. Bu konuda yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre tutulum alan radyoterapisinin tedavide yer alması hastalıksız sağkalımda anlamlı artışa neden olmuştur (131).

İleri evre hastalıkta tedavi hastaların yaşı ve performans durumu gözetilerek yönetilmelidir. Kötü prognoz kür sağlayabilecek standart bir tedavi yaklaşımının olmaması gerçeğinden yola çıkarak asemptomatik, düşük Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) skorlu (132) yaşlı hastalarda indolan lenfomalarda olduğu gibi "bekle ve gör" stratejisi uygulanabilir. Asemptomatik ileri yaş olgularda semptomlar gelişip tedavi ihtiyacı doğduğunda birkaç değişik tedavi yaklaşımı gündeme gelebilir. Bu durumda en sık kullanılan tedavi rejimleri CHOP kombinasyon tedavisi gibi antrasiklin bazlı tedavilerdir (133). Rituksimab monoterapisinin başarısı sınırlıdır (134). Rituksimab ve CHOP'un kombine edildiği çalışmalarda medyan progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerinde uzama sağlayamamıştır (135,136).

MHL tanılı hastalarda kullanılmış ve iyi bir etkinlik göstermiş bir diğer ajan da Bendamustin'dir. Yapılan bir çalışmada bendamustinin rituksimab (BR) kombinasyonu ile R-CHOP protokolünde elde edilen yanıt oranlarına yakın genel yanıt oranı elde edilmiş, aynı zamanda BR kolunda progresyon oranının daha düşük olduğu gözlenmişti. Ek olarak hematolojik toksisite ve alopesi bendamustin kolunda daha az görülmüştür (137).

Pek çok çalışma genç hastalarda agresif tedavilerin daha iyi sonuçlanım noktaları sağlayabildiğini göstermiştir. Bu doğrultuda ilk yayınlanan çalışmalardan biri olan Avrupa MHL Ağı çalışmasında, 65 yaş altı hastalar indüksiyon tedavisi sonrası miyeloablative radyokemoterapi ile birlikte otolog kök hücre nakli veya interferon idame tedavisi gruplarına randomize edilmişlerdir.

Otolog nakil kolunda bulunn hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri interferon grubuna göre anlamlı uzun saptanmıştır (138).

Yapılan çalışmalarda modifiye hyperCVAD tedavisinin özellikle yaşlı hastalarda uygun olduğu görülmüştür (139).

Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli ile yapılan çalışmaların sonuçları ümit vericidir ve sağkalımı uzatabilmektedir.

Transplantasyon öncesi indüksiyon tedavisinde CHOP ile sitarabin ve rituximab kullanımının, sitarabin içeren DHAP (dexametason, yüksek doz sitarabin, sisplatin) rejiminin başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (140,141).

Nüks veya dirençli hastalıkta proteozom inhibitörü olan Bortezomib ile yapılan 155 hastanın olduğu çok merkezli bir çalışmada %33 yanıt oranı ve %8 tam yanıt görülmüştür (129). Pleotrofik etkilere sahip immünmodülatör ajan olan Lenalidomid'in Rituximab Bortezomib ve Deksametazon kombinasyonu (143,144) ve yeni bir proteozom inhibitörü olan Karfilzomib'in etkileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (145).

#### **1.3.5.4. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Tedavisi**

Bir tümör nekrozis faktör reseptör tipi olan CD30 pozitifliği ile karakterize olan T hücreli bir lenfoma olup ve diğer T hücreli lenfomalardan daha iyi tedavi sonuçları olan bir alt tiptir. Genellikle genç yaşlarda görülür ve %80 olguda gelişen t(2;5) translokasyonu sonucunda anaplastik lenfoma kinaz ekspresyonu (ALK) gerçekleşir (146). ALK pozitif olguların prognozu, ALK negatif olgulara göre daha iyidir. Erişkinlerde CHOP bazlı tedavilerle, ALK negatif olgularda %35, ALK pozitif olgularda ise %65 yanıt alınmıştır (147). Yirmi üç hastanın olduğu çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım oranları ALK pozitif olgularda %70 ve %58, ALK negatif olgularda ise %49 ve %36 saptanmıştır (148). Bu sebeple ALK pozitif olgularda ilk basamak tedavi olarak CHOP bazlı tedaviler önerilirken nüks durumunda platin bazlı tedaviler ve OKHN önerilmektedir (149). ABHL'de, CD 30 reseptörleri ile ısı şok proteinlerine yönelik tedaviler ve aşı uygulamaları gibi yeni tedavi arayışları mevcuttur (150-152).

#### **1.4. Kök Hücre**

Kök hücreler; vücudumuzdaki bütün doku ve organları oluşturan, sınırsız sayıda kendini yenileyebilme yeteneği olan, in vivo ve in vitro ortamlarda bir veya daha fazla sayıda hücreye farklılaşabilen hücrelerdir (153,154). Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, multipotent ve pluripotent olmak üzere 3 farklı gruba ayrılırlar (155). Totipotent hücreler, embriyoyu oluşturan tüm hücreleri oluşturma kapasitesine sahiptir. Pluripotent hücreler endoderm, ektoderm, mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturabilme kapasitesine sahiptir (156). Multipotent hücreler ise biraz daha özelleşmiş hücrelerdir (157).

##### **1.4.1. Embriyonik Kök Hücre**

Embriyonik Kök Hücreler (EKH) embriyonun uterus duvarına yerleşmesinden önceki aşamada blastositin iç hücre tabakasından oluşurlar. Kök hücrelerin temel özellikleri dikkate alındığında vücuttaki gerçek kök hücrelerdir (153). EKH'ler pluripotent özellikte olup her 3 germ yaprağını (ektoderm, mezoderm, endoderm) oluşturabilme kapasitesine sahiptir (158).

##### **1.4.2. Erişkin Somatik Kök Hücre (ESKH)**

Erişkin bireylerden elde edilen, buldukları dokuların farklı birçok hücrelerini oluşturabilen (multipotent), embriyonik kök hücrelere göre daha sınırlı sayıda hücre tipini oluşturma yeteneğine sahip hücrelerdir (159).

##### **1.4.3. Hematopoietik Kök Hücre**

Kanın hücresel ve immün elemanlarını yapılandıran ve şekillendirebilen hücrelere hematopoietik kök hücreler (HKH) adı verilir. Kemik iliğinde bulunan bu hücreler pluripotent özellikte olup eritrosit, nötrofil, bazofil, B ve T lenfositler, monosit/makrofajlar, eozinofil, mast hücreleri, trombositler ve dendritik hücreleri gibi hücrelerin fonksiyonel hücre yapılarını oluşturabilirler. HKH'ler klinikte OHKHN ve AHKHN'de kullanılmaktadırlar. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyon yapılan hastalara HKH'ler verildiğinde adezyon molekülleri sayesinde kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücrelerini oluştururlar (160).



### **1.5. Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları**

HKH en fazla kemik iliği, daha az olarak çevre kanı, kordon kanı ve hatta fetal döneme ait karaciğer, dalak gibi dokularda bulunmaktadır (161-163)

#### **1.5.1. Kemik İliği Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler**

Kemik iliği, özellikle yassı kemiklerde daha belirgin olmak üzere kemiklerin içerisindeki süngerimsi dokudur (161). Kemik iliği kaynaklı kök hücreler; genel anestezi altında pelvis kemiğinden kemik iliği aspirasyonu ile elde edilir (164).

#### **1.5.2. Periferik Kan Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler**

Periferik kan, kemik iliğine göre daha kolay ulaşılabilir bir kök hücre kaynağıdır. Buna karşın periferik kandaki kök hücre oranı ile kemik iliği karşılaştırıldığında en az 100 kat daha azdır. Ancak aferez yöntemi ile elde edilen CD-34(+) mononükleer hücre sayısı kemik iliğinin içerdiğinden dört kat fazla olabilir (154,165,166). Günümüzde sıklıkla OHKHN ve AHKHN yapılması planlanan hastalarda CD-34(+) hücrelerin toplanması için periferik kandan kök hücre aferezi yapılmaktadır (167).

#### **1.5.3. Kordon Kanı Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler**

Kordon kanında, periferik kanda bulunan bütün hücresel elemanlar yanında kemik iliğinde olduğu gibi %0,2-2 oranında kemik iliği kök hücreleri de bulunmaktadır.

AHKHN ihtiyacı olan ancak Human Lökosit Antigeni (HLA) uygun vericisi olmayan hastalar için alternatif hücre kaynağı olarak, kordon kanı HKH mevcudiyetinin saptanması ile son 25 yıldır kaynak olarak kullanılmaktadır (168-172).

Kordon kanının OHKHN'de kaynak olarak kullanımı için 15 yıl kadar saklanabilmektedir ancak yaşamın ilk 15 yılında maligniteye yakalanma insidansının 100 binde 14 olması, her malignitede transplantasyon yapılmaması ve diğer konjenital hastalıklarda endikasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı işlemin uygulama alanları sınırlı olduğundan dünya genelinde çok az sayıda uygulama yapılmıştır (172).

#### **1.5.4. Fetal Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler**

Fetal mezankimal kök hücrelerin kaynağı olarak, kemik iliği, böbrek, fetal kan, karaciğer, dalak, pankreas, akciğer ve son zamanlarda da epitelyal membran ve amniyotik sıvı hücreleri gösterilmiştir. En fazla fetal karaciğerde olmak üzere 1/3500 oranında kök hücre olduğu tahmin edilmektedir (173, 174). Fetüs karaciğeri gebeliğin 2. ve 7. ayları arasında fizyolojik olarak fetal hematopoietik dokunun yerleşim yeridir.

#### **1.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

Günümüzde başta hematopoietik maligniteler olmak üzere, solid organ tümörleri, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (175).

Ülkemizde ilk otolog kök hücre nakli 1984 yılında, ilk allojeneik kök hücre nakli ise 1985 yılında GATA'da yapılmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre nakli 1992 yılında, ilk allogeneik periferik kök hücre nakli de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır. HKHN, kök hücrenin temin edildiği donöre göre OHKHN ve AHKHN olmak üzere 2'ye ayrılır (176).

##### **1.6.1. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

AHKHN, HLA uyumlu vericiden toplanan kemik iliği, mobilize periferik kan ve/veya kordon kanı kaynaklı kök hücrelerin, hazırlama rejimi ile kemik iliği baskılanmış hastaya verilmesi işlemidir (177). AHKHN yapılabilmesi için HLA uyumlu verici gereklidir. Akut lösemiler, aplastik anemi, orak hücreli anemi, ciddi immün yetmezlikler, lenfomalar vb. birçok hastalıkta uygulanabilmektedir. AHKHN hastaya transplant kararının verilmesi ardından, vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, GraftVersus-Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engraftman takibi şeklinde olmaktadır (178).

##### **1.6.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

Son 40 yıldır hematolojik maligniteli hastalara, kemik iliği fonksiyonlarını düzeltmek için kemoterapi, radyoterapi veya her ikisi myeloablatif dozlarda verildikten sonra hastalara daha önce toplandıktan sonra dondurulup saklanan HKH'leri infüze edilmektedir (179,180). Hastadan

HKH'lerin elde edilip, aynı hastaya geri verilmesi işlemine OHKHN denilir (181). OHKHN endikasyonları Tablo 11'de özetlenmiştir.

OHKHN 4 basamaktan oluşur:

Birinci basamak; kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki (-80 °C) sıcaklıklarda dondurularak saklanması

İkinci basamak; miyeloablatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması

Üçüncü basamak; saklanmış olan kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi

Dördüncü basamak; tedavi sonrası performansı bozulan hastalara düzeline kadar destek tedavisi uygulanmasıdır.

**Tablo-11:** Erişkinlerde otolog hematopoietik kök hücre nakli endikasyonları

<b>Lenfomalar</b>	<b>Plazma Hücre Diskrazileri</b>	<b>Lösemiler</b>	<b>Diğer</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma</li><li>• Mantle Hücreli Lenfoma</li><li>• Lenfoblastik Lenfoma</li><li>• Burkitt Lenfoma</li><li>• Folliküler Lenfoma</li><li>• T-Hücreli Lenfoma</li><li>• Klasik Hodgkin Lenfoma</li><li>• Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Multiple Myelom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut Myeloid Lösemi</li><li>• Akut Lenfoblastik Lösemi</li><li>• Kronik myeloid lösemi (akselere veya blastik faz)</li><li>• Kronik lenfositik Lösemi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Meme Kanseri</li><li>• Germ Hücreli Tümör</li><li>• Otoimmün Hastalıklar</li></ul>

Kemik iliğinde hematolojik yapılanmanın yeniden sağlanabilmesi için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli HKH içeren ürünün kullanılması gerekmektedir (182-191). OHKHN için yeterli CD34 (+) hücre miktarı >2,5x10<sup>6</sup>/kg hücredir (192). Hastalardan genel veya lokal anestezi altında

ameliyathane koşullarında çoklu iğne aspirasyonlarıyla HKH'ler kemik iliğinden veya yüksek doz siklofosamid, büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), kök hücre faktörleri veya bu ajanların kombinasyonları ile HKH'ler kemik iliğinden periferik kan dolaşımına salındıktan sonra aferez yöntemiyle toplanabilir (193-196). Periferik kandan HKH toplanabilmesi için kandaki lökosit sayısının en az  $1 \times 10^9/L$  olması gerekir (176).

OHKHN'de amaç, hazırlık rejimleriyle malign hücrelerin kemik iliğini baskılayıcı (miyeloablatif) dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek yok edilmesidir (197). Verilen ilk terapötik kombinasyonlar birkaç farklı ilacın yüksek doz uygulanmasından veya tüm vücut ışınlanması ile birlikte verilebilen ilaçlardan oluşmaktaydı (189-200). Alkilleiyici ajanlar, çeşitli antimetabolitler, etoposide, topoizomeraz inhibitörleri sıklıkla kullanılan ajanlar arasındadır (199-202).

Yüksek doz kemoterapi alacak hastaların performanslarının iyi olması (ECOG performans skoru= 0-2) gerekmektedir. Otolog nakiller için 65 yaş sınır olarak kabul edilmekle birlikte hastanın performansı göz önünde bulundurularak daha ileri yaşlardaki hastalarda da uygulanabilmektedir. Ek ciddi ko-morbid hastalıklarının olmaması durumunda 70'li yaşlarda dahi OHKHN uygulanabilmektedir. Bu süreçte sitotoksik bir ilaç maksimum tolere edilebilecek dozlarında diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte verilirse; gastroenterit, özofaringeal mukozit, veno-okluziv hastalık, diffüz alveolar hemoraji, kardiyotoksisite ve diğer organ yetmezlikleri gibi tedavi ile ilişkili çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Bu tip yan etkiler bazen ölümcül çoklu organ yetmezliğine de yol açabilmektedir. Uygun tedavi rejimlerinin uygulanması bu tip ciddi problemlerin görülme olasılığını %5'ten %1-2'ye indirmiştir (203).

NHL OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Prospektif bir çalışma olan Parma çalışmasında relaps kemosensitif agresif lenfomalarda yüksek doz kemoterapi konvansiyel kemoterapiye üstün bulunmuştur. 8 yıllık toplam sağkalım konvansiyel kemoterapi kolunda %5, yüksek doz kemoterapi kolunda %47 olarak saptanmıştır (178). Bu çalışmadan sonra OHKHN, relaps kemosensitif NHL tedavisinde standart tedavi rejimi olmuştur.

Hodgkin lenfomalı hastalarda OHKHN'nin relaps olgularda progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Tüm sağkalım üzerine etkisi net olarak gösterilememiş olmakla birlikte pek çok merkez tarafından relaps veya refrakter Hodgkin lenfomada tedavi rejimi olarak kullanılmaktadır (204).

OHKHN tedavisi sonrası hematopoezin yeniden oluşumu sağlanabilir. Ancak bu konuda hala bazı problemler mevcuttur (Tablo 12) (203).

**Tablo-12:** Otolog hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili problemler

Yaş sınırı
Tedavi rejimi ile ilgili toksitete
Graft (doku) yetersizliği
Fırsatçı enfeksiyonlar
Relaps
İkincil maligniteler
Yaşam kalitesi
Maliyet

OHKHN sonrasında gelişen fırsatçı enfeksiyon sıklığı AHKHN'ye göre daha azdır. OHKHN sonrası hastaların yaklaşık %5'inde CMV enfeksiyonu gözlenmiştir (203)

Hastaların primer malignitelerinin tedavisi sonrası yaşam sürelerinin uzaması ikincil malignite oluşumunu gündeme getirmiştir. Ancak bu ikincil malignite gelişiminin birincil malignitenin tedavisiyle ilişkisi olup olmadığı kesin değildir. Hastaya kemoterapi veya radyoterapinin standart veya yüksek doz uygulanması ikinci bir risk oluşumuna neden olmaktadır. Melfalan veya nitrozüre gibi alkilleyici ajanlarla başlangıçta standart doz tedavi uygulanan ve sonrasında HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası miyelodisplazi veya AML insidansının alkilleyici ajan verilmeyen hastalara kıyasla daha fazla olduğunu gösteren kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır (203).

OHKHN uygulanan HL'li hastalarda hematolojik malignite insidansının klasik yöntemlerle tedavi edilen kontrol grubundaki HL'li hastalarla aynı olduğu tespit edilmiştir. Ancak solid organ tümörleri daha yaygındır (183). HKHN sonrası görülen maligniteler ciddi klinik problem oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalar mümkün olduğunca erken tespit edilerek AHKHN gibi alternatif tedavi

yöntemleri uygulanmalıdır (182,183,205). OHKHN uygulanan hastaların mümkün olduğunca kısa sürede kişisel ve iş ortamlarına dönmesi sağlanmalıdır. Bununla ilgili çalışmalar göstermiştir ki hastaların önceki yaşam kalitesine ulaşmaları ortalama 6-12 ayı bulmaktadır (205).

## **1.7. Kardiyotoksisite**

### **1.7.1. Lenfomalar İle Kalp İlişkisi**

Lenfoma tanısı almış hastaları değerlendirilirken gerek tanı aşamasında gerekse tedavi sürecinde, hastanın ek olarak kardiyovasküler hastalığa sahip olabileceği, kitle basısına bağlı olarak veya paraneoplastik sendrom olarak kardiyak bozukluklar olabileceği ve nihayetinde her dokuda potansiyel hasara sebep olan kanser tedavisinin kardiyak toksisite riskini de artırabileceğinin bilinmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme yapılırken hastanın kardiyak öyküsü dikkatli alınmalı, kardiyovasküler hastalık yönünden, özellikle de kanser ile benzer olan yaş, obezite, sigara, beslenme alışkanlıkları, çevresel ve emosyonel faktörler gibi risk faktörleri de hesaba katılmalıdır (206,207).

Genel olarak kanser hastalarında kardiyovasküler değerlendirme, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Anamnezde perikardiyal hastalıklar, geçirilmiş koroner arter sendromu, kalp yetmezliği ve aritmiye ilişkin bulgu ve belirtiler özellikle sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, boyun venöz dolgunluğu, periferik ödem, kalp ve akciğer oskültasyonu yapılmalıdır. Hastanın değerlendirmesinde kardiyak hastalık olasılığı durumunda elektrokardiyogram (EKG), akciğer grafisi ve ekokardiyografi gibi invaziv olmayan değerlendirmeler yapılabilir. Bazı hastalarda ise koroner anjiyografi ve elektrofizyolojik çalışma gibi invaziv değerlendirmeler gerekli olabilir.

Ekokardiyografi (EKO) kanser hastalarında yaygın kullanılan bir tetkiktir. Kardiyak kontraktıl disfonksiyon ve kardiyak yapıların değerlendirilmesinde yararlıdır. Sistolik fonksiyonları gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) sıklıkla ölçülen parametrelerdir. Ayrıca duvar hareketleri, perikart ve kapak fonksiyonları ile ilgili değerlendirmeler yapılabilmektedir (206).

### 1.7.2. Kemoterapinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri

Genel bir bakış atacak olursak, günümüzde birçok kanser hastalığına karşı etkili antineoplastik ajanlar kullanılmaktadır. Tümör hücrelerine olduğu kadar normal dokulara da etki edip hasar oluşturan bu ajanlar bazen hastalık kadar morbidite veya mortaliteye yol açabilmektedir. Kemoterapi tedavisinin birçok sisteme karşı toksik etkisi daha çok bilinmesine karşın kardiyotoksisite konusunda farkındalık daha azdır. Özellikle yeni kemoterapötik ajanlara karşı farkındalık artmakta ve hastaya özel tedavi başlanırken onkoloji-kardiyoloji kooperasyonu gereksinimi artmaktadır (208,209). Genel olarak antineoplastik ilaçların kardiyak toksisitesi çeşitli kategorilere ayrılabilir: Kemoterapötiklerin direkt toksik etkileriyle ilişkili kardiyak sistolik disfonksiyon, kardiyak iskemi, aritmi, perikardit ve kemoterapinin indüklediği repolarizasyon anomalileridir (210). Kemoterapi ile ilişkili kardiyotoksisiteler Tablo-13'te gösterilmiştir.

Hodgkin lenfomayı ele alacak olursak, hastalığın seyri veya sonrasında yan etki olarak kardiyotoksisite gözlenebilir (211). Kemoterapi seyrinde antrasiklin kullanımına bağlı kardiyotoksisite tedavi seyrinde akut hasar şeklinde olabilir, bu durumda EKG değişiklikleri, ritm ve ileti bozuklukları veya kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Kardiyotoksisite genellikle doza bağımlıdır ve antrasiklin dozu  $500 \text{ mg/m}^2$ 'yi geçtiğinde ortaya çıkma olasılığı artar. Kemoterapi ile beraber kullanılan radyoterapinin kardiyotoksisiteye etkisi tam bilinmemektedir. Radyoterapiden 10-15 yıl sonra iskemik arter hastalığı, miyokard disfonksiyonu, kapak ve perikard hastalıkları ve iletim bozuklukları sık görülür. Radyoterapide kalbin korunması ve  $<30 \text{ Gy}$  ile radyoterapi ilişkili kardiyotoksisite azalmaktadır (212).

**Tablo-13:** Kemoterapi ilişkili kardiyak toksisiteler

<b>Angina</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İskemik göğüs ağrısı</li><li>• Anginal atak</li><li>• Variant angina</li></ul>
<b>Kardiyojenik şok</b>
<b>Kardiyomyopati</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tip I disfonksiyon (geri dönüşsüz)<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kronik kalp yetmezliği</li><li>○ Ani kardiyak ölüm</li></ul></li><li>• Tip II disfonksiyon (geri dönüşsüz)</li><li>• Diyastolik fonksiyon bozukluğu</li></ul>
<b>Koroner vazospazm</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miyokart enfarktüsü</li></ul>
<b>Aritmiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Supraventiküler</li><li>• Ventriküler<ul style="list-style-type: none"><li>○ QT uzaması</li></ul></li><li>• Taşıaritmiler</li><li>• İleti sistemi hastalıkları</li></ul>
<b>Akut kardiyovasküler etkiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İskemik EKG değişiklikleri</li><li>• Göğüs ağrısı</li><li>• Disritmi</li><li>• Hipotansiyon</li><li>• Kalp yetmezliği</li><li>• AV blok</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• Ventriküler taşikardi</li><li>• Bradikardi</li></ul>
<b>Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Radyasyon etkisi</li><li>• Kardiyak amiloidoz</li><li>• Karsinoid kalp hastalığı</li><li>• Tromboembolik hastalıklar</li></ul>

### 1.7.2.1. Kardiyak Sistolik Disfonksiyon

Tüm kemoteröpatik ajanlar kardiyak hasara yol açabileceği gibi direkt sitotoksik kardiyak hasarla en sık ilişkili ajanlar; antrasiklinler, antraklinonlar,



monoklonal antikolar, alkilleyici ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve interferon alfadır (213).

Antrasiklin *Streptomyces peucetius* adlı mantarın fermentasyonu sonucunda ortaya çıkan bir üründür ve antitümör antibiyotik olarak tanımlanmıştır. Bu gruptan olan daunomisin ve doksorubisin antitümör aktiviteleri nedeni ile 1960'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (214). Daha sonra birçok antitümör etkili ilaçlar keşfedilmesine karşın antrasiklinler hala en etkili kemoterapi ilaçları arasındaki yerini korumaktadır. Daha az toksik formülasyonların araştırılması sonucunda lipozomal doksorubisin, epirubisin ve idarubisin üretilmiştir. Yapılan birçok deneysel çalışmada antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin serbest radikallerin miyosit hücre zarına yapışması sonucu oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca serbest radikaller mitokondriyal zarı da hasar oluşturarak, enerji üretimini bozmaktadır. Kardiyak miyositler farklılaşmalarını tamamladıklarından bu süreç sonuçta hücre ölümüne yol açmaktadır (215). Antrasiklinlerin toksik etkileri doz bağımlıdır ve önceden kalp hastalığı varlığında veya ileri yaşlı hastalarda daha fazladır (216).

Antrakınon grubundan olan mitoksantron, antrasiklinlere benzer şekilde doz bağımlı olarak kardiyak toksisite yaptığı saptanmıştır (217). Siklofosfamidin de yüksek dozlarda akut kardiyomiyopatiye neden olduğu tanımlanmıştır (218).

#### **1.7.2.2. Kardiyak İskemi**

Kemoterapötik tedavinin kardiyak diğer bir komplikasyonu da miyokart iskemisidir. HKHN'de hazırlık rejimlerinde ve mobilizasyon işlemlerinde kullanılan bir topoizomeraz inhibitörü olan etoposidin vazospastik anjina ve miyokart infarktüsü ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (219).

#### **1.7.2.3. Kardiyak Aritmi**

Birçok kemoterapi protokolünün kardiyak aritmiyle ilişkisi bilinmektedir. Bu aritmiler kardiyotoksisitenin direkt sonucu, kardiyak iskemiyeye sekonder veya kemoterapi ilişkili metabolik değişikliklere bağlı olabilir. Örneğin sisplatin böbrek yetmezliği ve metabolik değişikliklerle hipervolemi ile beraber aritmi gelişimine de sebep olabilmektedir. Yüksek doz siklofosfamid (120-200 mg/kg) kullanımından sonra aritmi taşikardi, atriyo-ventriküler tam blok, akut

fulminant KY ve hemorajik miyoperikardiyum ve bunun neden olduğu perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponat ve hatta ölüme neden olabilir (220-224). Bunların yanında kanser tedavisinde kullanılan yüksek doz steroid de özellikle hızlı infüzyon olarak kullanıldığında aritmojenik olabileceği bildirilmektedir.

#### **1.7.2.4. Perikardit**

Perikarditin siklofosamid, sitarabin ve bleomisin tedavisi ile ilişkisi iyi bilinmektedir (218,223,224). Kemoterapi sonrasında sebebi açıklanamayan hipotansiyon ve şok kliniğinde akılda tutulmalıdır.

#### **1.7.3. Kemoterapi Alan Hastalarda Kardiyotoksisite Değerlendirmesi**

Bununla ilgili olarak kesin bir algoritma bulunmamaktadır. Kullanılan kemoterapötik ajanların toksisite potansiyelleri ve mekanizmalarının farklı oluşu ve bunun yanında hastaların özelliklerinden kaynaklanan farklılardan dolayı belirli öneriler bulunmamaktadır. Hastaya, kardiyak hastalık öyküsüne, yaşa, risk faktörlerine, hastalığın kendisine, kullanılan kemoterapi ilacının grubuna ve dozuna göre hareket edilebilir. Bunların yanında hastada yukarıda anlatılan kardiyovasküler genel değerlendirmeye göre fizik muayene ve basit laboratuvar testlerden başlayarak, kardiyak kataterizasyon ve gerekirse endomiyokardiyal biyopsiye kadar geniş bir spektrumda kardiyak analiz yapılabilir.

##### **1.7.3.1. Hastanın şikayetlerinin Olması**

Dispne, ödem ve bitkinlik en sık şikayetler olup ayrıca çarpıntı ve halsizlik görülebilir. Bu şikayetlerin varlığında ayrıntılı kardiyak inceleme başlatılmalıdır. Bu şikâyetler mevcut hastalığın ilerlemesi ile sıklıkla karıştırılabilir (225).

##### **1.7.3.2. Elektrokardiyografi (EKG)**

Kemoterapi alan hastada kardiyak hastalık şüphesi varlığında ilk başvurulacak olan noninvaziv test EKG'dir. Kardiyotoksisite en sık antrasiklinlerle görüldüğünden bu konuda en fazla çalışma da bu ilaç grubundadır. Antrasiklin infüzyonunu takiben hastaların %20-30'unda EKG anormallikleri saptanır. Başlangıçta rastlanan ekokardiyografi değişiklikleri, en

sık sinüs taşikardisi olmak üzere değişik aritmilerdir. QRS genişlemesi kronik kardiyotoksisite tanısında önemli bir parametredir ve genellikle konjestif kalp yetersizliği ile beraber bulunur. Bunun dışında, T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama, QRS voltajında azalma ve nonspesifik ST segment değişiklikleri de gözlenir. Fakat bu değişikliklerden de hiçbirisi doksorubisin kardiyomiyopatisi için özgün olmadığından, tanı bu değişikliklere göre konmamalıdır. Sonuç olarak; EKG kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite ile ilgili birçok değişikliği gösterebilir, fakat duyarlılığı ve özgünlüğü oldukça düşüktür (226).

### **1.7.3.3. Kardiyak Biyogöstergeçler**

Kardiyak gösteregeçler troponin I ve T, beyin natriüretik peptid (BNP) ve CKMB'dir. Troponinler miyokard hasarını iyi yansıtan biyogöstergeçlerdir. Yükselmesi kardiyak hasarı göstermede duyarlı, ancak orta ve hafif düzeyde yükselmesi kardiyak hasarı göstermede yetersizdir. Troponin T ile ilgili yapılan bir çalışmada troponin T pozitifliği ile 1 yıllık SV sistolik fonksiyonlarındaki bozulma arasında bir ilişki bulunamamıştır (227). Mathew ve arkadaşları malign hastalarda 375 mg/m<sup>2</sup>'lik kümülatif dozların üzerinde asemptomatik miyokardiyal hasarın tespitinde serum troponin I düzeylerinin belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (228). Herman ve arkadaşları sıçanlarda 7 mg/kg kümülatif dozda serum troponin T düzeylerinde artış saptadıklarını belirtmişlerdir (229).

BNP atriyal miyokardiyumda basınç artışı sonucu salgılanır. SV hafif hasarı göstermede sınırlı olup henüz yeterince çalışma ve veri yoktur. Akciğer ödemi ayırıcı tanısında da önemlidir (225).

### **1.7.3.4. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi (EKO) kemoterapiye sekonder kardiyotoksisitenin tanısında tekrarlanabilir, ucuz olduğu ve girişimsel bir işlem olmadığı için en sık kullanılan bir yöntemdir. Ejeksiyon fraksiyonunda (EF) azalma, Fraksiyonel Kısalmada (FS) azalma, Sol ventrikül (SV) duvar gerginliğinde artma, izovolümik relaksasyon zamanında ve deselerasyon zamanında uzama görülebilir (230-234). Fakat kemoterapiye bağlı kardiyak hasara rağmen, kardiyak kompensasyon nedeniyle kardiyomiyopatik değişiklikler tam

yerleşene kadar EF normal saptanabilir (233). Kardiyotoksisteyi göstermek için yıllık EF'de bazale göre %10 azalma veya EF'nin %50'nin altına düşmesi ve bazale göre EF'nin %20'den fazla azalması tanı için yeterlidir (234). Günümüzde EKO tanıda halen en sık kullanılan yöntemdir.

#### **1.7.3.5. Endomiyokardiyal biyopsi**

Kataterizasyon ile sağ ventrikülden elde edilen biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi antrasiklin toksisitesinin en duyarlı ve özgün tanısını koydurur. Materyalin elektron mikroskopik incelenmesi, miyofibriler bantlarda ileri deplesyon, Z çizgilerinin distorsiyonu, mitokondriyal şişme, miyosit içi vakuolizasyon gibi değişiklikleri ortaya çıkarır. Hafif toksisitede değişiklikler yamalı tarzda iken, ağır toksisitede yaygındır (235). Bugün için biyopsi derecesi kronik antrasiklin kardiyotoksisitesinin en hassas göstergesi olup, patolojinin ilerleme hızını yansıtmaktadır. Ancak girişimsel bir yöntem olması, riskli olması, tecrübe gerektirmesi ve tekrarlanabilirliğinin zor olması kullanımını kısıtlar.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Ocak 2009–Ekim 2015 tarihleri arasında otolog periferik hematopoetik kök hücre nakli yapılan nüks lenfoma tanılı, 18 yaşından büyük toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma protokolü için Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan gereken izin alındıktan sonra hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Hastanemizdeki otomasyon sistemi kullanılarak hasta dosyaları üzerinden kardiyak risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, obezite, kardiyovasküler hastalık aile öyküsü, sigara) (236), nakil öncesi Ekokardiyografileri (EKO), elektrokardiyografi (EKG), kan tetkikleri (creatin kinaz, creatin kinaz-mb, troponin i), klinik olarak kardiyak olay gelişip gelişmediğinin taranması planlandı.

Hastalarda gelişen kardiyotoksisiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 sistemine göre değerlendirildiğinde toksisiteler grade I'den grade V'e kadar artan şiddetlerde sınıflandırıldı. Grade I asemptomatik, grade II acil tedavi gerektirmeyen, grade III semptomatik, grade IV hayatı tehdit eden, grade V tümünde ölümü temsil etmektedir (237).

Hastalar OHKHN sonrası kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen olmak üzere 2 grupta incelendi. Bu çalışma sonucunda OHKHN yapılan nüks lenfomalı hastalarda nakil sonrası erken dönemde (hastanede kalış süresince) gelişen kardiyotoksisite sıklığını ve kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş, hastalık tanısı, hastalık evresi, nakil öncesi kardiyak risk faktörlerine sahip olup olmaması, nakil öncesi aldığı kemoterapi siklus sayıları ve rituximab kullanımı, nakil öncesi radyoterapi alıp almadığı, karnofsky performans skalası (238), kullanılan DMSO miktarı, nakil öncesi eko ile değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) değerleri taranarak bu parametreler arasında fark olup olmadığını saptamayı planladık. Ek olarak nakil sonrası kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar

arasında mukozit, diyare, nulanı, kusma toksisiteleri ve febril n6tropeni gelişimiyle ilgili fark olup olmadığını da saptamayı planladık.

N6ks lenfomalı hastalarda OHKHN'de standart kemoterapi rejimi olarak BEAM (BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>, etoposide 800 mg/m<sup>2</sup>, ARA-C, 1600 mg/m<sup>2</sup>, melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>) protokol6 uygulamaktayız (239).

Nakilde k6k h6cre dondurma amaçlı kullanılan kriyoprotektif ajan olan DMSO ile nakil sonrası gelişen kardiyak olay arasında ilişki olup olmadığını dolaylı yoldan saptamak için hastalara nakilde verilen k6k h6creleri içeren kaset sayıları tarandı.

Verilerin istatistik analizi için "Statistical Package for the Social Science" (SPSS13.0) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve histogram, q-q grafikleri ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Student T testi veya Mann-Whitney U testi, nitel değişkenler için ise Fisher Freeman Halton testi, Fisher Exact test kullanıldı. Veriler; sıklık ve y6zde, ortalama ve standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerler ile ifade edildi. P değerleri 0,05'ten k66k olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Uludağ 6niveritesi Girişimsel Olmayan Klinik alışmalar Etik Kurulundan 16.02.2016 tarihinde 2016-3/7 karar numarası ile etik kurulu onayı almıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 19'unu (%54) erkek, 16'sını (%46) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 46 olarak bulundu ve en küçük yaş 22, en büyük yaş 65 saptandı. Hastalık tanıları göz önüne alındığında NHL tanılı hasta sayısı 23 (%66), HL tanılı hasta sayısı 12 (%34) saptandı. Hastalık alt tiplerine baktığımızda NHL alttiplerinden B hücreli lenfoma başlığı altında B hücreli lenfoma grubunda 12 (%35) hasta vardı. Bunların 11 (%32) tanesi DBBHL, 1 (%3) tanesi foliküler lenfoma tanısı almıştı. T hücreli NHL başlığı altında 11 (%32) hasta vardı ve bunların 3 (%9) tanesi büyük hücreli anaplastik lenfoma, 1(%3) tanesi kutanöz büyük hücreli lenfoma, 1 (%3) tanesi anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma tanıları almıştı. Mantle cell lenfoma tanısı alan 6 (%17) hasta vardı. HL alt tiplerini ele aldığımızda klasik tip 11 (%31) hasta, lenfosit predominant tip tanılı 1 (%3) hasta vardı. Hastaların tanıları ve alttipleri Tablo 15'te özetlenmiştir.

Hastalık evrelerine baktığımızda evre I-II olan 13 (%37) hasta, evre III-IV olan 22 (%63) hasta vardı. Nakil öncesi kardiyak risk faktörlerini ve komorbit hastalıkları olan hasta sayısı 12 (%34), olmayan hastaların sayısı 23 (%66) olduğu görüldü. Hastaların nakil öncesi aldığı kemoterapi siklus sayısının en az 4, en fazla 15, ortalama 10 siklus olduğu ve nakil öncesi rituximab kullanan hastaların sayısı 20 (%43), kullanmayan hastaların sayısı 15 (%57) olduğu görüldü. Nakil öncesi değerlendirilen Karnofsky performans skoru 80 olan 1 (%3) hasta, 90 olan 23 (%66) hasta, 100 olan 11 (%31) hasta vardı. Nakil öncesi radyoterapi alan hastaların sayısı 6 (%17), radyoterapi almayanların sayısı 29 (%83) olduğu saptandı. Nakil öncesi rutin olarak tüm hastalara yapılan ekokardiyografi tetkiklerinde SVEF değerleri en düşük 56, en yüksek 74, ortalama 63 olduğu saptandı. Hastaların nakil için hastanede kalış süresi nakilden sonra en az 11 gün, en fazla 53 gün, ortalama 28 gündür. DMSO maruziyetini dolaylı yoldan saptamak için kullandığımız nakilde verilen kaset sayısı en az 1 kaset, en fazla 8 kaset, ortalama 3 kaset olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri Tablo-14'te özetlenmiştir.

**Tablo-14:** Hastaların özellikleri

	<b>n=35</b>	<b>(%)</b>
<b>Ortalama yaş</b>	46 (22-65)	
<b>Cinsiyet</b>		
• Erkek	19	(54)
• Kadın	16	(46)
<b>Nakil öncesi tanı</b>		
• NHL	23	(66)
• HL	12	(34)
<b>Hastalık evresi</b>		
• Evre I-II	13	(37)
• Evre III-IV	22	(63)
<b>Kardiyak komorbid hastalık</b>		
• Var	12	(34)
• Yok	23	(66)
<b>Nakil öncesi rituximab kullanımı</b>		
• Var	20	(43)
• Yok	15	(57)
<b>Kemoterapi siklus sayısı</b>	10 (4-15)	
<b>Nakil öncesi radyoterapi</b>		
• Var	6	(17)
• Yok	29	(83)
<b>Karnofsky Skalası</b>		
• 100	11	(31)
• 90	23	(66)
• 80	1	(3)
<b>Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF): (%)</b>	63 (56-74)	
<b>Hastanede kalış süresi (gün)</b>	28 (11-53)	
<b>Kaset* sayısı (Kök hücre toplanmış ürün)</b>	3 (1-8)	

\*Kaset: DMSO + olog plazma + kök hücre ürünü



**Tablo-15:** Hastalık tanılarının alttiplerine göre dağılımı

<b>NHL</b>	<b>23 (%66)</b>
• B hücreli	12 (%34)
○ Foliküler lenfoma	1 (%3)
○ DBBHL	11 (%31)
• T hücreli	11(%31)
○ Büyük hücreli anaplastik lenfoma	3 (%9)
○ Kutanöz büyük hücreli anaplastik lenfoma	1 (%3)
○ Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma	1 (%3)
• Mantle cell lenfoma	6 (%18)
<b>HL</b>	<b>12 (%34)</b>
• Klasik tip	11 (%31)
• Lenfosit predominant tip	1 (%3)

Hastalarda gelişen kardiyotoksikler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 sistemine göre değerlendirildiğinde toksisiteler grade I'den grade V'e kadar artan şiddetlerde sınıflandırılmıştır. Grade I asemptomatik, grade II acil tedavi gerektirmeyen, grade III semptomatik, grade IV hayatı tehdit eden, grade V tümünde ölümü temsil etmektedir.

Nakil sonrasında hastaların 9'unda (%26) kardiyotoksikite gelişmiştir. Bunlardan 3 hastada sadece yüksek ventrikül hızlı atrial fibrilasyon (YVHAF) gelişmiştir. Birinde grade II AF, diğerinde grade III AF, üçüncüsünde ise grade IV AF gelişmiştir. Grade II AF kendiliğinden sinüs ritmine dönmüş olup, grade III olan antiaritmik tedaviyi takiben ilk 24 saat içerisinde sinüs ritmine dönmüştür. Grade IV AF gelişen hasta, OHKHN sonrası 18. günde sepsis, atrial ekstrasistol, atrial fibrilasyon (AF) gelişmiş ve septik şok nedenli eksitus olmuştur.

İki hastada grade III sinüs taşikardisi gelişmiş ve tedaviyi takip eden saatlerde taşikardi düzelmiştir. Bir hastada kök hücre infüzyonu esnasında grade I bradikardi (NDS: 40-50 vuru/dakika) gelişmiş olup tedavi gereksinimi olmadan normal sinüs ritmine dönmüştür. Bir hastada OHKHN sonrası 12. günde solunum sıkıntısı nedenli elektif entübe edilmiş ve takip eden saatlerde

hastada YVHAF sonrasında grade IV ventriküler taşikardi (VT) ve onun da sonrasında grade IV ventriküler fibrilasyon (VF) gelişmiştir. Hastaya yapılan kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR)'a yanıt alınmış ve antiaritmik tedavi uygulanmış olup reanimasyon yoğun bakımdan nakilin 29. gününde ekstübe halde taburcu edilmiştir. Bir hasta OHKHN sonrası 3. günde miyokard infarktüsü gelişmiş olup buna bağlı eksitus olmuştur. OHKHN sonrası gelişen kardiyotoksiteler Tablo-16'da özetlenmiştir.

**Tablo-16:** OKHN sonrası gelişen kardiyotoksiteler

OHKHN sonrası kardiyak olay gelişen hasta sayısı	n=9	%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritm Bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> <li>○ YVHAF</li> <li>○ Sinüs taşikardisi</li> <li>○ Bradikardi</li> <li>○ VT, VF</li> <li>○ Atrial ekstrasistol, atrial fibrilasyon</li> </ul> </li> </ul>	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>33</p> <p>22</p> <p>11</p> <p>11</p> <p>11</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İskemik Olaylar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Miyokard infarktüsü</li> </ul> </li> </ul>	<p>1</p>	<p>11</p>

\*OHKHN: Otolog hemtopoetik kök hücre nakli. YVHAF: Yüksek ventrikül hızlı atrial fibrilasyon.

VT: Ventriküler taşikardi. VF: Ventriküler fibrilasyon

Nakil sonrası hastaların 7'sinde (%20) grade III-IV mukozit, 1'inde (%3) grade III-IV bulantı, 2'sinde (%6) grade III-IV kusma, 23'ünde (%65) grade III-IV diyare toksisiteleri gelişmiştir. Hastaların tümünde febril nötropeni gelişmiş, bunların 9'u (%26) FUO (fever of unknown origin), 18'i (%51) mikrobiyolojik tanımlanmış, 5'i (%14) klinik belgelenen, 3'ü (%9) klinik ve mikrobiyolojik belgelenmiş febril nötropeni olduğu saptanmıştır. OKHN sonrası gelişen toksisiteler Tablo-17'de özetlenmiştir.

**Tablo-17:** OKHN sonrası gelişen toksisiteler

<b>Toksisiteler</b>	<b>n=35</b>	<b>(%)</b>
Mukozit <ul style="list-style-type: none"><li>• Grade III-IV</li></ul>	7	(20)
Bulantı <ul style="list-style-type: none"><li>• Grade III-IV</li></ul>	1	(3)
Kusma <ul style="list-style-type: none"><li>• Grade III-IV</li></ul>	2	(6)
Diyare <ul style="list-style-type: none"><li>• Grade III-IV</li></ul>	23	(65)
Febril nötropeni <ul style="list-style-type: none"><li>• FOU</li><li>• Mikrobiyolojik tanımlanmış</li><li>• Klinik belgelenmiş</li><li>• Klinik ve mikrobiyolojik belgelenmiş</li></ul>	9 18 5 3	(26) (51) (14) (9)

\*OHKHN: Otolog hemtopoetik kök hücre nakli. FOU: Fever unknown origin.

Hastaları, nakil sonrası kardiyotoksisite gelişenler (n=9) ve gelişmeyenler (n=26) olacak şekilde iki gruba ayırdık. Yaş faktörüne baktığımızda kardiyotoksisite gelişen grupta median yaş 52, kontrol grubunda 46,5 olduğunu saptadık. İki grup arasında yaş faktöründe istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,661). İki grubu cinsiyet dağılımı yönünden incelediğimizde kardiyotoksisite gelişen grupta 2 erkek, 7 kadın, kontrol grubunda 17 erkek, 9 kadın vardı. İki grup arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,050). Yine iki grup hastalık tanıları bakımından incelendiğinde kardiyotoksisite gelişen grupta 6 NHL, 3 HL, kontrol grubunda 17 NHL, 9 HL olduğu gözlemlendi. İki grup arasında hastalık tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=1,000).

Hastalık evreleri evre I, II, III, IV olarak değerlendirildiğinde kardiyotoksisite gelişen grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,047). Kardiyotoksisite gelişen hastaların 5 (%56) tanesi evre IV hastalık, 4 (%44) tanesi evre II hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Ancak evre IV hastalık açısından bakıldığında ileri evre

hastalarda evre I-II-III hastalara göre kardiyotoksisite gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,103$ ).

Nakil öncesinde kardiyak komorbiditeler arasındaki fark açısından her iki grup değerlendirilmiş aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kardiyotoksisite gelişen grupta komorbid hastalık yalnızca 1 (%11) hastada saptanmışken, kontrol grubunda 11 (%42) hastada OHKHN öncesi kardiyak komorbid hastalık bulunmaktadır. OHKHN öncesi kemoterapi protokollerinde rituximab kullanımının her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür ( $p=0,700$ ). Kardiyotoksite grubunda rituximab kullanımı 6 (%67) hastada olmuş, kontrol grubunda 14 (%54) hasta olduğu gözlenmektedir. Nakil öncesi alınan kemoterapi siklus sayısının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır ( $p=0,590$ ). Kardiyotoksisite gelişen grupta median siklus sayısı 11, en az 6 siklus, en fazla 13 siklus olduğu, kontrol grubunda median siklus sayısı 11, en az 4 siklus, en çok 15 siklus olduğu görülmektedir. Nakil öncesinde radyoterapi alınmış olması iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmamıştır ( $p=0,635$ ). Kardiyotoksisite gelişen grupta 2 (%22) hasta, kontrol grubunda 4 (%15) hasta OHKHN öncesi radyoterapi almıştır. OHKHN öncesi hastaların Karnofsky performans skorunun (KPS) iki grupta anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlemlendi ( $p=0,083$ ). Kardiyotoksisite gelişen gruptaki hastaların 1 (%11) tanesinin KPS 100, 7 (%78) tanesinin KPS 90, 1 (%11) tanesinin KPS 80 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların 10'unun (%38,5) KPS 100, 16'sinin (%61,5) KPS 90 olduğu gözlenmektedir. Kontrol grubunda KPS 80 olan hasta yoktur. Hastaların OHKHN öncesi rutin olarak yapılan EKO esnasında hesaplanan SVEF değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,039$ ). Kardiyotoksisite gelişen grupta median SVEF değeri 60, en düşük 58, en yüksek 65 saptanmışken, kontrol grubunda median SVEF değeri 65, en düşük 56, en yüksek 74 olduğu gözlenmektedir. Hastane yatış süreleri bakımından her iki grup değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,810$ ). Kardiyotoksisite gelişen grupta median yatış süresi 30 gün, en az 11, en fazla 38 gün olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda median yatış süresi 27,5 gün olarak bulunmuş en az yatış

21 gün, en fazla 53 gün olduğu saptanmıştır. DMSO toksisitesini dolaylı olarak ölçmek için kullandığımız nakil esnasında verilen kaset sayısı iki grupta da anlamlı bir fark oluşturmamıştır ( $p=0,342$ ). Kardiyotoksisite gelişen gruptaki kaset sayısının median değeri 3, en az 1, en çok 6 olduğu bulunmuştur. Kontrol grubu ele alındığında bu gruptaki kaset sayısının median değeri 2, en az 1, en çok 8 kaset kullanıldığı saptanmıştır.

OHKHN sonrası gelişen diğer toksisitelerin (mukozit, bulantı, kusma, diyare, FEN) iki grup arasında fark oluşturup oluşturmadığı da değerlendirilmiştir ve bahsi geçen toksisitelerin iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür.

Grade III-IV mukozit gelişimi iki grup arasında değerlendirildiğinde kardiyotoksisite grubunda 3 (%33) hastada, kontrol grubunda 4 (%15) hastada görülmüştür ve iki grup arasında fark bulunmamıştır ( $p=0,340$ ). Grade III-IV bulantı toksisitesi değerlendirildiğinde de iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=1,000$ ). Kardiyotoksisite gelişen grupta 0 (%0) hastada, kontrol grubunda 1 (%4) hastada bulantı toksisitesi gelişmiştir. Grade III-IV kusma toksisitesi değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,454$ ). Kardiyotoksisite gelişen grupta 1 (%11) hastada kusma toksisitesi, kontrol grubunda 1 (%4) hastada kusma toksisitesi geliştiği görülmüştür. Grade III-IV diyare toksisitesi gelişimi açısından iki grup değerlendirildiğinde kardiyotoksisite grubunda 7 (%78) hastada diyare geliştiği, kontrol grubunda 16 (%62) hastada diyare geliştiği saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,450$ ). Lenfoma tanılı ve OHKHN yapılan hastaların tamamında febril nötropeni gözlenmiştir. OHKHN sonrası kardiyotoksisite gelişen lenfomalı hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi Tablo-15'te özetlenmiştir.

**Tablo-15:** OHKHN sonrası kardiyotoksisite gelişen lenfomalı hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	<b>Kardiyotoksisite (n=9)</b>	<b>Kontrol (n=26)</b>	<b>p</b>
Median yaş	52 (23-64)	46,5 (22-65)	0,661
Erkek/Kadın	2/7	17/9	0,050
NHL/HL	6/3	17/9	1,000
Hastalık Evresi			0,047
• Evre I	0 (%0)	1 (%4)	
• Evre II	4 (%44)	8 (%31)	
• Evre III	0 (%0)	11 (%42)	
• Evre IV	5 (%56)	6 (%23)	
Komorbid hastalık	1 (%11)	11(%42)	0,121
Rituximab	6 (%67)	14 (%54)	0,700
Median siklus sayısı	11 (6-13)	11 (4-15)	0,590
Nakil öncesi radyoterapi	2 (%22)	4 (%15)	0,635
Karnofsky performans skoru			0,083
• 100	1 (%11)	10 (%38,5)	
• 90	7 (%78)	16 (%61,5)	
• 80	1 (%11)	0 (%0)	
Median SVEF	60 (58-65)	65 (56-74)	0,039
Hasta yatış süresi (gün)	30 (11-38)	27,5 (21-53)	0,810
Kaset sayısı (DMSO)	3 (1-6)	2 (1-8)	0,342
OHKHN sonrası gelişen toksisiteler (Grade III-IV)			
• Mukozit	3 (%33)	4 (%15)	0,340
• Bulantı	0 (%0)	1 (%4)	1,000
• Kusma	1 (%11)	1 (%4)	0,454
• Diyare	7 (%78)	16 (%62)	0,450
• Febril nötropeni	9	26	

\*OHKHN: Otolog hemtopoetik kök hücre nakli. NHL: Non-hodgkin lenfoma. HL: Hodgkin lenfoma. SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. DMSO: Dimetil sülfoksit.

## TARTIŞMA

Standart kemoterapi ve radyoterapi rejimlerini aldıktan sonra nüks eden lenfomalarda OHKHN tüm dünyada sıklıkla kullanılır hale gelmiştir (240). Sayıları gün geçtikçe artan bu grup hastaların OHKHN sonrası bulantı, kusma, diyare, febril nötropeni, endokrin bozukluklar, akut böbrek yetmezliği nadir de olsa GVHD gibi çok çeşitli olaylar gelişebilirken, özellikle erken dönemde meydana gelen kardiyak olaylar önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olabilmektedir (241-243). Aynı zamanda acil müdahale gerektirmektedir. (244-246) Literatürde bu konuyla ilgili nakil öncesi alınan kemoterapi sayısı, rituximab kullanımı, mediastinal radyoterapiler, hastalık evresi, nakil öncesi kardiyak komorbit hastalıkları, SVEF, performans durumu, DMSO toksisitesinin nakil sonrası kardiyak olay gelişmesiyle ilişkisi olup olmadığı çeşitli hasta gruplarında sorgulanmış ancak OHKHN yapılan lenfomalı hastalarda hatırı sayılır çalışma sayısı oldukça azdır. Bizler yaptığımız bu tek merkezli çalışmamızla lenfoma tanılı OHKHN yapılan hastaların nakil sonrası hastanede yatış sürecinde meydana gelen kardiyotoksitelerin karakterlerini, insidansını, risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 35 hastanın 9 (%25) tanesinde kardiyak olay geliştiğini ve bir hastamızın MI sonrası, diğer bir hastamızın sepsis ve AF sonrası eksitus olduğunu gürdük. Nakil sonrası gelişen kardiyak olay sıklığıyla ilgili literatürü incelediğimizde, Murdych & Weisdorf'un 2001 yılında yayınladığı 2821 hastanın yer aldığı otolog ve allolejenik hastaları içeren nakil sonrası ilk 100 günlük sürecin değerlendirildiği çalışmada 26 (%0,9) hastada majör kardiyak olay geliştiği ve bunların 13'ünün mortal seyrettiği saptanmıştır (247). NHL tanılı OHKHN yapılan 249 hastanın retrospektif olarak erken döneminin değerlendirildiği bir çalışmada supraventriküler taşikardi gelişen hasta sayısının 30 (%13) olduğu saptanmıştır (248). Bizim çalışmamızda da oranın %25 gibi ve lenfomalı OHKHN sonrası supraventriküler taşiaritmi gelişen hastaların değerlendirildiği çalışmada %13 gibi nispeten yüksek değerlerin saptanması, Murdych &

Weisdorf'un otolog ve allojeneik nakilleri değerlendirdiği çalışmasında %0,9 gibi dūřuk bir değer saptanması lenfomalı OHKHN yapılan hastalarda diğerlerine nazaran daha sıklıkla görüldüğüne dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda gelişen kardiyak olaylar sıklıkla ritm bozukluklarından oluşmaktaydı ve yalnızca 1 hastada MI saptandı. Özellikle en sık gözlenen ritm bozukluğu AF olarak karşımıza çıkmaktaydı ve JD Hidalgo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da supraventriküler taşiaritmiler arasında AF %91 olarak bulunmuştu (248). Erken dönemde kalp yetmezliği gelişen hasta saptanmadı. Bununla ilgili olarak yapılan çalışmalarda kardiyotoksisitenin özellikle nakil sonrası geç dönemde kalp yetmezliği olarak gözlendiğini belirten çalışmalar mevcuttur (244,245,249). Bizim ele aldığımız periyot nakil sonrası erken dönemi kapsadığından kalp yetmezliği kliniğinin gelişmemiş olması süreçle ilgili olabilir.

Yaş arttıķa nakil sonrasında mortalitenin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (250,251). Ancak yıllar ilerledikçe teknik gelişmelerin ve nakil için optimal ortamların oluşturulmasıyla birlikte dünya genelinde ileri yaş hastalara da nakil yapılmaya başlanmıştır. Median nakil yaşı 1990'ların ortalarında 55 iken günümüzde 70 yaşın üzerindeki hastalara da başarılı nakiller yapılmaktadır (252-254). Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı hastalarda doku onarım kapasisinin de azalmasına da bağlı olarak nakil sonrası koroner arter hastalığı, konjesitif kalp yetmezliği ve aritmi riskinde artış olduğuna dikkati çekmektedir (248,249). Bizim alışmamızda nakil sonrası kardiyak olay gelişen grupta median yaş 52, kontrol grubunda 46,5 olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak bir fark oluşturmadığı gözlenmişti ( $p=0,661$ ). Lenfoma tanılı 65 yaşın üzerindeki hastalara ünitemizde nakil yapılmamış olması bu sonuca sebep olarak düşünülebilir.

Kadın ve erkek cinsiyetlerin nakil sonrası kardiyotoksisite gelişimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptamadık ( $p=0,050$ ). Ancak kardiyotoksisite gelişen grupta 2 erkek ve 7 kadın hasta bulunmaktaydı. Literatürde de bu konuyla ilgili iki cinsiyet arasında farkın olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (248) antrasiklin kullanımının geç dönemde kadın cinsiyet üzerinde konjestif kalp yetmezliği açısından risk faktörü oluşturduğuna



dair çalışmalar da mevcuttur (255-258). Bu çalışmalarda iki cins arasındaki bu farkın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Kadınlarda bu farkın oluşmasının sebebi olarak, vücut yağ kompozisyonunun kadın ve erkeklerdeki dağılımındaki farkın alınan kemoteropatik ajanların (antrasiklinler) farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinde değişikliğe neden olarak böyle bir sonuç oluşturduğu düşünölmektedir (256).

NHL, HL'ye oranla tüm dünyada daha sıklıkla gözlenen bir hastalıktır. Bizim alışmamızdaki hastaların %66'lık kısmını NHL tanılı hastalar oluştırmaktaydı. Ancak NHL ve HL tanılarının nakil sonrası kardiyak olay gelişimiyle ilgili bir fark oluşturmadığı görölmektedir. Bu konuyla ilgili spesifik olarak bir çalışma olmamakla birlikte otolog ve allojeneik nakillerin değerlendirildiği bir çalışmada supraventriküler taşiaritmi gelişme oranı NHL'de %53 HL'da %2 olarak bulunmuştur (248). Bizim alışmamızda da kardiyak olay gelişen hastaların 6 tanesini NHL, 3 tanesini HL tanılı hastalar oluştırmaktaydı. Buradaki NHL tanılı hasta sayısının yüksek olması sebebi olarak nakil yapılan hastalarda NHL sıklığının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür.

Hastalık evresini lenfomalarda belirlerken An Arbor evreleme sistemini kullanmaktayız ve hastalık tutulumunun yaygınlığıyla birlikte evrenin de arttığını bilmekteyiz. Kemoterapi alan nakil hastalarında, lenfoma ve ya lenfoma dışı tanılı kardiyotoksik kemoterapiler alan hastalarda hastalık evresi, nakil sonrası ve ya kemoterapi sonrası kardiyak olay gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmemiştir (249,257,258,259). Çalışmamızda hastaları evre I-II-III-IV olarak tanımladığızda bu gruplar arasında nakil sonrası kardiyak olay gelişimi açısından fark olduğunu gözlemledik. Alt grup analizi yaptığımızda ise kardiyak olay gelişen gruptaki hastaların evre II (%44) ve evre IV (%56) hastalıklara sahip olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda da hastalık evresi arttıkça kardiyotoksisite de artan bir antite değildi. Kardiyotoksisite grubundaki hasta sayısı nispeten az olması dolayısıyla böyle bir sonuç gelişmiş olabilir.

Nakil öncesi kardiyak açıdan komorbidite oluştıran hastalıkların varlığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi) eşitli çalışmalarda

nakil sonrası kardiyotoksisite gelişimi açısından da bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (249,259,260). Çalışmamızda farklı olarak nakil öncesi komorbidite varlığının nakil sonrası kardiyak olay gelişimi ile ilgili bir fark oluşturmadığı istatistiksel olarak saptandı ( $p=0,121$ ). Bu iki konu arasında ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar uzun dönem hasta takiplerini kapsadığı ve geç dönemde gelişen kardiyak olayları içerdiği ve bizim çalışmamız da erken dönem hastaları içerdiğinden böyle bir sonuç gelişmiş olabilir.

Rituximab, insan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur (261). Bu özelliğinden dolayı B hücreli NHL hastalarında kemoterapi protokolleriyle birlikte geniş bir kullanım alanına sahiptir. Rituximab infüzyonundan sonra özellikle ilk infüzyon ve infüzyonun ilk saatlerinde çokça yan etki görülebilir. Bunlardan bazılarında hipotansiyon, anjiödem, hipoksi ve bronkospazm örnek olarak verilebilir. Bu yan etkilerin rituximab alan hastaların %10'unda geliştiği gösterilmiştir (262). Böyle bir durumda için intavenöz sıvı replasmanı, vasopressörler, bronkodilatörler, difenhidramine ve asetaminofen kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (262).

JD Hidalgo ve arkadaşlarının yaptığı NHL tanısıyla OHKHN yapılan ve nakil sonrası supraventriküler taşiaritmileri inceledikleri çalışmada taşiaritmi gelişen hastaların %60'ında nakil öncesi rituximab kullanımı olduğu saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p=0,02$ ). Bu konuyla ilgili yapılan yeterince çalışma olmamakla birlikte bizim çalışmamızda nakil öncesi rituximab kullanımıyla nakil sonrası kardiyak olay gelişimi arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aslında literatürde rituximab sonrası gelişen etkiler rituximab infüzyonunu sonrası erken dönemde olduğuna dikkati çekmektedir. Uzun dönem sonrasında kardiyak bir etkiden bahsedilen çalışmaya pek rastlanmamaktadır.

Kemoteropatik ajanlardan antrasiklinlerin ve keşfedilmesinden beri yüksek doz siklofosfamidin uygulamaya girmesiyle birlikte bunların kardiyotoksik etkilerinden bahseden yüzlerce çalışma mevcuttur (263). Bu sebepten ötürü bu tür ajanları içeren kemoterapi rejimlerini alacak hastaların kemoterapi başlangıcı öncesi kardiyak açıdan değerlendirilmesi önem kazanmıştır ve kemoterapi öncesi kardiyak muayene günlük rutine girmiştir.

Lenfomalı hastalar açısından önem arz eden durum ise nakile ulaşına kadar çok sayıda kardiyotoksik ajanın yer aldığı kemoterapi rejimlerini almış olmalarıdır. Siklüs sayısı arttıkça maruz kalınan kemoterapi yoğunluğu da artacağından bu durumun nakil sonrası kardiyak olay gelişimi üzerine etkili olabileceğini düşünerek yaptığımız analizde siklus sayısının kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen her iki grupta benzer olduğunu saptadık. Siklofosfamid ve antrasiklinlerin kardiyak etkilerini incelediğimizde uzun dönemde kalp kası hasarına sebep olarak konjestif kalp yetmezliğine sebep oldukları gözlenmektedir (264). Bizim çalışmamızda iki grup arasında fark çıkmamasının sebebi olarak nakil sonrası erken dönem etkileri incelemiş olmamızın etkisi olabilir. Uzun dönem takipleri yapıldığında fark saptandığını gösteren yayınlar mevcuttur (263,264).

Malignite hastalarında radyoterapi tedavi sürecinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan radyoterapinin perikardit ve miyokardiyal fibrozise neden olduğu ve geç dönemde koroner arter hastalığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (265, 266). Bizim çalışmamızda ise radyoterapi ile erken dönem kardiyak yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulmadık. Literatürde bahsi geçen kardiyak etkilerin geç dönemde meydana gelmesinden ötürü bizim çalışmamızda ilişki saptanmamış olabilir.

Nakil öncesi performansı düşük olan hastaların nakil sonrası daha fazla kardiyak olay gelişebileceği tahmin edilebilir. Bizim çalışmamızda karnofsky performans skalası 80 olan 1 hasta ve diğerleri ise 90 ve 100 olan hastalardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise bu gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Kardiyotoksik kemoterapi ajanlarının kullanıldığı ve ya HKHN yapılan bir çok çalışmada işlem öncesi düşük SVEF olan hastalarda işlem sonrası kardiyak olayların sıkça görüldüğü saptanmıştır (267-272). Bu sebeple nakil öncesi hastaların kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmek için rutin olarak kardiyoloji konsültasyonu ve noninvaziv olması ve sıklıkla ulaşılabilir maliyet etkin bir yöntem olması dolayısıyla EKO ile değerlendirilmesi önerilmektedir (270). Bunun için yapılan EKO'da çeşitli parametreler kullanılmakla birlikte

sıklıkla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hesaplanmaktadır. Biz de ünitemizde OHKHN için SVEF>50 olan hastaları tercih etmekteyiz. Çalışmamızdaki hastaları bu açıdan değerlendirdiğimizde nakil öncesi ejeksiyon fraksiyonunun kardiyotoksisite gelişen gruptaki median SVEF değeri 60 olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki 65 idi ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı.

Nakile hazırlık rejimi olarak BEAM ve CBV kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı lenfomalı hastaların nakil sonrası kardiyotoksisite açısından değerlendirildiği progresif bir çalışmada nakil sonrası yapılan aralıklı EKO ile değerlendirmede SVEF değerlerinde nakil öncesine göre 2 puanlık bir düşüş saptanmış (267). Dünya genelinde bu konuyla yapılan birçok progresif ve retrospektif çalışmaların sonucunu destekler nitelikte bir sonuç elde ettik. Bu sonuçlar bize nakil öncesi hastaların değerlendirmesinde kardiyak açıdan EKO ile değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır (267-269). Böylelikle nakil sonrası gelişmesi muhtemel bir kardiyak olayın risk faktörlerinden birini ortadan kaldırmış oluruz.

Nakil sonrası kardiyak olay gelişen hastaların hastanede kalış sürelerini incelediğimizde ek tedavi yöntemleri gerektirmesi bazen de yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi nedeniyle daha uzun süreli yatış gerektirdiği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda kardiyak olay gelişen grupta kontrol grubuna göre median hastanede kalış süresi 2,5 gün fazla saptandı ve istatistiksel bir farklılık oluşturmadı. Ancak kardiyotoksisite gelişen gruptaki hastalardan biri 3. günde bir diğeri ise 18. günde eks olmuştur. Dolayısıyla kardiyak olaylar belirgin olarak mortaliteyi arttırdığından hastanede kalış süresi uygun bir değerlendirme kriteri oluşturmamaktadır.

DMSO kullanımının OHKHN için gündelik pratiğe girmesi nakil tarihi sürecinde önemli bir dönüm noktasını oluşturmuştur. Ancak zaman içerisinde DMSO'ya bağlı reaksiyonların(gastrointestinal ve nörolojik) ve kardiyak olayların fark edilmesi kök hücre infüzyonu sırasında yakın kardiyak ve hemodinamik monitorizasyonun gerekliliğini gündeme getirmiştir (249, 273). Bu tür yan etkiler nadiren meydana gelmekle birlikte nadir de olsa ölümcül olabilmektedir (274,275). Bu sebeple OHKHN esnasında biz de ünitemizde

yakın kardiyak ve hemodinamik monitörizasyon uygulamaktayız. Yaptığımız bu çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptamadık. Ancak bizim de bir hastamızda infüzyon esnasında bradikardi gelişmişti. Hasta sayımızın az olmasından dolayı ve DMSO'ya bağlı etkiler nadir görüldüğünden böyle bir sonuç elde ettiğimizi düşünüyoruz.

Son olarak rutin olarak takip ettiğimiz diğer toksisiler açısından (mukozit, bulantı, kusma, diyare, FEN) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Burada dikkati çeken sonuç hastaların tümünde febril nötropeni ve çoğunluğunda mukozit gelişmiş olmasıydı.



## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Nakil sonrası gelişen kardiyak olaylar ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi oluşturmaktadır. Bu nedenle nakil planı yapılan nüks lenfomalı hastalar işlem öncesi kardiyak açıdan dikkatlice değerlendirilmelidir. Uygun hastalar belirlenerek nakil süreci başlatılmalıdır. Bu sürecin başından itibaren kardiyologlar ile hemotologlar arasında sıkı bir işbirliği oluşturulmalıdır. Sonuç olarak lenfomalı OHKHN yapılan hastalarda kardiyak yan etkilerin belirlenmesinde dikkat edilecek hususlar için öneriler şöyle sıralanabilir:

- Nakil için hasta seçimi yapılırken hasta yaşı da dahil olmak üzere öncelikle kardiyak risk faktörleri (hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi, obezite, kardiyovasküler hastalık aile öyküsü, sigara) belirlenmelidir.
- Nakil öncesi kardiyoloji konsültasyonu istenmesi ve ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. EKO ile SVEF değerlendirilmeli ve uygun olmayan hastalar nakil dışı bırakılmalıdır.
- Nakil esnasında DMSO'ya bağlı oluşabilecek kardiyak etkiler açısından yakın elektrokardiyografik ve hemodinamik monitörizasyon uygulanmalıdır.
- Nakil sonrası yakın gözlem yapılan ünitelerde takibe alınmalı ve kardiyak şikayetleri gelişmesi durumunda enerjik davranılmalı ve EKG, EKO, kardiyak marker incelemeleri yapılarak hızlıca tanı koyularak tedavi başlanması gelişebilecek mortalite ve morbiditeleri de azaltacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 2000;18: 399-404.
3. Bellantuono I. Haemopoietic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36: 607-20.
4. Cavin JA, Kaskura S, Thomas ED, Ferrebee JW. Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dimethylsulphoxide. *Blood* 1962;20:730-4.
5. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005 84:1-12.
6. Lenfoma Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2012.
7. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215-23.
8. Shan K, Lincoff AM, Young J. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
9. Alidina A, Lawrence D, Ford LA, et al. Thiotepa-associated cardiomyopathy during blood or marrow transplantation: association with female sex and cardiac risk factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:322-7.
10. Alessandrino EP, Bernasconi P, Caldera D et al. Adverse events occurring during bone marrow or peripheral blood progenitor cell infusion: analysis of 126 cases. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:533-7.
11. Sausville Edward A, Longo Dan L. Principles of Cancer Treatment. In: Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo (eds): *Harrison Principles of internal medicine*. 18th edition. New York: McGraw Hill; 2015. 695.
12. DeVita VT, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 7th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
13. Bentler E, Lichtman MA, Collier BS (eds). *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill Inc; 1995.
14. Sternberg C. Aeber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. *Z Heilkunde*, 1898.
15. Reed D. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp Rep* 1902.
16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition. Lyon: IARC press; 2008.
17. Parkin DM, Muir CS, Whelan S (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992.
18. Glaser, SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillière's clinical haematology*, 1996;9:401-16.

19. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006 a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1731-9.
20. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf V, Diehl J, Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *European Society for Medical Oncology* 2002;4:147-52.
21. Crowther D, Sutcliff SB, Bonadonna G. Hodgkin's disease in adults. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U (eds): *Oxford Textbook of Oncology*, Vol 2. New York: Oxford University Press; 1995. 1720-5.
22. Goldman L, Schafer A (eds). *Cecil Medicine*. 23th edition. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2011.
23. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-9.
24. Tinguely M, Vonlanthen R, Müller E, et al. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. *Mod Pathol* 1998;11:307-12.
25. Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area 1988-1998. *Cancer* 2003;98:300-9.
26. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation* 1996;61:71-6.
27. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-36.
28. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1321-30.
29. Srour SA, Fayad LE. Treatment of Hodgkin Lymphoma, in *Neoplastic Hematopathology*. Springer 2010;367-389.
30. Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304:135-40.
31. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, 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;77:1781-6.
32. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New England Journal of Medicine* 1995;332:413-9.
33. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:1466-74.
34. Swerdlow S, Campo E, Harris NL. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, 2008.
35. Greer JP, Arber DA, Glader B (eds). *Wintrobe's clinical hematology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
36. Pileri SA, Poggi S, Sabbatini E, et al. Is Hodgkin's disease a unique entity? *Leuk Lymphoma* 1995;15:3-6



- 37.** Kumar V, Fausto N. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus. Kumar, Arbas, Fausto (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders press; 2005. 686–90.
- 38.** Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, et al. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999;341:1520-9.
- 39.** Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal center B cells. *N Engl J Med* 1997;337:453-8.
- 40.** Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-76.
- 41.** Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation course and prognostic factors in lymphocytopredominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999;17:776-83.
- 42.** Regula DP Jr, Hoppe RT, Weiss LM. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988;318:214-9.
- 43.** Mason DY, Banks PM, Chan J, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*, 1994;18:526-30.
- 44.** Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000;96:1889-99.
- 45.** Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease. *Haematologica* 2006;91:32-9.
- 46.** Guerhazi A, Brice P, Kerviler E, et al. Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease. *Radiographics* 2001;21:161-79.
- 47.** De Jong P, Quarles van Ufford H, Baarslag H. Nuclear Medicine and Molecular Imaging CT and 18F-FDG PET for Noninvasive Detection of Splenic Involvement in Patients with Malignant Lymphoma. *American Journal of Roentgenology* 2009;192:745.
- 48.** Hare SS, Souza CA, Bain G, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2012;85:848-64.
- 49.** Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
- 50.** Lewis E, Caskey C, Fishman E. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR. American journal of roentgenology*, 1991;156:711-4.
- 51.** Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004;45:85-92.

- 52.** Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002;81:20-5.
- 53.** Hodgkin Lenfoma Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2012.
- 54.** Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease: clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 1997;151:1123-30.
- 55.** Hall PA, D'Ardenne AJ. Value of CD15 immunostaining in diagnosing Hodgkin's disease: a review of published literature. *J Clin Pathol* 1991;40:1298-304.
- 56.** Bayerl MG, Bentley G, Bellan C et al. Lacunar and reed-sternberg-like cells in follicular lymphomas are clonally related to the centrocytic and centroblastic cells as demonstrated by laser capture microdissection. *Am J Clin Pathol* 2004;122:858-64.
- 57.** Diehl V, Pfreundschuh M, Hasenclever D, et al. Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's disease. Report of the German Hodgkin Study Group Blut 1988;56:273-81.
- 58.** Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.
- 59.** De Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, et al. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:29-37.
- 60.** Biti G, Cimino G, Cartoni C, et al. Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. *J Clin Oncol* 1992;10:378-82.
- 61.** Jones E, Mauch P. Limited radiation therapy for selected patients with stages IA and IIA Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:162-71.
- 62.** Specht L, Horwich A, Ashley S. Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:805-11.
- 63.** Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997;33:848-53.
- 64.** Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-502.
- 65.** Goldstone AH. The case for and against high-dose therapy with stem cell rescue for early poor prognosis Hodgkin's disease in first remission *Ann Oncol* 1998;9:83-5.
- 66.** Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3128-35.

- 67.** Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
- 68.** Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Very brief (8 week) chemotherapy and low dose (30 Gy) radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease preliminary results of the Stanford-Kaiser G4 study of Stanford V + RT. *Blood* 1999;94:1717-23.
- 69.** Engert A, Pluetschow A, Hans T, et al. Combined Modality Treatment of Two or Four Cycles of ABVD Followed by Involved Field Radiotherapy in the Treatment of Patients with Early Stage Hodgkin's Lymphoma: Update Interim Analysis of the Randomised HD10 Study of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2005;106:2673-80.
- 70.** Zittoun R, Audebert A, Hoerni B, et al. Extended versus involved fields 127 irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985;3:207-14.
- 71.** Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-41.
- 72.** Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-8.
- 73.** Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. Recent interim analysis of the HD11 trial of the GHSG. Intensification of chemotherapy and reduction of radiation dose in early unfavorable stage Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2005;106:816-23.
- 74.** Noordijk E, Thomas J, Fermé C, van't Veer MB. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: The H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6505-16.
- 75.** Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating noncross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: a report of 8-year results. *Annals of internal medicine* 1986;104:739-46.
- 76.** Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, et al. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2005;23:9198-207.
- 77.** Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2003. 21:2320-5.
- 78.** Proctor S, Mackie M, Dawson A, et al. A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. *A Scotland and*

Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III) *European journal of cancer* 2002;38:795-806.

**79.** Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:818-29.

**80.** Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348:2396-406.

**81.** Horning S. Hodgkin's disease. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye S (eds). *Textbook of Medical Oncology*. 2nd edition. London: Martin Dunitz Publishers; 2000. 461-74.

**82.** Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publisher; 2001. 2339-86.

**83.** Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:4208-17.

**84.** Puig N, Melania Pintilie, Tara Seshadri, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar posttransplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010 95:1496-502.

**85.** Josting A, Kátay I, Rueffer U, et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM). *Annals of oncology* 1998;9:289-95.

**86.** Reece D, Joseph M, John J, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide+/-cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994;83:1193-9.

**87.** Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial *Lancet* 1993;341:1051-4

**88.** Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:572-8.

**89.** Peniket A, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone marrow transplantation* 2003;31:667-78.

**90.** Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:584-8.

**91.** Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V, et al. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica* 2000 85:926-9.

- 92.** Blum KA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. A phase II study of bortezomib in relapsed Hodgkin lymphoma: preliminary results of CALGB 50206. *J Clin Oncol* 2006;24:7576-83
- 93.** Kuruville J, Song K, Mollee P, et al. A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2006;11:25-9.
- 94.** Younes A, Romaguera J, Hagemester F, et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2003;98:310-4.
- 95.** Yang QM, Hong JY, Ko YH et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia. *OncoTargets and Therapy* 2014;7:1717-22.
- 96.** Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:507-19.
- 97.** Kenneth F. Lymphomas. In: Beutler E, Lict man M, Kipps T, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2001. 1237-63.
- 98.** Bociek RG. Non-Hodgkin's lymphomas. Handin RI, Stossel TP (eds). *Principles and Practice of Hematology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins publisher;2003. 861-87.
- 99.** Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2005. National Cancer Institute Bethesda 2008.
- 100.** Ferlay J, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Globocan 2000.
- 101.** Freedman AS. Non-Hodgkin lymphomas. In: Bast RC, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). *Cancer Medicine*. 5th edition. Canada: BC Decker inc Publisher; 2000. 2034-58.
- 102.** Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. *J Nucl Med* 2001;42:609-10
- 103.** Küçüksu MN, Ruacan ŞA. Klinik onkoloji. *Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu* 1978.
- 104.** List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virüs. *J Clin Oncol* 1987;5:1673-89.
- 105.** Jones JF, Shurin S, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virüs infections. *N Engl J Med* 1988;318:733-41.
- 106.** Yamaç K. Hodgkin dışı lenfoma. In: İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal (eds). *İç hastalıkları Güneş Kitapevi Ankara* 2003;1913-28
- 107.** Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood* 1995;86:3619-39.
- 108.** Carbone A, Gloghini A. AIDS related lymphomas: From pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005;130:662-70.
- 109.** Chan KCJ. The New World Health Organization Classification of Lymphomas. *Hematol Oncol* 2001;19:129-50.
- 110.** Longo, Fauci, Kasper (eds): *Harrison Principles of internal medicine*. 18th edition. McGraw Hill, New York; 2015.

- 111.** Fliedner TM, Flad HD, Bruch C, et al. Treatment of aplastic anemia by blood stem cell transfusion: a canine model. *Haematologica* 1976;61:141-56.
- 112.** Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962;19:702-14.
- 113.** Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* 2012;380:848-57.
- 114.** Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer research* 1971;31:1860-1.
- 115.** Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005;55:368-76.
- 116.** Arslan N. Onkolojik PET çalışmaları. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, Ilgan S, Arslan N, Karaçalıoğlu AO (eds). *Pozitron Emisyon Tomografisi El Kitabı*. 1st edition. Ankara: GATA Basımevi; 2005. 13-9.
- 117.** Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- 118.** Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6:1838-44.
- 119.** Ciffier B. What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? *Annals of Oncology* 1994;5:873-5.
- 120.** Gürel N, Doğusoy G, Ferhanoğlu B, et al. Immunophenotyping and DNA Flow cytometric analysis of Non Hodgkin's Lymphoma. 13th Meeting of The International Society of Hematology, Istanbul. 1995;905.
- 121.** Ferhanoğlu B. Yüksek Dereceli Hodgkin Dışı Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı. Kronik Lenfositik Lösemide Güncel Tedavi Yaklaşımı. In: I. Uludağ Hematoloji Günleri Hematolojik Onkoloji Sempozyumu Özet Kitabı. Bursa. 2006;8-34.
- 122.** Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- 123.** Brandt L, Nygren P. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica* 2001;40:213-23.
- 124.** Miller T, Leblanc M, Spier C, et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001;98:724-9.
- 125.** Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1002-6.
- 126.** Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:4284-9.
- 127.** Smeland, S, Blystad AK, Kvaloy SO, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Annals of oncology* 2004;15:1072-8.

- 128.** Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:925-34.
- 129.** Divine M, Divine M, Casassus P, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Annals of oncology* 2005;16:1928-35.
- 130.** Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995;85:664-674.
- 131.** Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-61.
- 132.** Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-65.
- 133.** Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC, et al. Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Am J Hematol* 2000;64:190-6.
- 134.** Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:317-24.
- 135.** Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-94.
- 136.** Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-92.
- 137.** Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle cell lymphomas: first interim results of a randomized phase III study of the StI. *Blood* 2007;385.
- 138.** Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-84.
- 139.** Kenkre VP, Walter LL, Jens CE, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy for mantle cell lymphoma: long-term follow-up of a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Leukemia & Lymphoma* 2011;52:1675-80.
- 140.** Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-

free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002;16:587-93.

**141.** Van't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *British journal of haematology* 2009;144:524-30.

**142.** Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:4867-74.

**143.** Zaja F, Luca SD, Vitolo U, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers. *Haematologica* 2012;97:416-22.

**144.** Wang L, Fayad L, Hagemester FB, et al. A Phase I/II Study of Lenalidomide in Combination with Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009.

**145.** Morrison V, Johnson JL, Jung S et al. A phase II trial of bortezomib plus lenalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) (CALGB 50501): Results of a planned interim analysis *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2010.

**146.** Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93:3913-21.

**147.** Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M, et al. Anaplastic large-cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. *J Clin Oncol* 1996;14:955-62.

**148.** Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-504.

**149.** Jagasia M, Morgan D, Goodman S, et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2261-7.

**150.** Forero Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;146:171-9.

**151.** Georgakis GV, Younes A. Heat-shock protein 90 inhibitors in cancer therapy: 17AAG and beyond. *Future Oncol* 2005;1:273-81.

**152.** Piva R, Chiarle R, Manazza AD, et al. Ablation of oncogenic ALK is a viable therapeutic approach for anaplastic large cell lymphomas. *Blood* 2006;107:689-97.

**153.** Reubinoff BE, Pera AF, Fong CY, et al. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 2000;18:399-404.

**154.** Özmen S. Kök Hücreler. *Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Dergisi* 2006;14:187-96.

**155.** Jacobson LO, Marks EK. The role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;70:740-2.



- 156.** Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
- 157.** Ertem M. Kordon Kanı Bankacılığı Güncel Pediatri Dergisi 2005;3:43-45.
- 158.** Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1987;4:7-25.
- 159.** Becker A, McCulloch E, Till J. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963;197:452-4.
- 160.** Bellantuono I. Haemopoietic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:607-20.
- 161.** Kuby J. Immunology. In: Freedman WH (ed). *Cells and Organs of the immune system* (3rd edition). New York; 1997. 47-83.
- 162.** Çarin MN (ed). *Tıbbi Biyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002.
- 163.** Frei E. Hematopoietic System. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Ted S, Holland JF (eds). *Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton: BC Decker; 2003. 1546-63.
- 164.** Kessinger A, Armitage JO. Harvesting marrow for autologous bone marrow transplantation from patients with malignancies. *Bone marrow transplant* 1987;2:15-8.
- 165.** Korbling M, Burke P, Braine H, et al. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1981;9:684-90.
- 166.** Goldman JM, Catovsky D, Goolden AW, et al. Buffy coat autografts for patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation. *Blut* 1981;42:149-55.
- 167.** Karakuş S. Kateterle kan ürünü dışındaki tedavi uygulamaları Türk Hematoloji Derneği-Hematoloji Pratiğinde Uygulamalı Kateterizasyon Kursu 2006.
- 168.** Wall D. Umbilical Cord Blood Transplantation. In: Mehta P (ed), *Pediatric Stem Cell Transplantation*. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2004. 337-58.
- 169.** Broxmeyer HE, Smith FO. Cord blood hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Textbook of Thomas 'hematopoietic cell transplantation*. 3th edition. Massachusetts: Blackwell Publish; 2004. 550-64.
- 170.** Broxmeyer HE, Srour EF, Hangoc G, et al. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *PNAS* 2003;100:645-50.
- 171.** Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *NEJM* 1989;321:1174-8.
- 172.** Kogler G, Nurnberger W, Fischer J, et al. Simultaneous cord blood transplantation of ex vivo expanded together with non-expanded cells for high risk leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:397-403.
- 173.** Gotherstrom C, Ringdén O, Tammik C, et al. Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:239-45.
- 174.** O'Donoghue, K, Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:853-75.

- 175.** Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. Hematopoietic stem cell transplantation for primary amyloidosis in adult. In: J Apperley, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds). The EBMT Handbook. 5th edition. France 2008. 424-33.
- 176.** Gurman G, Kahveci G, Akan H, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:485-6.
- 177.** Lanier LL, Corrilis B, Philips JH. Arousal and inhibition of human NK cells *Immunology Review* 1997;155:145-54.
- 178.** Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The Distribution of Colony-Forming Cells among Spleen Colonies. *J Cell Physiol* 1963;62:327-36.
- 179.** Johan Aschan. Allogenic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future Outlook. *Br Med Bull* 2006;77:23-36.
- 180.** Smith LH, Popp RA, Armand W. Transplantation of leukemoid leukocytes in irradiated mice. *Exp Biol Med* 1960;103:232-4.
- 181.** To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al. Comparison of hematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:277-84.
- 182.** Juttner CA, To LB, Ho JQ, et al. Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc* 1988;20:40-2.
- 183.** Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol* 1986;14:192-6.
- 184.** Richman, CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976;47:1031-9.
- 185.** Barr RD, Whang-Peng J, Perry S. Hemopoietic stem cells in human peripheral blood. *Science* 1975;190:284-5.
- 186.** Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Smith DM, Weisenburger DD. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 1988;71:723-7.
- 187.** Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962;19:702-14.
- 188.** Fliedner TM, Flad HD, Bruch C, et al. Treatment of aplastic anemia by blood stem cell transfusion: a canine model. *Haematologica* 1976;61:141-56.
- 189.** Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, et al. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978;52:85-95.
- 190.** Storb R, Graham TC, Epstein RB, Sale GE, Thomas ED. Demonstration of hemopoietic stem cells in the peripheral blood of baboons by cross circulation. *Blood* 1977;50:537-42.
- 191.** Sarpel SC, Zander AR, Harvath L, Epstein RB. The collection, preservation and function of peripheral blood hematopoietic cells in dogs. *Exp Hematol* 1979;7:113-20.

- 192.** Kessinger A, Armitage JO. Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:15-8.
- 193.** Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339:640-4.
- 194.** Shpall EJ, Wheeler CA, Turner SA, et al. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and filgrastim in high-risk breast cancer patients. *Blood* 1999;93:2491-501.
- 195.** Siena S, Bregni M, Brando B, et al. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989;74:1905-14.
- 196.** Haurani FI. Thirty-one-year survival following chemotherapy and autologous bone marrow in malignant lymphoma. *Am J Hematol* 1997;55:35-8.
- 197.** Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:439-49.
- 198.** Dicke KA, Zander AR, Spitzer G, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with adult acute leukemia in relapse *Transplantation* 1978;26:169-73.
- 199.** Jagannath S, Dicke KA, Armitage JO, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1986;104:163-8.
- 200.** Appelbaum FR, Sullivan KM, Buckner CD, et al. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1987;5:1340-7.
- 201.** Bensinger WI. Preparative regimens. In: Thomas ED, Forman SJ (eds). *Hematopoietic Cell Transplantation*. 2nd edition. Boston: Blackwell Science Publisher; 1999. 123-34.
- 202.** Blume KG, Forman SJ. High-dose etoposide (VP-16) containing preparatory regimens in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Semin Oncol* 1992;19:63-6.
- 203.** Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996;95:349-53.
- 204.** Sieniawski M, Franklin J, Nogova L. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2000-5.
- 205.** Kurnick NB, Montano A, Gerdes JC, Feder BH. Preliminary observations of the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. *Ann Intern Med* 1958;49:973-86.
- 206.** Carver JR, Shapiro CL, Jacobs L, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer

survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.

**207.** Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.

**208.** Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008;13:1224-1234.

**209.** Mann DL, Krone RJ. Cardiac Disease in Cancer Patients: An Overview. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010;80-87.

**210.** Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-Oncology/OncoCardiology Clin. *Cardiol* 2010;12:733-7.

**211.** Re D, Küppers R, Diehl V. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6379-86.

**212.** Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: Clinical manifestations, staging and treatment. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J (eds). *Hematology Basic Principles and Practice*. 6th edition. Canada: Elsevier Inc; 2013. 1139-56.

**213.** Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.

**214.** Muller I, Niethammer D, Bruchelt G. Anthracycline-derived chemotherapeutics in apoptosis and free radical cytotoxicity. *J Mol Med* 1998;1:491-4.

**215.** Horenstein MS, vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab* 2000;71:436-44.

**216.** Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.

**217.** Van Dalen EC, van der Pal HJH, Bakker PJM, Caron HN, Kremer LC. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *Eur J Cancer* 2004;40:643-52.

**218.** Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758-63.

**219.** Yano S, Shimada K. Vasospastic angina after chemotherapy by with carboplatin and etoposide in a patient with lung cancer. *Jpn Circ J* 1996;60:185-8.

**220.** Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29:567-86.

**221.** Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.

**222.** Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.

**223.** Durkin WJ, Pugh RP, Solomon J, et al. Treatment of advanced lymphomas with bleomycin (NSC-125066). *Oncology* 1976;33:140-5.

- 224.** Reykdal S, Sham R, Kouides P. Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardio-pulmonary complications of cytarabine therapy. *Leuk Res* 1995;19:141-4.
- 225.** Aktürk E, Kurtoğlu E, Harputluoğlu H. Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı? İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011;18:137-42.
- 226.** Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, et al. Review of Tests for Monitoring Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53:461-70.
- 227.** Çeliker A. Meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonunun Troponin T ile erken dönemde tahmin edilmesi. 20. Ulusal Kardiyoloji Kong Sözlü Bildiri 2004.
- 228.** Mathew P, Suarez W, Kip K, et al. Is there a potential role for serum cardiac troponin I as a marker for myocardial dysfunction in pediatric patients receiving anthracycline-based therapy? A pilot study *Cancer Invest* 2001;19:352-9.
- 229.** Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al. Cardiac troponin T: elevated serum levels and loss from cardiac myocytes in doxorubicin toxicity. *Circulation* 1996;94:1-85.
- 230.** Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003;162:690-6.
- 231.** Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003;97:1991-8.
- 232.** Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicintreated longterm survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:394-401.
- 233.** Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM. Monitoring for Anthracycline Cardiotoxicity. *Pediatrics* 1994;93:433-7.
- 234.** Jurcut R, Ganame J, D'hooge J. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care. Cancer* 2008;16:437-45.
- 235.** Meinardi M, Van der Graaff WTA, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA. Detection of Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Cancer Treatment Reviews* 1999;25:237-47.
- 236.** Türk Kardiyoloji Derneği, Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz 1995.
- 237.** Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), 2009.
- 238.** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- 239.** Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051-4
- 240.** Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-26.

- 241.** Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005;23:6596-606.
- 242.** Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-85.
- 243.** Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
- 244.** Armenian SH, Sun CL, Francisco L, et al. Late congestive heart failure (CHF) following hematopoietic cell transplantation (HCT). 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2008.
- 245.** Armenian SH, Sun CL, Francisco L, et al. Late congestive heart failure following hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:5537-43
- 246.** Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study of the Late Effect Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2008;93:1203-10.
- 247.** Murdych T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota 1977-1997. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28:283-7.
- 248.** Hidalgo JD, Krone R, Rich MW, et al. Supraventricular tachyarrhythmias after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34:615-9.
- 249.** Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;142:11-26.
- 250.** Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 1998;352:1087-92.
- 251.** Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-8.
- 252.** Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-42.
- 253.** Weisser M, Schleuning M, Ledderose G, et al. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1083-8.
- 254.** Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005;19:2304-12.
- 255.** Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-43.
- 256.** Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988;6:1321-7.

- 257.** Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
- 258.** Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
- 259.** Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159-65.
- 260.** Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:4246-54.
- 261.** Rituxan (rituximab) IDEC Pharmaceuticals Corp South San Francisco Calif Genentech Inc 2001.
- 262.** Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:1631-41
- 263.** Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215-23.
- 264.** Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fosser V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:323-34.
- 265.** Chan KW, Taylor GP, Shepherd JD, Shepherd WE. Coronary artery disease following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:327-30.
- 266.** Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplantation* 1990;5:91-98.
- 267.** Sarzhevskiy V, Kolesnikova D, Melnichenko V, Vakhromeeva M. Cardiotoxicity of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation in patients with malignant lymphomas. What is worse - BEAM or CBV? *ESMO Annals of Oncology* 2014;25.
- 268.** Zver S, Zadnik V, Cernelc P, et al. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide and melphalan in patients with multiple myeloma treated with tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2008;88:227-36.
- 269.** Roziakova L, Bojtárova E, Mistrik M, et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2012;31:13-9.
- 270.** Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
- 271.** Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008;16:437-45.
- 272.** Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008;26:1201-3.



- 273.** Windrum P, Morris TC, Drake MB, Niederwieser D, Ruutu T. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:601-3.
- 274.** Zenhausern R, Tobler A, Leoncini L, Hess OM, Ferrari, P. Fatal cardiac arrhythmia after infusion of dimethyl sulfoxidecryopreserved hematopoietic stem cells in a patient with severe primary cardiac amyloidosis and end-stage renal failure. *Annals of Hematology* 2000;79:523-6.
- 275.** Chen-Plotkin AS, Vossel KA, Samuels MA, Chen MH. Encephalopathy, stroke, and myocardial infarction with DMSO use in stem cell transplantation. *Neurology* 2007;68:859-61.





## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doc. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemdeki büyük emeklerini unutmayacağım ailemin tüm bireyelerine,

Varlığından sonsuz mutluluk ve huzur duyduğum, hayatımın anlamı ve yaşama sevincim olan eşim Kübra ÇELİKÇİ ve kızım Ezgi Deniz'e

Sonsuz Teşekkür Ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Balıkesir’de doğdum. İlköğretimi Atatürk İlköğretim Okulu’nda okudum. Liseyi Gönen Anadolu Lisesi’nde okudum. 2006 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2009 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne yatay geçiş yaptım ve 2012 yılında mezun oldum. Eylül 2012 - Ocak 2013 arasında Manyas İlçe Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak çalıştım. Ocak 2013’te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Sedat ÇELİKÇİ  
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı