

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

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN PROGNOSTİK
ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DİDAR ŞENOCAK

ŞUBAT-2020

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

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN PROGNOSTİK
ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DİDAR ŞENOCAK

DANIŞMAN

DOÇ. DR. TUBA HACİBEKİROĞLU

ŞUBAT 2020

TEZ ONAYI

'Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda tedavi öncesi serum ürik asit düzeyinin prognostik önemi' isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 08.03.2019 tarih ve 71522473/050.01.04/91 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.



BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 08.03.2019 tarih ve 71522473/050.01.04/91 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: .../.../.....

Dr. Didar ŞENOCAK

İmza

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, tez yazım sürecinde göstermiş olduğu güler yüz ve sabrından dolayı değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu'na,

İç hastalıkları eğitimim boyunca her zaman yanımda olduğunu hissettiren tecrübeleri ve yardımlarıyla her konuda bize yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Uzmanlık sürecine ilk başladığım günden itibaren klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her ihtiyaç duyduğumuzda yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Savaş Sipahi'ye,

Asistanlık eğitiminin zorlu sürecinde her daim gülen yüzleriyle ve kibarlıklarıyla yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan ve Prof. Dr. Hakan Cinemre'ye, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Selçuk Yaylacı ve Doç. Dr. Ceyhun Varım'a

Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Ahmet Cihat Genç'e, arkadaşlıkları ve dostlukları ile benim her daim yanımda olan, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum Dr. Deniz Çekiç, Uzm. Dr. Sümeyye Çekiç, Dr. Kubilay İşsever, Dr. İlhan Yıldırım, Dr. Fevziye Türkoğlu Genç'e

Birlikte uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin değerli asistan, uzman, hemşire ve personellerine,

İyi bir hekim olarak yetişmem için benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen ve tez yazım aşamasında bana destek olan başta biricik annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Didar ŞENOCAK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar.....	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. NON-HODGKİN LENFOMA.....	12
2.1.1. Tanım	12
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	12
2.1.3. Etyoloji.....	13
2.1.4. Sınıflandırma	14
2.1.5. Klinik Özellikler	17
2.1.6. Tanı	18
2.1.7. Evreleme	18
2.1.8. Prognoz	19
2.1.9. Tedavi.....	21
2.1.10. Tedavi Yanıt Değerlendirme	22
2.2. ÜRİK ASİT.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ETİK KURUL ONAYI	31
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	31
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI.....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ	56
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
AMP	: Adenozin Monofosfat
ACS	: American Cancer Society
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C reaktif protein
CD	: Cluster of Differentiation
CR	: Complet Remission
CVP	: Siklofosfamid, Vincristin, Prednisolon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBV	: Epstein Barr Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FLIPI	: Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GMP	: Guanozin Monofosfat
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HCV	: Hepatit C virüs
HL	: Hodgkin Lenfoma
IMP	: İnozin Monofosfat
IPI	: International Prognostic Index
IWF	: International Working Formulation
LDL	: Low Density Lipoprotein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
NHL	: Non-hodgkin Lenfoma
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit

NT	: Nukleotidaz
OKİT	: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu
OS	: Overall Survival
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progression Free Survival
PNP	: Purine Nukleozid Fosforilaz
PR	: Partial Remission
REAL	: Revised European American Lymphoma Classification
R-CHOP	: Ritüksimab, Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin prednizon
RNA	: Ribonükleik Asit
SD	: Stabil Diseases
SLL	: Küçük Lenfositik Lenfoma
SPSS	: Statistical Program For Social Sciences
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UK	: United Kingdom
ÜA	: Ürik Asit
WHO	: World Health Organisation
XMP	: Ksantozin Monofosfat

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Ürik asit sentezi	28
Şekil 4.1. B12, LDH, ürik asit, ferritin parametreleri için cut off değerleri	40
Şekil 4.2. B semptomu ile genel sağkalım arasındaki ilişki	42
Şekil 4.3. IPI risk skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki	42
Şekil 4.4. LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki	43
Şekil 4.5. Ferritin ile genel sağkalım arasındaki ilişki	43
Şekil 4.6. Ürik asit değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki	44
Şekil 4.7. B semptomu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki	46
Şekil 4.8. IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki	47
Şekil 4.9. LDH ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki	47
Şekil 4.10. Ferritin ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki	48
Şekil 4.11. Ürik asit değeri ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki	48

TABLolar

Tablo 2.1.	2016 WHO sınıflaması matür B hücreli neoplaziler	15
Tablo 2.2.	Revize Ann Arbor evreleme sistemi (Lugona sınıflaması).....	19
Tablo 2.3.	ECOG performans durumu sınıflaması	20
Tablo 2.4.	Agresif lenfomalar için uluslararası prognostik indeks (IPI).....	21
Tablo 2.5.	Foliküler lenfoma Uluslararası prognostik indeksi (FLIPI).....	21
Tablo 2.6.	Lugano revize yanıt kriterleri (tam remisyon)	23
Tablo 2.7.	Lugano revize yanıt kriterleri (parsiyel remisyon)	24
Tablo 2.8.	Lugano revize yanıt kriterleri (yanıtsız/stabil hastalık)	25
Tablo 2.9.	Lugano revize yanıt kriterleri (progrese hastalık)	25
Tablo 3.1.	Verilerin dağılımında çarpıklık ve basıklık indeksleri	34
Tablo 4.1.	Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, tanı ve klinik takipleri	35
Tablo 4.2.	Ürik asit düzeyi ile tedavi yanıtları ve yaşama durumları arasındaki ilişki.....	37
Tablo 4.3.	Ürik asit düzeyinin IPI ,evre ve B semptomları ile ilişkisi	38
Tablo 4.4.	Ürik asitin ki 67, LDH, CRP, trombosit ve feritin ile ilişkisi	38
Tablo 4.5.	Ferritin değeri ile yaşama durumu arasındaki ilişki	39
Tablo 4.6.	IPI skorları ile yaşama durumları arasındaki ilişki	39
Tablo 4.7.	Ürik asit, LDH, B12 ve feritin değerleri için Cut Off değerlerin belirlenmesi	40
Tablo 4.8.	Yaşam analizi sonuçları (Overall survival).....	41
Tablo 4.9.	Değişkenlerin ölüm riskleri üzerindeki etkisinin incelenmesi (Overall survival).....	44
Tablo 4.10.	Yaşam analizi sonuçları (Progression free survival)	45
Tablo 4.11.	Değişkenlerin ölüm riskleri üzerindeki etkisinin incelenmesi (Progression free survival)	49

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Non-Hodgkin lenfoma tüm yaş gruplarında sıklığı artan ve hematolojik maligniteler arasında en sık görülen kanser türüdür. Çalışmamızın amacı NHL olgularında tanı anı ürik asit düzeyinin genel sağkalım üzerine olan etkisini, diğer prognostik faktörler ile ilişkisini araştırarak ürik asitin kendisinin prognostik bir faktör olup olamayacağı sorusuna cevap aramaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2014-2019 tarihleri arasında başvuran 120 NHL tanılı hasta dahil edildi. Hastaların tanı anı ürik asit düzeylerinin evre, risk grupları, B semptomları, laboratuvar değerleri ve tedavi yanıtları ile ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilip genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 120 NHL tanılı hasta dahil edildi. Hastanın 52'si (%43,3) kadındı. Ortalama yaşları $59,13 \pm 14,24$ 'tü. Ortalama ürik asit düzeyi $6,51 \pm 2,053$ mg/dl olarak bulundu. Hastaların ürik asit düzeyleri yaşam ve tedavi yanıt durumları ile karşılaştırıldı. Ex olan hastaların ürik asit düzeyleri yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Tüm hastalar için ölüm riski oluşturabilecek cut off değeri ürik asit için $6,45$ mg/dl bulundu. Ürik asit değerleri IPI, hastalığın evresi ve tedavi cevabı ile karşılaştırıldı, anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ürik asit değeri 6 mg/dl'nin altında olanlar, $6-8$ mg/dl arasında olanlar ve 8 mg/dl'in üstünde değere sahip olan hastalar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). B semptomu, ürik asit, LDH, ferritin ve IPI skorunun ölüm riski üzerine etkileri incelendiğinde ise risk skoru yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski $8,092$ kat (%95 CI: $1,69-38,54$) daha fazlaydı, ürik asit değerlerinin ölüm riski üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p > 0,05$).

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda ürik asitin prognostik diğer faktörler ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı ve sağkalım üzerine etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Ürik asitin NHL için prognostik bir belirteç olarak kılavuzlarda yer alabilmesi için daha uzun süreli ve daha fazla hasta grubunun takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, Non-hodgkin lenfoma, Prognoz, Mortalite.

SUMMARY

INTRODUCTION AND PURPOSE: Non-Hodgkin's lymphoma is the most common type of cancer among hematologic malignancies with increasing incidence in all age groups. The aim of this study was to investigate the effect of uric acid level on overall survival in NHL cases and its relationship with other prognostic factors and to find out whether uric acid itself can be a prognostic factor.

MATERIALS AND METHODS: 120 NHL patients admitted to the Hematology Clinic of Sakarya University Medical Faculty Hospital between January 2014-2019 were included in the study. Uric acid levels of the patients at the time of diagnosis; stage, risk groups, B symptoms, laboratory values, treatment responses were evaluated retrospectively and its effect on overall survival and progression-free survival were investigated.

RESULTS: 120 NHL patients were included in the study. 52 patients (43.3%) were female. The mean age was 59.13 ± 14.24 years. The mean uric acid level was 6.51 ± 2.053 mg / dl. Uric acid levels of patients were compared with survival and treatment response status. The uric acid levels of ex patients were significantly higher than those of the survivors ($p < 0.05$). The cut-off value for uric acid which may pose a risk of death was found to be 6.45 mg/dl. Uric acid levels were compared with international prognostic index (IPI), stage of the disease and treatment response. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$). There was no significant difference between patients with uric acid values less than 6 mg / dl, between 6-8 mg/dl and patients with values above 8 mg / dl in terms of overall survival and progression-free survival ($p > 0.05$). When the effects of symptom B, uric acid, LDH, ferritin and IPI score on death risk were examined, the risk of death was found to be 8,092 times higher (95% CI: 1.69-38.54) than those with low risk scores. Uric acid values did not have a significant effect on the risk of death ($p > 0.05$).

CONCLUSION: As a result of our study, it was shown that uric acid had no significant relationship with other prognostic factors and had no effect on survival. In order for uric acid to be included in the guidelines as a prognostic marker for NHL, studies with longer duration and more patient groups are needed.

Key Words: Uric acid, Non-hodgkin lymphoma, Prognosis, Mortality.

1. GİRİŞ

Günümüzde kanser tüm dünyadaki en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Erken tanı ise kanser tedavi başarısını etkileyen en önemli faktördür. Gelişen teknoloji ile birlikte kanserin erken teşhis ve tedavisi için birçok strateji geliştirilmiştir. Kanser in erken teşhisi ve prognoz tahmininde birçok uluslararası skorlama sistemleri ve belirteçler geliştirilmiştir [1]. Fakat halan bu yöntemler yeteri kadar etkili değildir. Günümüzde bu skorların geliştirilmesi ve katkıda bulunulması için hem düşük maliyetli hemde kolay kullanılabilir birçok marker araştırılmaktadır. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenf nodları ya da extranodal dokudan köken alan B veya T hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu sonucu ortaya çıkan ve son zamanlarda tüm yaş gruplarında sıklığı artan bir kanser türüdür [2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık tanı konulan 5.kanser türü olan NHL, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise 6.sıradadır. Amerikan Kanser Cemiyeti verilerine göre 2019 yılında yaklaşık olarak 74,200 kişinin NHL tanısı alması ve 19.970 kişinin bu hastalığa bağlı ölmesi beklenmektedir. NHL özellikle genç yaş grubunda yaygın olmasına rağmen beklenen yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte 65 yaş ve üstünde görülme sıklığı artmaktadır [3].

NHL hastalarda prognozu belirleyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında yaş, tümörün boyutu, tümörün evresi, perfomans skoru, serum LDH düzeyi, kemik iliği tutulumu gibi faktörler sayılabilir [4]. Ürik asit, pürin metabolizması sonrası ortaya çıkan bir üründür. Ürik asit antioksidan ve proinflamatuvar özellikte bir maddedir. Hücre sel yıkımının olduğu durumlarda serum seviyesi artmaktadır. Tümör hücrelerinin katabolizması sonucu yıkılan pürin nükleotidleri ile birlikte serum ürik asit düzeyi yükselmektedir [5].Solid organ tümörleri ve hematolojik malignitelere serum ürik asit düzeyi yüksek saptanmaktadır [6]. Artmış ürik asit düzeyinin hem kanser insidansı hemde mortalite riskini arttırdığını ve pankreas, kolon ve özefagus

kanseri de dahil olmak üzere çeşitli solid organ tümörlerinde kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır [7,8]. Hematolojik malignitelerde ürik asit düzeyinin prognostik risk sınıflandırmasındaki rolü ise tam belirlenememiştir. Araştırmamızın amacı Ocak 2014-2019 tarihleri arasında Sakarya Üniveristesesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen Non-Hodgkin Lenfomalı olgularda tedavi öncesi ölçülen serum ürik asit düzeylerini retrospektif olarak tarayarak ürik asitin prognoz ve mortalite üzerine etkisini araştırıp, ürik asitin NHL da prognostik bir parametre olup olamayacağı sorusuna cevap aramaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON-HODGKİN LENFOMA

2.1.1. Tanım

Lenfomalar genel olarak Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma başlığı altında iki ana gruba ayrılır. Tüm dünyada görülme sıklığına bakıldığında NHL %75 oranında gözlemlenirken Hodgkin lenfoma %25 oranında gözlemlenmektedir [9]. Türkiye’de ise dünya ile benzer olarak NHL yaklaşık olarak %80, Hodgkin lenfoma %20 oranında gözlemlenir [10]. NHL’lar B ve T hücrelerinden ve nadiren de olsa doğal öldürücü hücrelerden köken alan tümörlerdir. B veya T hücrelerinin gelişimi sırasında duraksama ya da aşırı proliferasyon sonucunda oluşurlar. NHL davranışsal olarak HL’ya kıyasla daha çok extranodal yayılım gösterir ve genel olarak heterojen bir hastalık grubudur [11].

2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

NHL insidansı yaşa, bulunduğu bölgeye, infeksiyöz etkenlere maruziyetine ve ırka göre değişmektedir. ABD ve batı ülkelerinde hastalığın insidansı son 30 yılda önemli ölçüde değişmiştir [12]. ABD’de 1970 ve 1990 yılları arasında hastalığın insidansı neredeyse iki katına çıkmıştır. 2015 yılında ABD’de 72 bin yeni tanı vaka varken 2019 yılı sonunda 74,200 yeni tanı NHL vakası görülmesi beklenmektedir [13]. İnsidanstaki bu artış gelişen yeni tanı teknikleri ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)’nde ki artışa bağlanmıştır [14]. NHL insidansı yaşla birlikte artış gösterir. ABD ve batı ülkelerinde ortalama tanı yaşı 60-70 iken Asya’da 40-50 yaş aralığında daha sık tanı almaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Çocuk yaş gruplarında yüksek dereceli diffüz lenfomalar daha sıkken, erişkinlerde düşük dereceli foliküler lenfomalar daha sıktır. NHL dağılımı coğrafi bölgelere göre de değişim göstermektedir. NK-T hücreli lenfomalar Asya ülkelerinde daha sık

görülürken, foliküler ve diffüz büyük B hücreli lenfoma Batı ülkelerinde daha sıktır. Yine sosyo-ekonomik duruma göre de hastalığın sıklığı değişmektedir. Yüksek gelirli bölgelerde düşük dereceli B lenfoma daha sık gözlemlenirken, orta ve düşük gelirli bölgelerde yüksek dereceli ve agresif seyreden NK-T hücreli lenfomalar daha sık görülmektedir [15]. NHL hastaları Avrupa ve ABD'de genellikle primer nodal tutulumla başvururken Ortadoğu ülkelerinde primer ekstranodal hastalık daha sıktır. Ekstranodal hastalık insidans oranı yılda % 3,0-7,9 artarken, nodal vakalarda yılda sadece %1-7-2,5 artış görülmektedir [16]. Coğrafi farklılık göstermesi ile birlikte ekstranodal hastalık daha çok mide, tonsiller, cilt ve ince bağırsakta görülür [17]. Türkiye'de 3704 lenfoma hastasının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada en sık ekstranodal tutulumun gastrointestinal sistemde görüldüğü ve coğrafi bölge olarak mide tutulumu daha çok batı bölgelerimizde, ince bağırsak tutulumu ise Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık bildirildiği raporlanmıştır [18].

2.1.3. Etyoloji

Non Hodgkin Lenfoma etyolojisinde immün yetersizlikler, kronik inflamasyon, kromozal anomaliler, aile öyküsü, çevresel etkenler ve ilaçlar rol almaktadır [19,20]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin de özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma gelişimi için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [21]. Sjögren, romatrit artrit, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda NHL riskinin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [22,23,24].

Bu risk artışının hastalığın doğal seyri ilemi olduğu, yoksa kullanılan immünespresif ajanların etken bir rol alıp almadığı soruları açıklığa kavuşmuş değildir.

Organ transplantasyonu sonrasında immünespresif tedaviye bağlı olarak NHL riskinin arttığı gösterilmiştir [25]. Çeşitli bakteriyel veya viral enfeksiyonlarda NHL gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Helikobakter pylori gastrointestinal mukoza ile ilişkili MALT lenfomaya sebep olurken, Epstein Barr virüsü hem Burkitt lenfoma hemde nazal NK/T hücreli lenfoma ile ilişkili bulunmuştur. Hepatit C virüsüne sahip hastalarda marjinal zon lenfoma ve DBBHL riski daha fazladır [26]. Yine benzer şekilde Coxiella burnetii'nin DBBHL ve foliküler lenfoma etyolojisinde rol aldığı

bilinmektedir [27,28]. AIDS'li hastalarda normal popülasyona göre malignite riskinin arttığı, NHL riskinin ise yaklaşık altı kat arttığı gösterilmiştir [29].

2.1.4. Sınıflandırma

Non-Hodgkin Lenfomalar morfolojik, genetik ve immünolojik özellikleri kullanılarak birçok farklı adlandırılmalarla sınıflandırılmışlardır. İlk sınıflama 1966 yılında Rappaport tarafından yapılmıştır. Sonrasında Lukes-Collins ve Kiel sınıflamaları kullanılmıştır [30]. 1982 yılında uluslararası çalışma grubu tarafından Working Formulation (Uluslararası sınıflandırma) adı verilen bir sınıflandırma oluşturulmuştur. International Working Formulation (IWF) sınıflandırması; hastalığın prognozu, hastanın kliniği ve uygulanacak tedavi kararı verilirken günlük pratikte kolay uygulanabilir bir sınıflandırma olması nedeniyle önemlidir [31]. 1994 yılı ile birlikte REAL sınıflandırması kullanılmaya başlanmıştır. REAL sınıflaması; immünolojik, genetik, sitolojik ve klinik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Morfolojik özellikler belirtilmemiştir. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) REAL sınıflandırılması üzerinde değişiklikler yaparak yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır. Bu sınıflandırma üzerinde önce 2008 son olarakta 2016 yıllarında bazı değişiklikler yapılmıştır [32,33,34].

WHO Sınıflandırması;

Tablo 2.1. 2016 WHO sınıflaması matür B hücreli neoplaziler [34]

<ul style="list-style-type: none">• T hücreli prolenfositik lösemi• Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma• Monoklonal B hücreli lenfositoz• B hücreli prolenfositik lösemi• Splenik marjinal zone lenfoma• Hairy cell lösemi (Saçlı hücreli lösemi)• Splenik B hücreli lenfoma/ lösemi, sınıflandırılmayan tip Splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması Hairy cell lösemi varyant• Lenfoplazmositik lenfoma Waldenström makroglobulinemisi• Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgM* μ ağır zincir hastalığı, γ ağır zincir hastalığı, α ağır zincir hastalığı• Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgG/A• Plasma hücreli myelom• Soliter kemik plazmositomu• Extraosseöz plazmositom• Monoklonal immunoglobulin depo hastalıkları• Nodal marginal zon lenfoma• Pediatrik nodal marginal zon lenfoma• Follicular lenfoma In situ foliküler neoplazma• Duodenal-tip foliküler lenfoma• Pediatrik-tip foliküler lenfoma• IRF4 rearanjmanı gösteren büyük B hücreli lenfoma• Primer kütanöz folikül merkez hücreli lenfoma<ul style="list-style-type: none">▪ Mantle hücreli lenfoma• In situ mantle hücreli neoplazma	<ul style="list-style-type: none">• T hücreli geniş granüler lenfositik lösemi• Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), NOS Germinal merkez B-hücreli tip Active B hücreli tip• T-hücrelerinden/histiositten zengin büyük B-cell lymphoma• Primer santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması• Primer kütanöz DLBCL, bacak tipi• EBV+ DLBCL, NOS*• EBV+ mukokütanöz ülser*• Kronik inflamasyon ile ilişkili DLBCL• Lenfomatoid granülo-matozis• Primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma• Intravascular büyük B-hücreli lenfoma• ALK+ büyük B-hücreli lenfoma• Plasmablastik lenfoma• Primer effüzyon lenfoması• HHV8+ DLBCL, NOS*• Burkitt lenfoma• 11q aberasyonlu Burkitt-benzeri lymphoma• MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı gösteren yüksek dereceli B-hücreli lenfoma• Yüksek dereceli B-hücreli lenfoma, NOS• DLBCL ve Klasik tip Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan tip B-hücreli lenfoma
--	--

WHO 2016 sınıflandırılmasının birçok alt grup içeren karmaşık bir sınıflandırma olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı zor olabilir. Bunun için NHL pratikte davranışlarına göre indolen (yavaş seyirli) ve agresif /çok agresif seyirli olmak üzere iki gruba ayrılarak takip edilmektedir [32].

İndolent (yavaş seyirli) NHL;

- 1-Foliküler lenfoma
- 2-Lenfoplasmasitik lenfoma
- 3-Marjinal zon lenfoma
- 4-Splenik marjinal zon lenfoma
- 5-Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

Agresif / çok agresif seyirli NHL;

- 1-Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- 2-Mediastinel büyük B hücreli lenfoma
- 3-Anaplastik lenfoma
- 4-Ektranodal NK/T hücreli lenfoma
- 5-Anjiyomünoblastik T hücreli lenfoma
- 6-Periferik T hücreli lenfoma
- 7-Enteropatik tip T hücreli lenfoma
- 8-Burkitt lenfoma
- 9-Lenfoblastik lenfoma
- 10-Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- 11-Mantle lenfoma
- 12-Polimorfik postransplantasyon lenfoproliferatif hastalık
- 13-Primer efüzyon lenfoması
- 14-Plasmablastik lenfoma
- 15-Foliküler büyük hücreli lenfoma

İndolent lenfomalar ileri yaşta daha sık görülürken, agresif lenfomalar ise her yaş grubunda görülebilir. İndolent lenfomaların çoğalma hızı yavaş olmakla birlikte büyük hücreli lenfomaya dönüşüm gösterme olasılıkları daha yüksektir. Agresif lenfomalar ise hızlı çoğalırlar, prognozları tedavi edilmedikleri sürece kısadır. Tüm

bunların yanında kemoterapiye yanıtları indolent lenfomalardan çok daha iyidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ise sık görülen tablodur [35].

2.1.5. Klinik Özellikler

NHL genellikle servikal, axillar veya inguinal bölgede ortaya çıkan ağrısız büyümüş lenf bezi ile kendini gösterir. Hastalar genelde ateş, kilo kaybı, terleme gibi sistemik belirtiler ile başvurabilirler. Bu belirtiler B semptomaları olarak adlandırılır. Sistemik semptomlar genellikle kötü pronozla ilişkilidir ve hastaların %25-30'unda görülür. Gastrointestinal sistem, kemik, cilt, akciğer, santral sinir sistemi en sık görülen ektranodal tutulum bölgeleridir [36].

Gastrointestinal tutulum olan hastalar karın ağrısı, kabızlık, iştahsızlık, dispepsi gibi şikayetlerle gelebilir. Aynı zamanda tutulum bölgesi ve şiddetine göre obstrüksiyon ve perforasyon gelişebilir [37]. NHL hastalarında karaciğer ve dalak tutulumu olabilir. Hepatosplenomegali genelde düşük dereceli lenfomalardada sık görülür [38]. Kemik iliği tutulumuna bağlı olarak derin sitopeniler ve buna bağlı kanama ile başvurabilirler. Kemik iliği tutulumu ileri evre hastalıkta kötü pronozla ilişkilidir [39].

NHL'ya bağlı deri tutulumu daha çok NK/T hücreli lenfomalarda beklenir. Mukozis Fungoides ve erişkin T hücreli lenfoma en sık cilt tutulumu ile karşımıza çıkan lenfomalardandır. Kırmızı renkli nodüller görülebilir. Papülden vaskülit kadar oldukça farklı cilt tutulumu ile karşılaşılabilir [40].

Santral sinir sistemi tutulumunda hastalarda baş ağrısı, nöbet, laterji, kişilik değişiklikleri, algılama bozuklukları gibi nonspesifik bulgular ile karşılaşılabilir. AIDS'li hastalarda primer beyin lenfomasına daha sık rastlanılır. Yüksek dereceli lenfomalarda MSS tutulumu riski fazladır [41].

Primer meme lenfoması, memelerin diffüz tutulumu ya da tek taraflı tutulumla karşımıza gelebilir. Primer Genitoüriner tutulum ise NHL'in yalnızca %1'i kadarını oluşturmaktadır. En sık testiküler lenfoma gelişir [42,43]. Akciğer ve kalpte tutulumu nadir organlardandır. Akciğer tutulumuna bağlı olarak öksürük, dispne, hemoptizi, göğüs ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar ile başvurabilirler [44].

2.1.6. Tanı

Non-Hodgkin lenfomada kesin tanı biyopsi ile konur. Hastalık sürecinde görüntüleme yöntemleri oldukça önemli yer tutmasına rağmen kesin tanı patolojik olarak konulmaktadır. Lenfadenopatiden ya da mevcut tutulum gösteren dokudan eksizyonel biyopsi yapılmalıdır ve sonrasında doku örneği immunohistokimyasal, sitogenetik, moleküler teknikler kullanılarak incelenmelidir [45].

2.1.7. Evreleme

Evreleme NHL tedavi ve izlemde oldukça büyük öneme sahiptir. NHL tanısı alan hastalarda ilk etapta; öykü, fizik muayene, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kemik iliği biyopsisi, hastalığın prognozunda etkili olması nedeniyle LDH düzeyi ve mümkün ise $\beta 2$ mikroglobülin düzeyi bakılmalıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET -BT), bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme araçları tümörün evreleme işleminde kullanılmaktadır. 1 santimetre (cm) çapından büyük lenf nodları tümörün tutulumu olarak kabul edilir [46]. PET-BT görüntülerinin lenfoma tutulumunu göstermede BT'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [47]. Bu yüzden günümüzde evreleme işleminin en doğru şekilde yapılması için PET-BT yaygın kullanılmaktadır. PET-BT agresif seyirli NHL da evreleme için altın standarttır. Yavaş seyirli lenfomalarda duyarlılığı daha azdır. Tanı alan hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. PET-BT kemik iliği tutulumunu göstermede yetersizdir [48].

NHL evrelemesi için Ann Arbor evreleme sisteminin Lugano modifikasyonu kullanılmaktadır. 1974'te HL için geliştirilen Ann Arbor evreleme sistemine benzemektedir. Bu evreleme sisteminde tümörün yeri, boyutu ve tutulan bölge sayısı önemlidir. Waldeyer halkası, timüs lenf bezleri, dalak nodal bölgeleri oluşturur. Bunun dışındaki bölgeler; gastrointestinal sistem, deri, merkezi sinir sistemi, akciğerler, karaciğer, böbrekler vb organlarda ektranodal bölgeleri oluşturur. Bulky hastalık kütleinin en uzun enine çapının toraks çapına bölünmesi ile çıkan oranın $>1/3$ den büyük olması ya da kütleinin 10 cm'den büyük olmasıdır. Evre I-II erken evre, evre III-IV ileri evre olarak belirlenir. B semptomlarının olması, ileri evre hastalık kötü prognostik göstergelerdir [49].

Tablo 2.2.Revize Ann Arbor evreleme sistemi (Lugona sınıflaması) [49]

Evre	Tutulum	Ekstra nodal (E) tutulum
Erken evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımı sınırlı ve bitişik ektranodal tutulum
II Kitlesele*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	

Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi ile, olmayan lenfomalar içinse bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.

Evre II kitlesele* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.

Kitlesele* (bulky) hastalık: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

2.1.8. Prognoz

Hastalığın prognozunda; hastalığın evrelemesi, histopatolojisi, yüzey belirteçleri başta olmak üzere birçok faktör önemlidir. Uygulama sırasında kolaylık olması amacı ile birçok prognostik skorlama geliştirilmiştir. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) en yaygın kullanılan indekslerden biridir. IPI'nin bazı durumlarda yetersiz kalması nedeniyle iyi ve kötü prognoz öngören çeşitli gen ekspresyon belirteçleri geliştirilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak BCL-2,BCL-6, MUM1, siklin D2, siklin D3 gibi belirteçlere günümüzde sıkça başvurulmaktadır [50].

Fakat bu yöntemlerden bazıları hala pahalı ve ulaşılması zor yöntemlerdir. Bu nedenle IPI halen en yaygın ve kullanılabilir prognostik skorlama sistemidir. IPI skorlama sisteminde; yaş, hastalığın evresi, LDH düzeyi, ektranodal tutulum, performans durumu göz önüne alınarak prognoz tahmini yapılır. Altmış yaş altı hastalar için yaşa uyarlanmış indeks kullanılmaktadır. IPI skoruna göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları tahmin edilebilir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi tedavi rejimlerinin yoğunluğunu belirlemek açısından önemlidir. Foliküler lenfomanın genellikle ileri yaş ve ileri evrede tanı alması nedeni IPI prognostik olarak risk belirlemede uygun değildir. Onun için Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması kullanılmaktadır. FLIPI'de performans durumu yerine hemoglobin düzeyi; ektranodal tutulum yerine nodal bölge sayısı dikkate alınır [51]. Histolojik tipin agresif olması, serum LDH düzeyinin normalden yüksek olması, beta 2 mikroglobulin düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının olması, ileri evre hastalık, tanı anındaki yaşın 60'tan büyük olması, ektranodal tutulum, hastanın performans durumunun düşük olması, Ki-67 oranının yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir [4]. Bulky lezyon (>10 cm den büyük lezyon) evreleme sisteminde olmamasına rağmen sağ kalım üzerinde olumsuz etkileri olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Yine B ve T hücreli lenfomalar karşılaştırılmış ve T hücreli NHL'nin tedaviye yanıt oranları ve sağkalım oranlarının B hücreli lenfomalara göre daha kötü olduğu bulunmuştur [52,53].

Tablo 2.3. ECOG performans durumu sınıflaması [52]

Skor	Tanım
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerini yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak- sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Tablo 2.4. Agresif lenfomalar için uluslararası prognostik indeks (IPI) [4]

Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans durumu	ECOG 2-4
Ekstranodal tutulum	≥ 2 alan
Serum LDH düzeyi	> normal

Her faktör 1 puandır; toplam skor ≤1: düşük, =2:düşük-orta, =3:yüksek-orta, ≥4:yüksek riski gösterir.

Tablo 2.5. Foliküler lenfoma Uluslararası prognostik indeksi (FLIPI) [54]

Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Evre (Ann-Arbor)	İleri evre (Evre III-IV)
Hemoglobin düzeyi	<12 g/dl
Tutulan nodal bölge sayısı	>4
Serum LDH düzeyi	> normal

*(Her faktör 1 puandır. Toplam skor ≤1: iyi, =2:orta, ≥3: kötü prognozu gösterir).

2.1.9. Tedavi

NHL'da hastalığın tedavisinde hastalığın evresi, histolojik tip, hastanın klinik durumu ve prognostik faktörler önemlidir. İndolent lenfomalarda hasta asemptomatik ve genel durumu iyi ise tedavisiz izlem önerilebilmektedir. Hasta semptomatik hale geldiğinde ise radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. Düşük dereceli lenfomalarda klorambusil, siklofosamid, vinkrisitin, prednisolon, fludarabin ve antrasiklinin grubu kemoterapötikler içeren tedaviler kullanılabilir. Lokalize, büyük kitlesi olan evre I-II düşük orta dereceli lenfomalarda radyoterapide önemli tedavi seçeneklerinden biridir [55].

İmmnoterapi son yıllarda keşfedilen ve lenfomalarda oldukça iyi yanıtlar almamızı sağlayan tedavidir. Özellikle CD20 antijenine karşı geliştirilmiş olan rituximab lenfomaların tedavisinde önemli bir mesafe kat etmemizi sağlamıştır [56].

Yüksek dereceli lenfomalarda agresif kemoterapi tercih edilir. Ritüksimab ile birlikte siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon (R-CHOP) standart tedavi olarak uygulanır. Relaps hastalık için kurtarma rejimi sonrasında remisyona sağlandıktan sonra (en az parsiyel yanıt) olog kemik iliği nakli ile birlikte yüksek doz kemoterapide hastalığın klinik ve histolojik tipine göre tedavi seçeneklerinden biridir [57].

2.1.10. Tedavi Yanıt Değerlendirme

Tanı sonrası tedavi alan hastalarda 3 yada 4 kür kemoterapi sonrası ve tedavi bitiminde yanıt değerlendirmek amaçlı yine görüntüleme işlemleri kullanılır. Ara değerlendirmede kısmi yanıt alınan hastalarda kemoterapi rejimi tamamlanmalıdır. Kısmi yanıtta daha az oranda cevap alınan hastalarda ise tedavi rejimi değiştirilebilmelidir. Tedavi sırasında progresyon saptanan hastada kurtarma tedavisine geçilir. Hastaların uygulanan tedavilere cevabını değerlendirmek için Lugano cevap kriterleri kullanılır [58].

Tablo 2.6. Lugano revize yanıt kriterleri (tam remisyon) [58]

Yanıt	PET-BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam remisyon	Tam metabolik remisyon	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND+ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör:kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıttan bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDi'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır

Tablo 2.7. Lugano revize yanıt kriterleri (parsiyel remisyon) [58]

Parsiyel	Parsiyel metabolik cevap	Parsiyel remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5 ⁺ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de \geq %50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın.
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıtı rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz

Tablo 2.8. Lugano revize yanıt kriterleri (yanıtsız/stabil hastalık) [58]

Yanıtsız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre <%50 küçülme, ilerleyici hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Organ tutulumu	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz

Tablo 2.9. Lugano revize yanıt kriterleri (progrese hastalık) [58]

İlerleyici hastalık	İlerleyici metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/lenf düğümü kitleleri	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı:
Lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulu alan.	LDİ>1,5 cm ve PPD ≥%50 artma ve LDİ veya SDİ’de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm
		Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (ör: 15 cm’lik dalak >16 cm’e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli
		Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü

Tablo 2.9. (Devam) Lugano revize yanıt kriterleri (progrese hastalık) [58]

Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme.
Yeni Lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör: infeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum

Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi, FDG, fluorodeoxyglucose; IHK, immün histokimya; LDi, lezyonun transfers çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDi ve dikey çapın çarpımı; SDi, LDi'ye en kısa dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı.

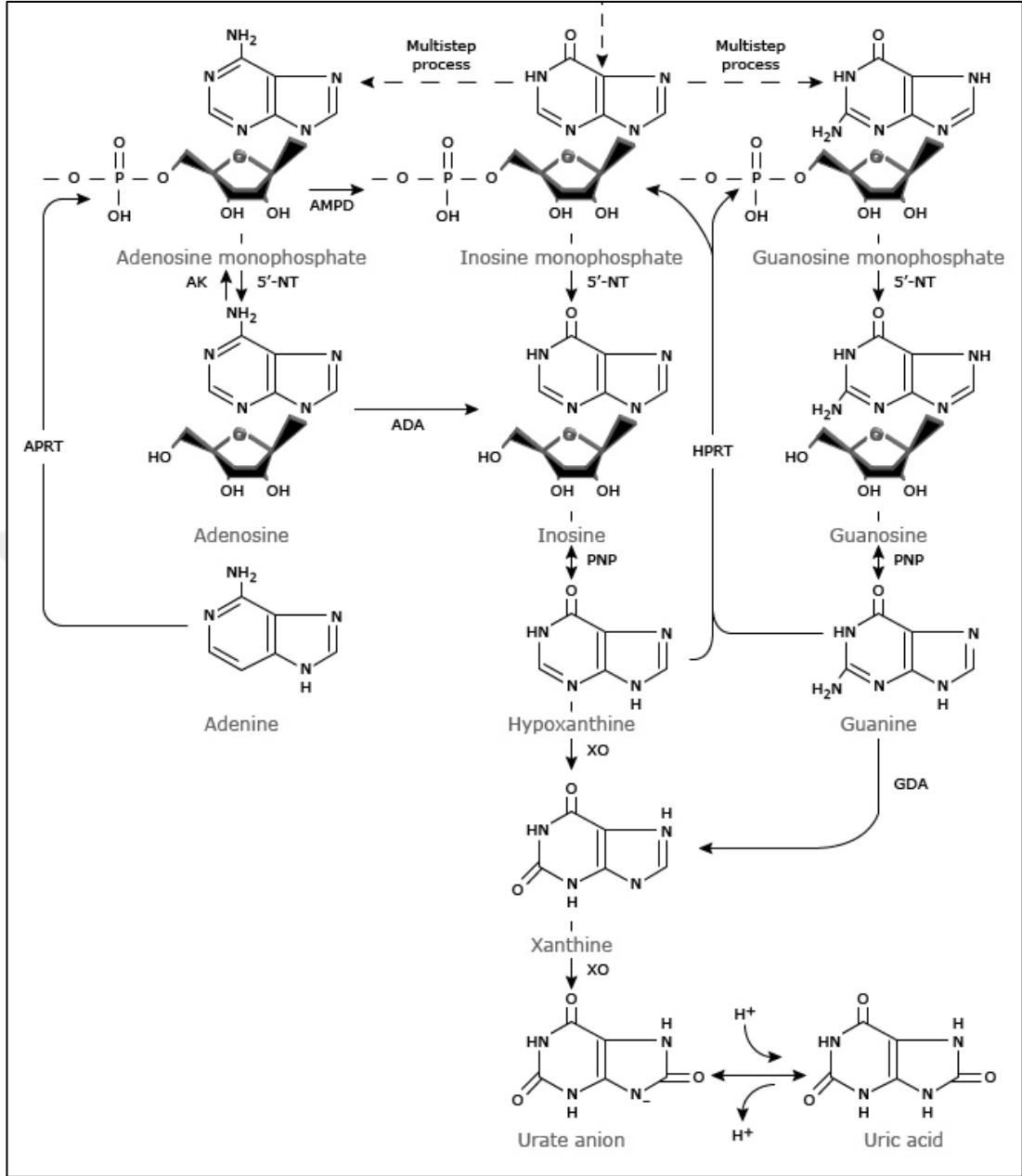
Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun ölçümünde: İki çapta ölçmek için altıya kadar en geniş ana lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir. Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar (ör: GI sistem, karaciğer, kemik iliği), FDG tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir fakat çevreleyen normal dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör: Kemoterapi veya G-CSF sonrası kemik iliği aktivasyonu).

+PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) \leq mediasten; 3, tutulum (uptake) $>$ Mediasten fakat \leq karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta $>$ karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları

2.2. ÜRİK ASİT

Pürin nükleotidleri DNA ve RNA gibi nükleik asitlerin yapıtaşdır. Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Karaciğerde bulunan ksantin oksidaz enzimi tarafından ksantin ve hipoksantin oksidasyonu ile oluşur. Ürikaz; ürik asiti daha çözülebilir form olan allantoina dönüştürür. Fakat insanlarda bu enzim eksikliği nedeniyle allantoin oluşmaz. Bu nedenle ürik asit pürin nükleotidleri son ürünüdür [59]. Vücuttaki ürik asit endojen ve ekzojen mekanizmalar tarafından ortaya çıkar. Endojen olarak, kas, böbrek, karaciğer gibi dokulardan elde edilirken; ekzojen kaynak olarak ise hayvansal gıdalardan alınmaktadır. Ürik asitin 2/3'ü böbreklerden atılmaktadır. Geri kalan kısım ise gastrointestinal system tarafından atılır. Ürik asit; proksimal tübülden kolaylaştırılmış difüzyon ile geçmektedir. Ürik asit böbrekte GLUT-9, organik anyon transport proteinleri, urat anyon transpoter 1 başta olmak üzere birçok farklı taşıma kanallarını kullanmaktadır. Tüm bu yollar sonucunda ürik asitin neredeyse %90'ı böbreklerden reabsorbe edilmektedir [60].

Ürik asit zayıf bir organik asittir pKA 5,75 ve monosodyum urat kristallari halinde bulunur. Pürin bazlarının yıkımı sonucunda ksantin oluşur, ksantine ksantin oksidaz enzimi etki etmesiyle ürik asit sentezlenir. Yumuşak dokuda urat kristallari halinde depolanır. Normal şartlar altında kandaki miktarı kadında 2,5-5,8 mg/dl arasında olup erkekte 3,5-7,0 mg/dl arasındadır. Bu değerlerin üzerinde ürik asit dokularda çökmeye başlar [61,62].



Şekil 2.1. Ürik asit sentezi [60]

5'-NT: 5-prime nukleotidaz

AK: adenosin kinaz;

AMPD: adenosin monofosfat deaminaz;

PNP: purin nukleosidfosforilaz;

APRT: adeninfosforiltransferaz; HPRT: hipoksantin-guanine fosforiltransferaz

ADA: adenosin deaminaz;

GDA: guanindeaminaz

XO: ksantin oksidaz.

Ürik asit yapısı oldukça özel bir moleküldür. Hem antioksidan hemde proinflamatuvar bir moleküldür. Normal düzeylerde büyüme faktörleri ve sitokin

salınımını arttırır. Dokuları oksidatif strese karşı korur. Antioksidan özelliğini serbest radikaller üzerinden gösterir. Endotel hasarını azaltır [63]. Lipit peroksidasyonunu engeller. Dokularda biriken demir ve bakır gibi iyonlara karşı bir şelatördür. İnsanlarda ürikaz enzim aktivitesinin olmaması nedeniyle antioksidan kapasitenin artması sonucu; ürik asitin bu antioksidan özellikleri ile kardiyovasküler hastalıklara ve kansere karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleri nedeniyle vücudumuzdaki en önemli antioksidanlardan biridir. Ürik asitin normalden yüksek olduğu durumlarda ise olumsuz yan etkileri ortaya çıkmaya başlar [64].

Ürik asit düzeyi 7 mg/dl'nin üzerine çıktığında hiperürisemi oluşur. Ürik asit kristalize olur ve dokulara çökmeye başlar. Hiperüriseminin başlıca gut hastalığı olmak üzere; hipertansiyon, vasküler hastalık, metabolik sendrom, diyabet, renal hastalık, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir [65]. Yapılan çalışmalar da ürik asitin antioksidan özelliğinin yanında, özellikle vasküler düz kaslar olmak üzere bazı dokularda oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir. Doğal halinde bulunan LDL'nin oksidasyonunu engellemesine rağmen LDL'de oksidasyon görülmeye başlaması ile birlikte prooksidan hale gelip LDL oksidasyonunu arttırmaktadır [66,67].

Diğer yandan kardiyovasküler sistem için oldukça öneme sahip olan nitrik oksit (NO); en önemli vazodilatör moleküllerden biridir. Ürik asit NO'ı glutatyona çevirerek ve üretimini azaltarak NO'in biyoyararlanımını azaltır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu ortaya çıkar ve renovasküler hasar oluşur [68].

Ürik asitin adiposit dokudaki etkisi de oldukça önemlidir. İnsülin direncini arttırır ve sonuç olarak metabolik sendrom gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır [69].

Ürik asit aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona sebep olur. Vasküler düz kas hücrelerindeki proliferasyon mitojen aktive protein kinaz yolağı (MAPKs) ile gerçekleşir. Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) üretimini stimüle eder. MCP-1'in de ateroskleroz gelişimin sürecinde önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon, ateroskleroz, NO'in vazodilatör etkilerinin azalması gibi birçok sebebe bağlı olarak

hiperüriseminin hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu, kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [70,71].

Böbrek hastalıklarında hiperürisemi ortaya çıkabildiği gibi tek başına hiperürisemi de böbrek hasarına yol açabilir. Ürik asit yüksekliği renal disfonksiyon açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperürisemi, renal vasküler direnç artışı, endotel disfonksiyonu ve oksidatif strese yol açarak böbrekte hasar meydana getirir. Ayrıca tek başına ürik asit yüksekliği böbrek taşı oluşumu için de risk faktörüdür [72].

Yüksek ürik asit düzeyi ile inme arasında da ilişki olduğu saptanmıştır. Geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada iskemik ya da hemorajik inmede hiperüriseminin artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur [73].

Hiperürisemi atılımda azalmanın yanında ürik asit üretiminde artışa bağlı olarakta gelişebilir. Solid organ tümörleri ve hematolojik malignitelerde hücre turnoverı hızlıdır. Hücre içerisindeki nükleik asit yapımı ve yıkımından dolayı, pürin metabolizması da hızlı olacaktır. Bunun sonucunda pürin metabolizması son ürünü olan ürik asitte yükselmiş olarak karşımıza çıkar. Yüksek ürik asit düzeyinin çeşitli kanserlerdeki prognostik önemi hala tam olarak açığa kavuşmamıştır. Yine aynı şekilde çeşitli solid organ ve hematolojik malignitelerde kemoterapi sonrası nükleik asit metabolizması artacaktır ve hiperürisemiye yol açacaktır [74].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

“Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavi Öncesi Serum Ürik Asit Düzeyinin Prognostik Önemi” isimli tez konusunun SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 08.03.2019 tarih ve 71522473/050.01.04/91 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun olduğu görüldü.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalına Ocak 2014-2019 tarihleri arasında NHL tanısı ile takip edilen 195 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlanma kriterleri taşıyan 75 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 120 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Hastanın patolojik olarak NHL tanısı alması,
- 18 yaşından büyük olması,

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Hastanın 18 yaşından küçük olması
- Başka bir hastanede tedaviye devam etmesi
- Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılamaması

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

NHL tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 195 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Başka bir hastanede tedaviye devam eden ve dosya bilgilerinin tamamına ulaşamayan 75 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan 120 hastanın yaş, cinsiyet, meslek durumu, komorbiditeleri, sigara içme durumu kaydedildi. Tutulum alanları nodal ve extranodal olarak sınıflandırıldı. Nodal tutulum; servikal, mediastinel, axiller, inguinal, intraabdominal tutulum ve extranodal tutulum ise akciğer, mide vb organların tutulumu olarak değerlendirildi. Kemik iliği tutulumu, bulky hastalık kayıt edildi. Hastaların performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sınıflandırılmasına göre değerlendirildi. ECOG skalası 0, 1, 2, 3, 4 olarak sınıflandırıldı. Hastalar, Ann Arbor Evreleme sistemi Lugano modifikasyonuna göre değerlendirildi. Evre I, II, III ve IV olarak sınıflandırıldı. Hastaların B semptomları; ateşin $>38^{\circ}\text{C}$ üzerinde olması, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücut ağırlığının $\geq\%10$ 'u kadar kilo kaybı olması olarak kabul edildi. Hastaların risk skorları IPI, FLİPİ skorlama sistemlerine göre gruplandırıldı. IPI skoru 0-1 düşük risk, 2 düşük-orta, 3 yüksek-orta, 4-5 yüksek IPI skoru olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki tedavi öncesi ürik asit değerleri kaydedildi. Ürik asit yanı sıra; hastaların hemogram parameterleri, CRP, laktatdehidrogenaz (LDH), ferritin, B12, folat, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ESH, kreatinin, ki-67 proliferasyon değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi başlangıcında, ara değerlendirmede ve tedavi sonrası/takipte çekilen PET-CT'leri ve tutulan bölgelerin suv-max değerlerine ulaşıldı. PET-CT'ye göre tutulumlar beyin, baş-boyun, mediasten, abdominal, aksiyel tutulum olarak gruplandırıldı. Her tutulum bölgesinin maksimum suv-max değerleri kaydedildi.

Hastaların dosyalarından şimdiye kadar almış olduğu tedaviler, otolog kök hücre transplantasyon durumu not edildi. Tedavi sonrası yanıtlar Lugano cevap kriterlerine göre tam remisyon (CR), parsiyel remisyon (PR), yanıtsız (SD), progresif hastalık, relaps, refrakter olarak adlandırıldı ve exitus ayrı olarak belirtildi. Hastaların yaşam durumları dosyalardaki bilgilerden ve telefon ile hasta yakınına ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole kadar

geçen süre olarak belirlenerek ay cinsinden hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım; hastaların ilk tanı aldıkları tarihten, CR olanların hastalıklarının tekrarladığı ilk tarihe veya son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre, PR ve yanıtız hastalığı olanların hastalıklarının ilerlediği ilk tarihe, son izlem tarihine veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Hastaların tanı anındaki ürik asit düzeylerinin ferritin, LDH, IPI skorları, hastalık evresi, tedavi yanıtları ile olan ilişkisi istatistiksel olarak araştırıldı. Ürik asitin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi değerlendirilerek prognostik bir faktör olabirliği incelendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma 120 hastaya ait veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlanmıştır. Sayısal değişkenler için merkezi eğilim ölçüleri (ortalama, standart sapma), kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir. Normal dağılıma uygun veriler için iki grup arasında fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi ile, ikiden fazla grup arasında fark olup olmadığına tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile bakılmıştır. “Tek yönlü varyans analizi” (ANOVA) sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı “çoklu karşılaştırma testi” (Bonferroni ya da Tamhane’s T2) ile kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferroni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane’s T2 testine bakılmıştır [75,76,77]. İki sayısal değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde pearson korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan veriler için ise iki grup arasında fark olup olmadığına mann whitney u testi ile bakılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki kare testi ile bakılmıştır. Ölüm riski için ürik asit, LDH, ferritin değerlerine ait bir cut off değeri elde edebilmek için roc analizinden, yaşam sürelerinin tespiti için kaplan maier analizinden ve yaşam süreleri için etkili olan değişkenlerin belirlenmesi için ise cox regresyon analizinden yararlanılmıştır [78].

Tablo 3.1. Verilerin dağılımında çarpıklık ve basıklık indeksleri [79]

		Statisti c	Std. Error	Oran	Kolmogorov- Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
					Statistic	df	Sig.	Statisti c	df	Sig.
Ürik asit	Skewness	0,438	0,222	1,973	0,082	119	0,049	0,971	119	0,012
	Kurtosis	-0,262	0,440	-0,595						
Ferritin	Skewness	2,188	0,222	9,856	0,316	119	0,000	0,559	119	0,000
	Kurtosis	3,564	0,440	8,100						

Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için dağılıma uygunluğuna bakılmış, uygun olmayan parametrelerin ise çarpıklık ve basıklık katsayılarının kendi standart hatalarına bölünmesi ile hesaplanan çarpıklık ve basıklık indekslerinin ± 2 sınırları içinde 0'a yakın olması sebebiyle normal dağılımın uygunluğu kanıt olarak değerlendirilerek parametrik testlerden yararlanılmıştır [79].

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, tanı ve klinik takipleri

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	68	56,7
Kadın	52	43,3
Yaş (ort. ±s.s.)	59,13±14,244	
Ürik asit (ort. ±s.s.)	6,51±2,053	
Tanı		
NHL-DBBHL	81	67,5
NHL-FOLİKÜLER LENFOMA	20	17,8
NHL-MANTLE CELL LENFOMA	9	7,5
NHL-MARJİNAL ZON LENFOMA	5	4,1
NHL-MALT LENFOMA	3	2,5
NHL-SLL	2	1,7
Komorbidite durumu		
Var	69	57,4
Yok	51	42,6
Komorbiditeler		
HT	30	69,8
DM	13	30,2
KAH	10	23,3
Diğer	16	37,1
Sigara kullanma		
Var	16	13,3
Yok	104	86,7
Aile anamnezi		
Var	9	7,5
Yok	111	92,5
Germinal-nongerminal		
Germinal	21	17,5
NonGerminal	16	13,3
Yok	83	69,2
Evre		
1A	6	5,0
1B	2	1,7
2A	17	14,2
2B	12	10,0
3A	11	9,2

Tablo 4.1. (Devam) Hastaların demografik verileri, muayene bulguları, tanı ve klinik takipleri

3B	15	12,5
4A	25	20,8
4B	32	26,7
Ecog perf		
0	71	59,2
1	37	30,8
2	11	9,2
3	1	0,8
Risk skoru (ipi,mipi, flipi)		
Düşük	24	20,0
Orta düşük	37	30,8
Orta yüksek	34	28,3
Yüksek	25	20,9
Otolog nakil olma durumu		
Yok	88	79,3
Var	16	14,4
Hasta reddetti	4	3,8
Uygun değil	3	2,7
Tedavi cevabı		
CR	80	60,8
PR	11	9,1
Progresyon	19	15,8
Stabil /cevapsız hastalık	3	2,5
Ex (tedavi sırasında)	7	5,8
Primer Refrakter (PR+Progresyon+Cevapsız/stabil hastalık)	33	27,4
Relaps	11	9,1
Ex (genel)	28	23,3
Ex (relaps)	5	4,5
Ex (primer refrakter)	15	12,5

Çalışmaya alınan 120 hastanın 68'i erkek (%56,7), 52'si (%43,3) kadındı. Ortalama yaş 59,13±14,24'tü (aralık:18-100 yıl). Non-hodgkin lenfoma tanısı ile takip edilen hastaların 81'i (% 67,5) diffüz büyük B hücreli lenfoma, 20'si (%17,8) foliküler lenfoma, 9'u (%7,5) mantle hücreli lenfoma, 5'i (%4,1) marjinal zon lenfoma, 3'ü (%2,5) malt lenfoma, 2'si (%1,7) küçük lenfosittik lenfoma idi. Hastaların IPI skorlamasına göre yapılan analizinde 24'ü (%20) düşük risk, 37'si (%30,8) orta düşük risk, 34'ü (%28,3) orta yüksek risk, 25'i (%20,9) yüksek risk skoruna sahipti.120 hastanın 80'inde (%60,8) tedavi sonrası tam yanıt (CR), 11'ünde (%9,1) parsiyel yanıt (PR), 19'unda (%15,8) progresyon, 3 (%2,5) hastada ise stabil cevap

mevcuttu. 7 (%5,8) hasta tedavi sırasında ex oldu. Hastaların 11'inde (%9,1) tedavi sonrası relaps gelişirken, 33 (%27,4) hasta tedaviye refrakter olarak kabul edildi. Toplamda hastaların 69'unda (%57,4) komorbid bir hastalık bulunmakta iken 51'inde (% 42,6) ek hastalık yoktu. 16'sı (%13,3) sigara kullanmakta, 9'unun (%7,5) aile anamnezi bulunmaktaydı. Hastaların 16'sında (%14,4) otolog nakil yapılırken, 4 (%3,8) hasta nakil olmayı reddetti. Tüm hastaların tanı anındaki ürik asit düzeylerine ulaşıldı. Ortalama ürik asit düzeyi $6,51 \pm 2,05$ mg/dl olarak bulundu. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de ayrıntılı bir şekilde özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Ürik asit düzeyi ile tedavi yanıtları ve yaşama durumları arasındaki ilişki

ÜRİK ASİT		N	Ort.	S.S.	t	p
Yaşama durumu	Ex	28	7,46	2,0478	2,858	0,005**
	Yaşıyor	92	6,23	1,9778		
Relaps durumu	Var	11	6,73	2,4923	0,920	0,706
	Yok	109	6,49	2,0203		
Tedavi cevabı	CR	80	6,26	2,0678	2,011	0,094
	PR	11	7,14	1,9873		
	Progresyon	19	6,91	2,1107		
	Ex(tedavi sırasında)	7	7,56	1,702		
	Stabil/cevapsız	3	6,11	1,1206		
Hastalık durumu	Primer refrakter	33	7,03	1,9733	2,133	0,032*
	(SD+PR+Progresyon)					
	CR	80	6,26	2,0633		

*:<0,05, **:<0,01: ***:<0,001

Tablo 4.2'de hastaların ürik asit ortalamaları ile yaşama, relaps durumları, tedavi cevapları karşılaştırıldı. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, relaps durumları ile ürik asit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Yaşama durumu ile ürik asit düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. ($p < 0,05$). Ex olanların ürik asit ortalaması 7,46 mg/dl iken, yaşayanların ortalaması 6,23 mg/dl idi. Buna göre ex olanların ürik asit ortalaması yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p > 0,05$). Tedavi yanıtları ile ürik asit değeri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tedavi sonrası tam yanıt (CR) cevabı alınan hastalar ile primer refrakter (PR+Progresyon+SD) hasta grubu karşılaştırıldı. Tam yanıt (CR) alınan hasta grubunun ürik asit ortalaması 6,26 mg/dl iken, refrakter hastalık grubunun ürik asit ortalaması 7,03 mg/dl idi. Tam yanıt (CR) alınan hasta grubunun

ürük asit ortalaması refrakter hastalık grubunun ürik asit ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,05$).

Tablo 4.3. Ürik asit düzeyinin IPI ,evre ve B semptomları ile ilişkisi

		N	Ort.	S.S.	F	p
IPI skoru	Düşük	24	6,038	1,8814	1,877	0,137
	Orta düşük	37	6,330	1,9943		
	Orta yüksek	34	6,456	2,1627		
	Yüksek	25	7,324	2,0362		
Evre	1	8	6,788	2,5991	0,495	0,686
	2	29	6,310	2,0035		
	3	26	6,219	1,6241		
	4	57	6,714	2,1946		
B semptomu	Var	61	6,580	2,0123	2,011	0,541
	Yok	59	6,452	2,1172		

*: $<0,05$, **: $<0,01$: ***: $<0,001$

Ürik asit değerleri ile IPI skoru, evre ve B semptomu arasındaki ilişki incelendi. One-way ANOVA testi uygulandı. Ürik asit ortalaması; düşük riske sahip olanlarda 6,03 mg/dl, orta düşük riske sahip olanlarda 6,33 mg/dl, orta yüksek riske sahip olanlarda 6,45 mg/dl, yüksek riske sahip olanlarda 7,32 mg/dl olarak bulundu. IPI skoru ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Evreleme açısından bakıldığında I. Evre olan hastaların ortalama ürik asit değerleri 6,78 mg/dl, II. evredeki hastaların ürik asit ortalaması 6,31 mg/dl mg/dl, III. evrede olan hastaların ortalaması 6,21mg/dl, IV. evre olan hastaların ise ortalaması 6,72 mg/dl idi. NHL'nın evresi ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). B semptomu ile ürik asit arasındaki ilişki incelendi. B semptomu olan hastaların ürik asit ortalaması 6,58 mg/dl iken B semptomu olmayanları ürik asit ortalaması 6,45 mg/dl idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Ürik asitin ki 67, LDH, CRP, trombosit ve ferritin ile ilişkisi

		ki 67 proliferasyon indeksi	Tanı LDH	CRP	PLT	Ferritin
Ürik asit	r	0,059	0,081	0,001	-0,066	0,036
	p	0,628	0,378	0,991	0,472	0,697
	N	70	120	120	120	120

*: $<0,05$, **: $<0,01$: ***: $<0,001$

Tablo 4.4’de ki 67 proliferasyon indeksi, LDH, CRP, platelet ve ferritin değerleri ile ortalama ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Ürik asit ortalaması ile ki 67 proliferasyon indeksi, LDH, CRP, platelet ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Ferritin değeri ile yaşama durumu arasındaki ilişki

		N	Medyan	Min-Maks	Test değeri	p
Ferritin	Ex	28	212,5	10,2-2000	-2,923	0,003**
	Yaşıyor	92	101,0	4,85-2000		

*: $<0,05$, **: $<0,01$: ***: $<0,001$

Toplamda 120 hastanın tanı anındaki ferritin değerleri incelendi. Yaşayan hastaların ferritin medyanı 212,5 μ g/L (10,2-2000), ex olan hastaların ferritin medyanı 101,0 μ g/L’di (4,85-2000). Uygulanan mann whitney u testi sonucunda, yaşama durumları arasında ferritin değeri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmadı ($p<0,05$). Buna göre, Ex olanların ferritin medyanı yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. İPI skorları ile yaşama durumları arasındaki ilişki

		Ex		Yaşıyor		Ki kare	p
		N	%	N	%		
İpi durumu	Düşük	2	7,1	22	23,9	17,934	0,000****
	Orta düşük	4	14,3	33	35,9		
	Orta yüksek	9	32,1	25	27,2		
	Yüksek	13	46,4	12	13,0		

*: $<0,05$, **: $<0,01$: ***: $<0,001$

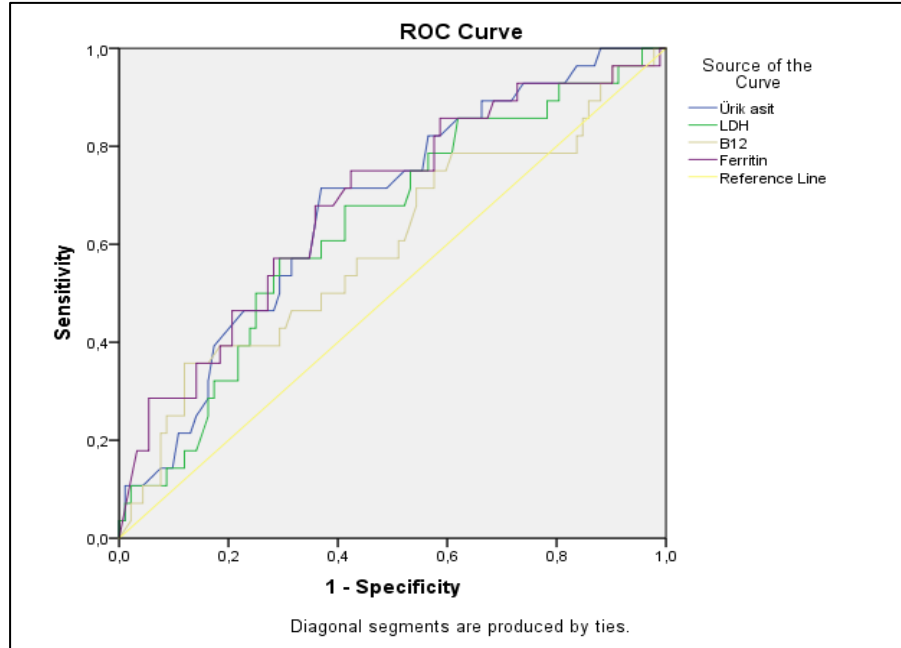
Hastaların İpi risk skorları ile yaşama durumları karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Uygulanan ki kare testi sonucunda, yaşama durumları ile İpi durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Ex olan hastalardan İpi skoru düşük olanların sayısı 2 (%7,1), orta düşük olaların sayısı 4 (%14,3), orta yüksek olanların sayısı 9 (%32,1), yüksek olanların sayısı 13 ‘tü (%46,4). Buna göre, ex olanların İpi skorunun orta yüksek ya da yüksek olma oranı yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 4.7. Ürik asit, LDH, B12 ve ferritin değerleri için Cut Off değerlerin belirlenmesi

	Cut Off Point	Sensitivity	Specificity	AUC	p	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Ürik asit	6,45	0,714	0,630	0,674	0,005**	0,565	0,783
LDH	286,5	0,679	0,587	0,638	0,027*	0,522	0,754
B12	-	-	-	0,595	0,130	0,468	0,722
Ferritin	168,5	0,679	0,641	0,683	0,003**	0,568	0,797

*:<0,05, **:<0,01: ***:<0,001

Tablo 4.7’de ürik asit, LDH, B12 ve ferritin değerleri için ölüm riski oluşturabilecek cut off değerler hesaplandı. Uygulanan roc analizi sonucunda ölüm riski oluşturabilecek cut off değerleri %95 güven aralığında ürik asit için 0,714 duyarlılık ve 0,630 seçicilik ile 6,45 mg/dl ($p<0,05$) (CI:0,56-0,78) iken LDH için 0,679 duyarlılık ve 0,587 seçicilik ile 286,5 U/L ($p<0,05$)(CI:0,52-0,75), ferritin için ise 0,679 duyarlılık ve 0,641 seçicilik ile 168,5 μ g/L idi ($p<0,05$) (CI:0,56-0,79). B12 için ölüm riski oluşturabilecek istatistiksel olarak anlamlı bir cut off değeri belirlenemedi ($p>0,05$). Ürik asit, LDH ve ferritin içerisinde en duyarlı olan ürik asit, en seçici olan ise ferritin olarak bulundu.



Şekil 4.1. B12, LDH, ürik asit, ferritin parametreleri için cut off değerleri

Tablo 4.8. Yaşam analizi sonuçları (Overall survival)

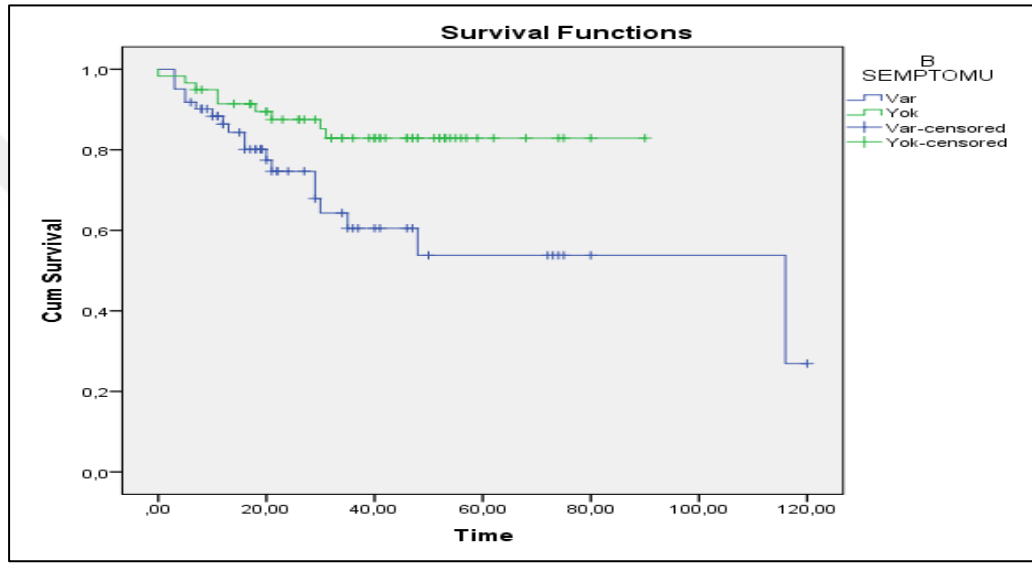
		Mean		95% Confidence Interval		p
		Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	
B semptomu	Var	73,97	8,538	57,235	90,706	0,013*
	Yok	77,37	3,862	69,797	84,936	
Risk skoru	Düşük	111,38	6,403	98,825	123,925	(1-3) 0,025*
	Orta düşük	104,67	7,161	90,632	118,703	(1-4) 0,000***
	Orta yüksek	66,07	6,674	52,992	79,155	(2-4) 0,000***
	Yüksek	37,21	7,245	23,014	51,413	(3-4) 0,029*
LDH	<286,5	99,70	5,748	88,432	110,965	0,005**
	>286,5	75,79	8,065	59,980	91,594	
Ferritin	<168,5	100,76	5,433	90,110	111,407	0,001**
	>168,5	72,38	8,382	55,955	88,811	
Ürik asit	≤6,0	64,127	3,511	57,245	71,009	-
	6,0-8,0 arası	62,157	5,153	52,058	72,256	
	>8,0	74,748	10,485	54,199	95,298	
Overall survival		89,12	4,973	79,372	98,867	

*:<0,05, **:<0,01: ***:<0,001

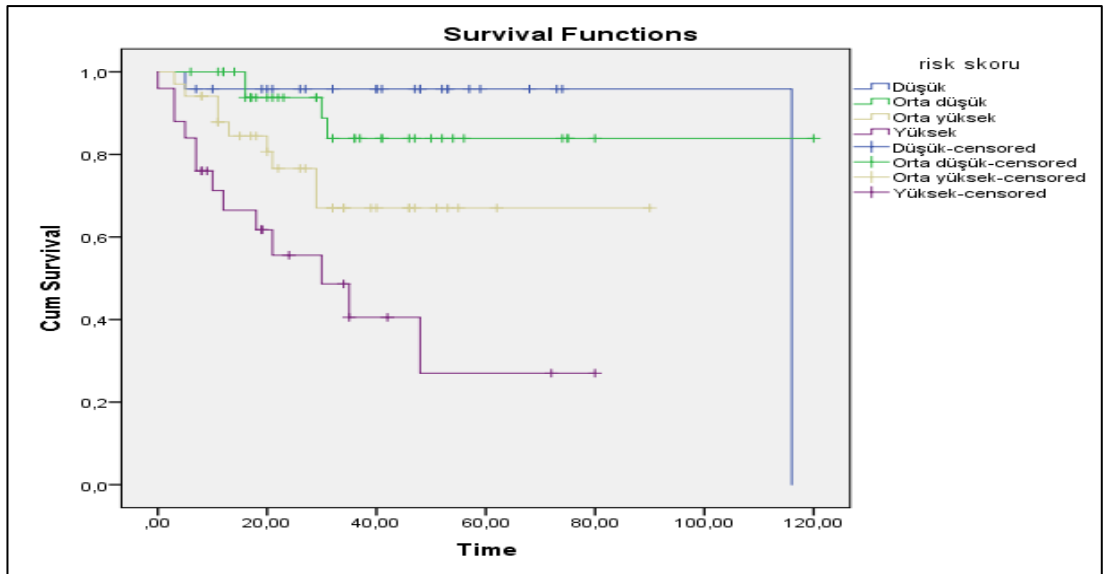
Ürik asit değerleri 6 mg/dl ve altında olanlar, 6-8 mg/dl değeri arasında olanlar ve 8 mg/dl'in üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Uygulanan kaplan maier analizi sonucunda grupları arasında genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). B semptomu, İPİ risk skoru, LDH ve ferritin parametrelerinin kendi içindeki gruplandırmaları ile genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). B semptomu olmayanların genel sağkalım süresi ortalama 77,3 ay (%95 CI:69,7-84,9) iken B semptomu olanların genel sağkalım süresi ortalama 73,9 aydı (%95 CI:57,2-90,7). Buna göre B semptomu olmayanların genel sağkalım süresi olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İPI risk skoru düşük olanların ortalama genel sağkalım süresi 111,3 ay (%95 CI:98,8-123,9), orta düşük riske sahip olanların 104,6 ay (%95 CI:90,6-118,7), orta yüksek riske sahip olanların 66,0 ay (%95 CI:52,9-79,1), yüksek risk skoruna sahip olanların ise ortalama genel sağkalım süresi 37,2 aydı (%95 CI:23,0-51,4). Risk skoru yüksek olanların genel sağkalım süresi diğerlerine göre

daha düşüktü ($p<0,05$). Orta yüksek riske sahip olanların genel sağkalım süresi ise düşük olanlara göre daha düşüktü ($p<0,05$).

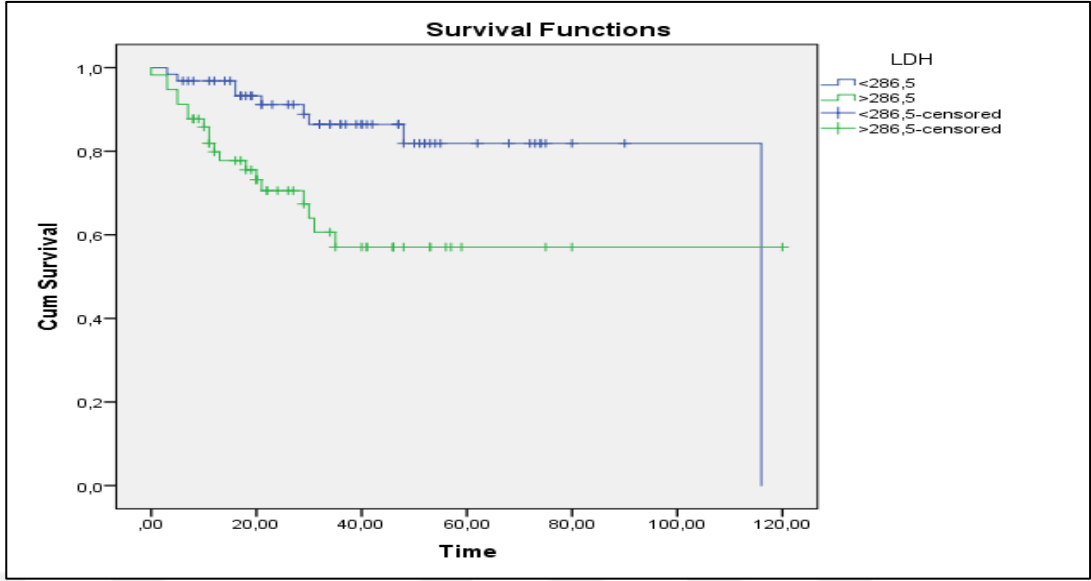
LDH değeri 286,5 U/L üzerinde olanların genel sağkalım süresi 286,5 U/L altında olanlara göre %95 doğrulukla daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ferritin değeri ise 168,5 $\mu\text{g/L}$ üzerinde olanların genel sağkalım süresi 168,5 $\mu\text{g/L}$ altında olanlara göre %95 doğrulukla daha düşüktü ($p<0,05$). Hastaların genel sağ kalım süresi ortalama 89,12 ay olarak bulundu (%95 CI:79,3-98,8) (Tablo 4.8).



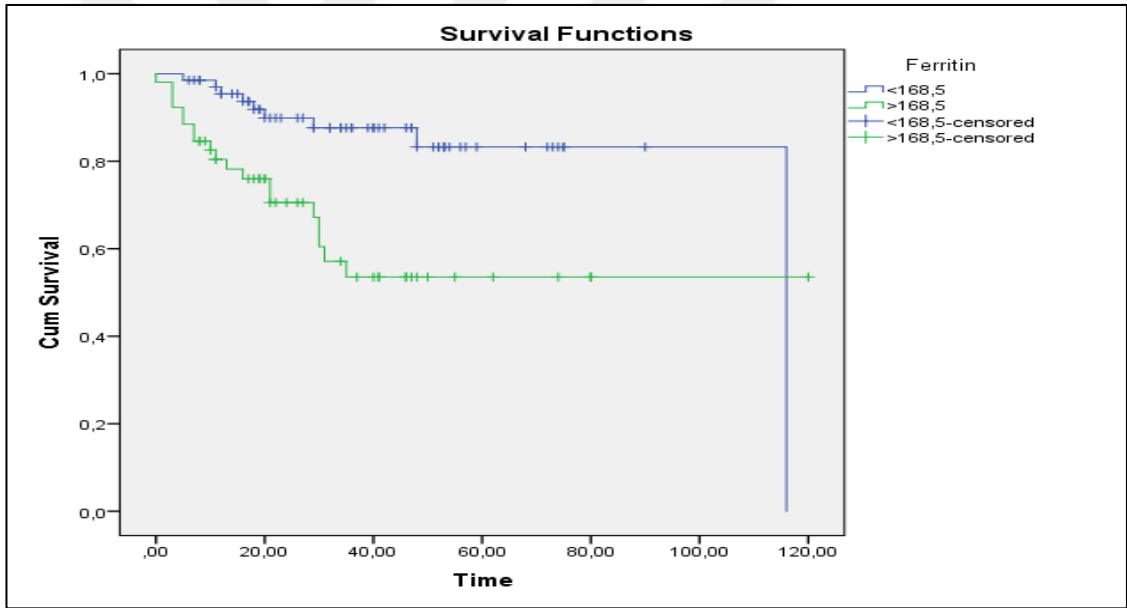
Şekil 4.2. B semptomu ile genel sağkalım arasındaki ilişki



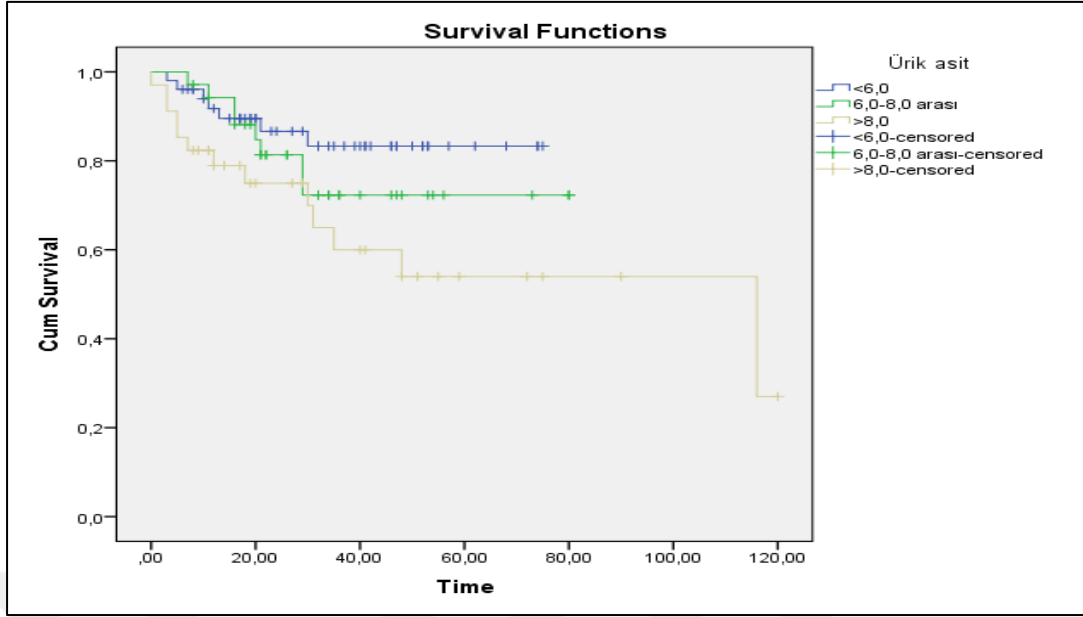
Şekil 4.3. IPI risk skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.4. LDH ile genel sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.5. Ferritin ile genel sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.6. Ürik asit değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 4.9. Değişkenlerin ölüm riskleri üzerindeki etkisinin incelenmesi (Overall survival)

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Risk skoru			0,001**			
Risk skoru(1)	0,053	0,885	0,952	1,054	0,186	5,970
Risk skoru(2)	1,279	0,812	0,115	3,593	0,732	17,646
Risk skoru(3)	2,132	0,796	0,007	8,431	1,770	40,161
Ferritin	0,977	0,418	0,019*	2,657	1,171	6,028

Chi-square=31,644 p=0,000***

*:<0,05, **:<0,01: ***:<0,001

risk skoru(0):düşük risk ,risk skoru(1):orta düşük risk ,risk skoru(2):orta yüksek risk , risk skoru(3):yüksek risk

Tablo 4.9'da Uygulanan cox regresyon analizi sonucunda, risk skoru ve ferritin değerlerinin genel sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulundu ($p<0,05$). B semptomu, LDH ve ürik asit değerlerinin etkisi anlamsız olduğu için modelden çıkarıldı. Buna göre, risk skoru orta düşük olanların düşük olanlara göre ölüm riski 1,054 kat (%95 CI:0,1-5,9) daha fazla iken risk skoru orta yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski 3,593 kat (%95 CI:0,7-17,6) daha fazla, risk skoru yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski 8,431 kat (%95 CI:1,7-40,1) daha fazlaydı.

Ayrıca ferritin değeri 168,5 µg/Lüzerinde olanların 168,5 µg/Laltında olanlara göre ölüm riski 2,657 kat daha fazlaydı (%95 CI:1,1-6,0).

Tablo 4.10. Yaşam analizi sonuçları (Progression free survival)

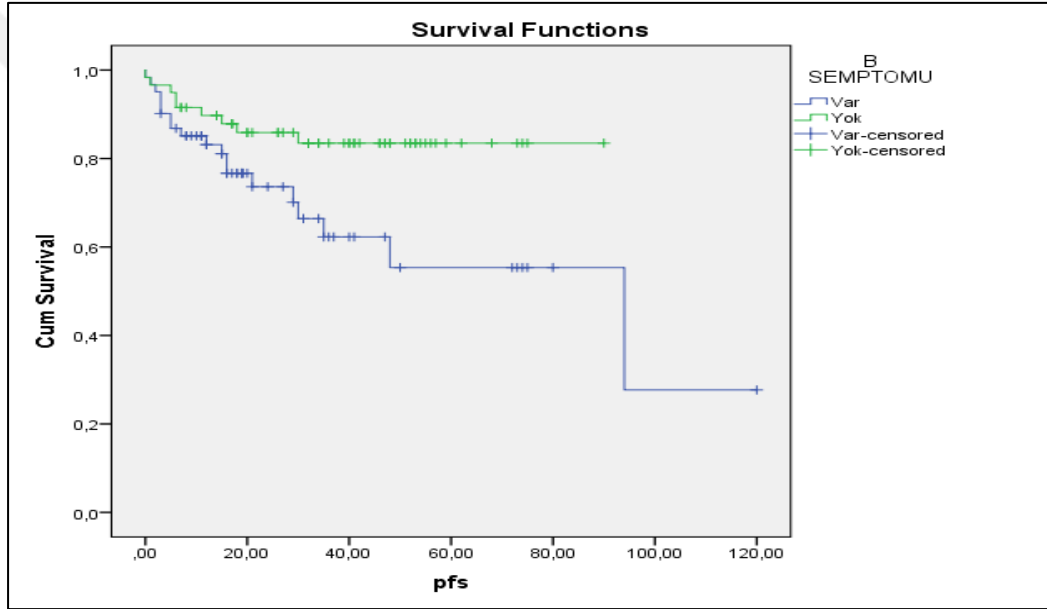
		Mean		95% Confidence Interval		p
		Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	
B semptomu	Var	68,499	9,114	50,635	86,362	0,024*
	Yok	76,989	3,985	69,178	84,800	
Risk skoru	Düşük	90,292	5,134	80,229	100,354	(1-3) 0,023*
	Orta düşük	105,167	6,945	91,555	118,779	(1-4) 0,000***
	Orta yüksek	65,568	6,924	51,998	79,139	(2-4) 0,000***
	Yüksek	36,827	7,469	22,189	51,466	
LDH	<286,5	81,717	4,297	73,295	90,140	0,004**
	>286,5	75,767	8,250	59,596	91,937	
Ferritin	<168,5	82,198	4,163	74,038	90,358	0,001**
	>168,5	73,279	8,437	56,741	89,816	
Ürik asit	≤6,0	64,411	3,465	57,619	71,202	-
	6,0-8,0 arası	61,680	5,283	51,325	72,035	
	>8,0	68,168	10,735	47,127	89,210	
Progression free survival		81,307	7,885	65,852	96,76	

*:<0,05, **:<0,01: ***:<0,001

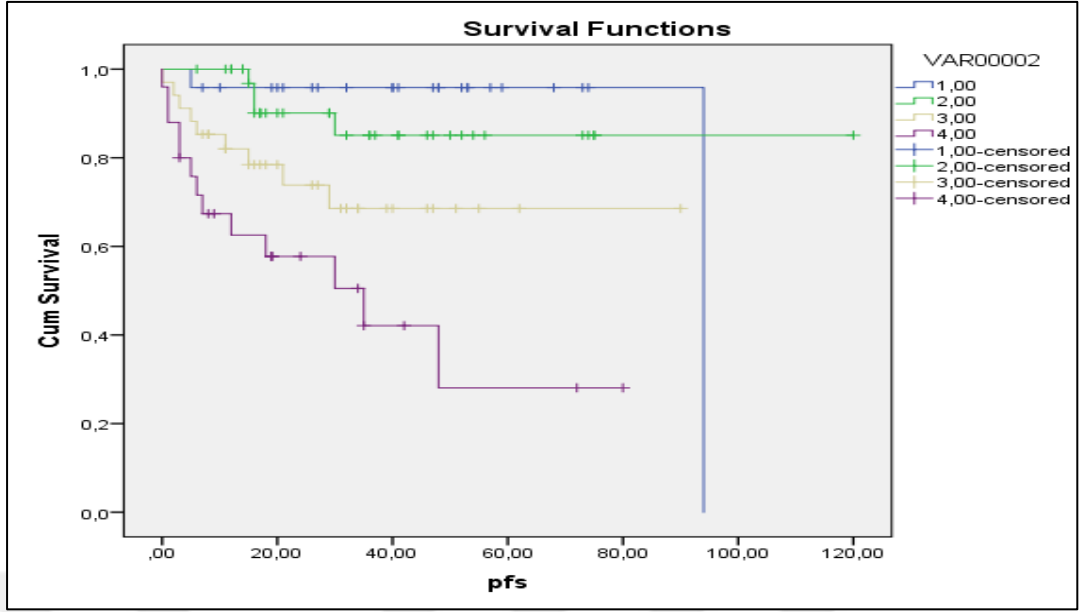
Uygulanan kaplan maier analizi sonucunda ürik asit düzeyi ile progresyonsuz sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). B semptomu, İPİ risk skorları, LDH ve ferritin parametrelerinin alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada progresyonsuz sağ kalım süreleri (PFS) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p<0,05). B semptomu olmayanların progresyonsuz sağ kalım süresi 76,9 ay (%95 CI:69,1-84,8), B semptomu olanların ise progresyonsuz sağ kalım süresi 68,4 aydı (%95 CI:50,6-86,3). B semptomu olmayanların olanlara göre PFS si daha yüksekti (p<0,05). İPİ risk skoru yüksek olanların progresyonsuz sağ kalım süresi risk skoru düşük veya orta düşük olanlara göre daha düşüktü (p<0,05). Orta yüksek olanların ise PFS'si İPİ risk skoru düşük olanlara göre daha düşüktü (p<0,05).

LDH değeri 286,5 U/L üzerinde olanların progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 75,7 ay (%95 CI:59,5-91,9), 286,5 U/L altında olanların ortalama yaşam süresi 81,7 aydı (%95 CI:73,2-90,1). Buna göre LDH değeri 286,5 U/L'in altında olanların progresyonsuz sağ kalım süresi daha yüksekti ($p < 0,05$).

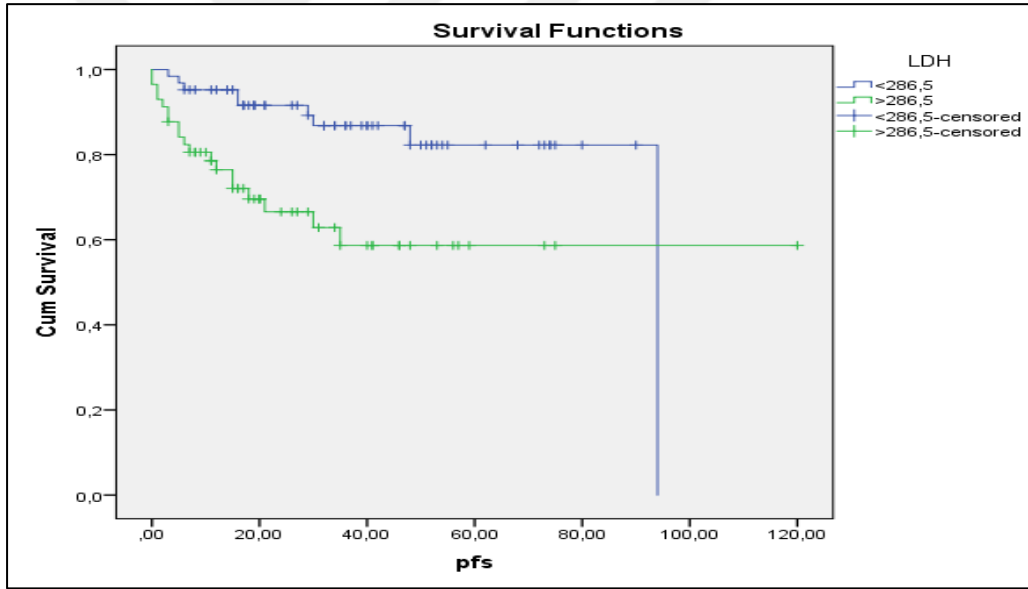
Ferritin değeri 168,5 $\mu\text{g/L}$ üzerinde olanların progresyonsuz sağ kalım süresi 82,1 ay (%95 CI:74,0-90,3), 168,5 $\mu\text{g/L}$ altında olanların PFS'si 82,1 aydı (%95 CI:74,0-90,3). Ferritin değeri 168,5 $\mu\text{g/L}$ 'in altında olanların progresyonsuz sağ kalım süresi daha yüksekti ($p < 0,05$). Tüm hastalar için PFS 81,30 aydı (%95 CI:65,852-96,761) (Tablo 4.10).



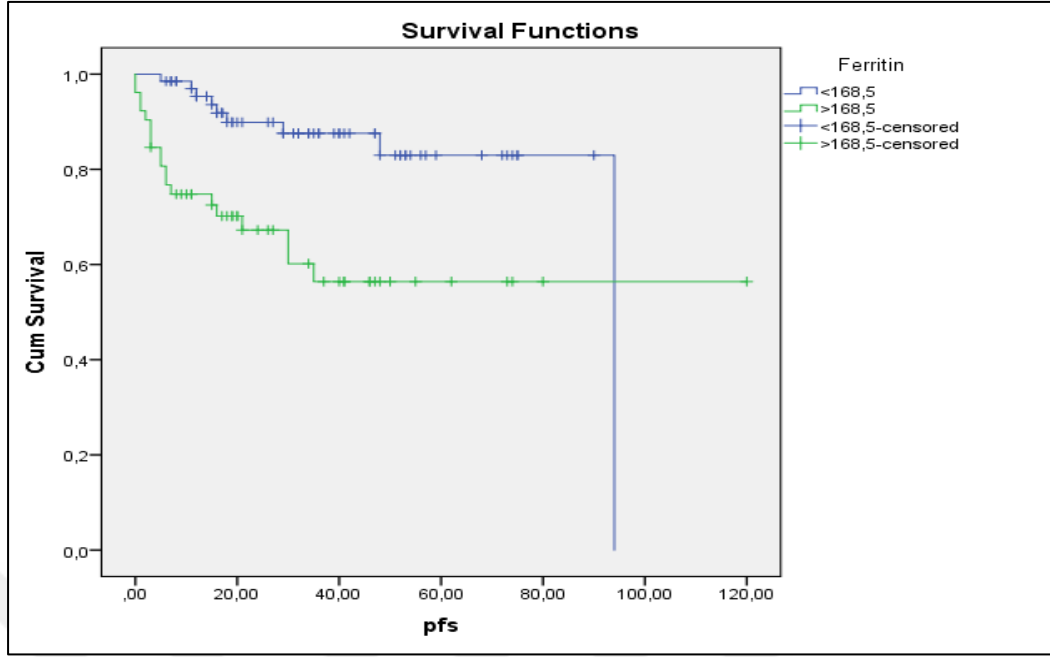
Şekil 4.7. B semptomu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki



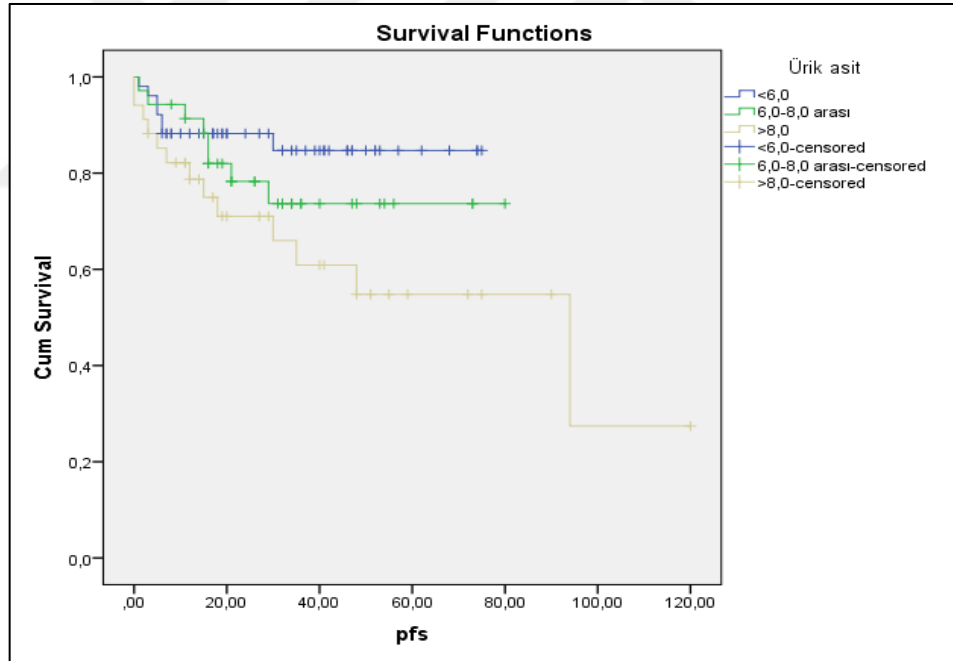
Şekil 4.8. IPI skoru ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.9. LDH ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.10. Ferritin ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.11. Ürik asit değeri ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 4.11. Değişkenlerin ölüm riskleri üzerindeki etkisinin incelenmesi (Progression free survival)

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Risk skoru (0)			0,002**			
Risk skoru(1)	0,067	0,884	0,940	1,069	0,189	6,043
Risk skoru(2)	1,331	0,812	0,101	3,784	0,770	18,584
Risk skoru(3)	2,091	0,796	0,009	8,092	1,699	38,540
Ferritin	0,972	0,417	0,020*	2,644	1,168	5,988

Chi-square=30,496 p=0,000***

*:<0,05, **:<0,01: ***:<0,001

risk skoru(0):düşük risk ,risk skoru(1):orta düşük risk ,risk skoru(2):orta yüksek risk , risk skoru(3):yüksek risk

Uygulanan cox regresyon analizi sonucunda, IPI risk skoru ve ferritin değerlerinin ölüm riski üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmakta ($p<0,05$) iken B semptomu, LDH ve ürik asit değerlerinin etkisi anlamsız olduğu için modelden çıkarıldı (Tablo 4.12). Buna göre, risk skoru orta düşük olanların düşük olanlara göre ölüm riski 1,069 kat (%95 CI:0,18-6,04) daha fazla iken risk skoru orta yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski 3,784 kat (%95 CI:0,77-18-58) daha fazla, risk skoru yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski 8,092 kat (%95 CI:1,69-38,54) daha fazlaydı. Ayrıca ferritin değeri 168,5 μ g/L üzerinde olanların 168,5 μ g/L altında olanlara göre ölüm riski 2,644 kat daha fazlaydı (%95 CI:1,16-5,98) Tablo (4.11).

5. TARTIŞMA

NHL görülme sıklığı tüm dünyada giderek artış gösteren bir hematolojik malignitedir. ABD’de en sık görülen 5. kanser türüdür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakla beraber coğrafi bölgelere göre kanser görülme yaşıda değişmektedir. Ortadoğu ve Asya ülkelerinde erken dekatlarda tanı alınırken avrupada tanı ortalama 6-7. dekatta konulmaktadır [80]. Bizim çalışmamızda NHL tanı yaşı ortalama 59,13±14,24 olarak bulundu. Bu sonuçlar Avrupa ve ABD ortalamasına benzerdi [81]. NHL erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir [1]. Bizim çalışmamızda da erkeklerde (%56,7) görülme sıklığı daha fazla bulundu. Hastalarımızın %58’i ileri evre idi. Bu oran Avrupa ve ABD’ye göre ortalamanın daha üstünde olarak bulundu [82]. DBBHL tüm dünyada NHL’nın en sık gözlemlenen alt tipidir [49]. Benzer olarak çalışmamızda tanı alan hastaların %67,5’i DBBHL hastaları oluştururken, 2.sırayı %17,8 ile foliküler lenfoma aldı.

NHL hastalarının agresif ve indolent seyirli NHL olarak farklı iki formundan dolayı sağkalım oranları değişkenlik göstermektedir. Cancer Research UK verilerine göre NHL’nın 5 yıllık sağ kalım oranı %68,8 olarak bulunmuştur [12]. ACS’nin 2008-2014 verilerine göre ise NHL için 5 yıllık genel sağkalım oranı %71 dir [14]. Çin’de yapılan başka bir çalışmada NHL için 5 yıllık genel sağkalım süresi ortalama 56 ay bulunmuştur [83]. Bizim çalışmamızda NHL için genel sağkalım ortalama 89 ay, progresyonsuz sağkalım süresi ortalama 81 ay olarak bulundu. Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinin daha uzun olarak bulunmasının daha az hasta grubunun daha kısa süre takip edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hastaların %60,8’i tedaviye tam yanıt verirken, %27,4’ü primer refrakter, % 9,1 relaps hastalık olarak bulundu. 2031 NHL hastayı içeren bir metaanalizde tedaviye tam yanıt oranı %53 ile bizim çalışmamızdan daha düşük bir oran bulunmuşken, Norveç’te yapılan başka bir çalışmada 169 NHL takip edilmiş ve tedavi sonrası tam

remisyon oranı %66 bulunmuştur (84,85) .Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise 201 NHL'lı hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş ve bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde tam yanıt oranı %63 iken,relaps gerçekleşen hasta oranı %29 bulunmuştur [86].

Kanser hücrelerinde hücre turnoverının yani hücre yapım ve yıkımının hızlı olduğu bilinen bir gerçektir. Hastalığa ait tümör yükü arttıkça hücre turnoverı hızlanmaktadır. Hızlı hücre yapım ve yıkımı sonrasında pürin metabolizmasının hızlanması neticesinde bu metabolizmanın son ürünü olan ürik asit düzeyinin serumda artış göstermesi beklenmektedir. Bu verilere dayanarak bazı agresif tümörlerde tedavi öncesi yüksek ürik asitin bir tümör yükü belirteci olarak hastalığın prognozunu göstermede yardımcı bir parametre olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (7,87). Ürik asit yüksek maliyet gerektirmeyen, günlük pratikte kolay çalışılabilen ve oldukça yaygın kullanılan bir parametredir. Biz çalışmamızda NHL tanısı alan hastaların tedavi öncesi ürik asit düzeylerini inceleyerek, ürik asitin NHL hastalarında prognostik bir değere sahip olabilirlğini araştırmayı hedefledik. Çalışmamızda hastaların ürik asit ortalaması 6,51 mg/dl olarak bulundu. Ürik asitin tedavi yanıtları ile ilişkisi incelendiğinde ex olan hastaların ürik asit ortalaması yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Relaps olan ve olmayan hastalarda ise ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedaviye tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, tedavi sırasında ex olan ve progresyon gösteren hasta grupları arasında ürik asit düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tam yanıt (CR) alınan hastalar ile primer refrakter hasta grubu karşılaştırıldığında tam yanıt alınan hasta grubunda ürik asit düzeyleri primer refrakter hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p>0,05$). Ürik asit değerleri ile genel ve progresyonsuz sağ kalım süreleri aralarındaki ilişki incelendi. Hastalar ürik asit değeri 6mg/dl ve altında olanlar, 6-8 mg/dl arasında olanlar ve 8 mg/dl'nin üzerinde olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında yapılan istatistiksel analiz sonucunda genel ve progresyonsuz sağ kalım süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada Yamauchi ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır. Yapılan çalışmada 56 AML tanılı hasta retrospektif olarak

incelenmiş ve çalışma sonunda serum ürik asit düzeyi 5 mg/dl'nin altında olan hastalarda daha iyi klinik cevap alındığı ve prognozun daha iyi olduğu bulunmuştur [88].

Stotz ve ark. tarafından pankreas kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada serum ürik asit seviyesi ile genel sağkalım süresi arasında ilişki bulunmuştur. Serum ürik asit seviyesi 5,1 mg'nin altında olan hastaların genel sağ kalım süresi ürik asit seviyesi yüksek olanlara göre daha fazla bulunmuştur [8].

Prochazka ve arkadaşlarının 2004 - 2013 yılları arasında 539 DBBHL hastalarında yaptığı çalışmada tedavi öncesi serum ürik asit düzeylerinin sağ kalım üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada ürik asitin sağ kalım açısından cut off değeri 9,1 mg/dl bulunmuştur. Tedavi öncesi ürik asit düzeyi bu değerden yüksek olan hastaların genel ve progresyonsuz sağ kalım süresi daha kısa bulunmuştur [89].

Li ve arkadaşları tarafından DBBHL hastalarında yapılan başka bir çalışmada ürik asit için cut off değeri 6,4 mg/dl bulunmuş olup bu değer üstündeki hastaların genel ve progresyonsuz sağ kalım süresi daha kısa saptanmıştır. Yine aynı çalışmada serum ürik asit düzeyi B semptomu, IPI skoru ve serum LDH değerleri arasında korelasyon bulunmuştur [90]. Bizim çalışmamızda ise ürik asit ile ki-67 proliferasyon indeksi, LDH, CRP, hastalık evresi, B semptom varlığı ve İPİ skorlaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ürik asitin değeri kanıtlanmış prognostik indeksler ile yapılan bu karşılaştırmasında literatürdeki diğer sonuçların aksine ürik asitin prognostik bir parametre gücüne sahip olmadığını bize düşündürmüştür. Çalışmamızda hasta sayısı ve takip sürelerinin daha kısa olması ve NHL'nın tüm alt gruplarını içermesinin bu sonuca ulaştığımızdaki etkenler olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ürik asit için ölüm riski oluşturabilecek cut off değer 6,45 mg/dl bulundu ($p<0,05$). LDH ve ferritin için ise bu değerler sırasıyla 286,5 U/L ve 168,5 µg/L olarak bulundu ($p<0,05$). Literatürdeki çalışmalarda hesaplanan farklı cut off değerler NHL'nın alt gruplarının serum ürik asit seviyesi için farklı kırılım noktalarına sahip olabileceğine ve alt gruplar için belirlenen ürik asit değer aralığının

ilerleyen zamanlarda yapılan yeni çalışmalar ile farklılık arz edebileceği kanaatine varıldı.

Yüksek ferritin değeri her ne kadar demir rezervinin iyi olduğunu gösterse de aynı zamanda malignite, inflamasyon, organ disfonksiyonu gibi durumlarda artmaktadır. Bu durum bazı solid tümörler ve hematolojik malignitelere ferritin düzeyinin prognostik bir gösterge olarak kullanılabilceğini akla getirmektedir. Tümör hücrelerinin proliferasyonunda DNA sentezi için demir önemli ve gerekli bir moleküldür. Proliferasyon için gerekli demirde ferritin tarafından sağlanmaktadır [91]. Çalışmamızda toplam 120 hastanın ferritin değerleri incelendi. Yaşayan hastaların ferritin ortalaması 212,5 µg/L, ex olan hastaların ferritin ortalaması 101,0 µg/L olarak bulundu. Ex olan hastaların ferritin ortalaması yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek bulundu ($p>0,05$). Aynı zamanda ferritin değeri için ölüm riski oluşturabilecek cut off değeri 168,5 µg/L ($p<0,05$) bulunmuş olup bu değerin üstünde olan hastaların genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ferritin değeri 168,5 µg/L'in üstünde olanların ölüm riski 168,5µg/L'in altında olanlara göre 2,65 kat daha fazlaydı. Kukulj ve ark. tarafından 125 küçük hücreli dışı akciğer kanserli erkek hastalarda yapılan çalışmada yüksek ferritin düzeyi ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [92]. Yoh ve ark. yaptığı çalışmada ise NHL hastalarda tedavi öncesi yüksek ferritin düzeyi bizim çalışmamızla benzer şekilde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [93].

Kolousova ve ark. tarafından pankreas kanserli hastalarda yapılan çalışmada yüksek ferritin düzeyinin yine kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur [94].

Benzer bir çalışmada 2016 yılında Koyama ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 78 periferik T hücreli lenfoma tanısı alan hastanın serum ferritin düzeyinin prognoza etkisi araştırılmıştır. Periferik T hücreli lenfomalı hastalarda normalin üstündeki serum ferritin değeri; yüksek LDH, düşük tedavi cevabı, kötü prognoz ve yüksek IPI skoru ile ilişkili bulunmuştur [95].

Çalışmamızda ürik asit ve ferritin için bulunan cut off değerler arasında sensitivitesi en yüksek ürik asit iken spesifitesi en yüksek ferritin olarak bulundu.

B semptomu varlığının tedaviye yanıt oranlarına etkisine ait birçok çalışma vardır. Nicolaides ve ark. tarafından yapılan çalışmada B semptomu varlığının tedavi yanıtı üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur [82]. Tam tersi şekilde Portlock ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada B semptomu varlığının daha kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [96]. Bizim çalışmamızda B semptomu olmayan hastaların genel sağ kalım süresi 77,3 ay, progresyonsuz sağ kalım süresi ise 76,9 ay olarak bulundu. B semptomu olanların olmayanlara göre genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi literatürdeki sonuçlara benzer şekilde istatistiksel olarak daha kısa bulundu ($p<0,05$). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak B semptomu varlığı daha kısa sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuştur [90].

LDH, tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılan Uluslararası Prognostik İndeks içerisinde kullanılan parametrelerden biridir [51]. LDH yüksekliği birçok çalışmada lenfomalarda kötü prognozla ilişki bulunmuştur. DBBHL hastalarda yapılan bir çalışmada serum LDH değerinin normal sınırının üstünde olması daha kısa genel ve progresyonsuz sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuştur [90].

Coiffier ve ark. yaptığı 737 NHL hastasında yaptığı çok merkezli çalışmada serum LDH değeri yüksekliği düşük tam remisyon kısa sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (97).

Bizim çalışmamızda LDH için ölüm riski oluşturabilecek cut off değeri 286,5 U/L bulundu. LDH değeri 286,5 U/L üzerinde olanların genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süreleri 286,5 U/L'in altında olanlara göre daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamızda IPI skoru açısından hastalar karşılaştırıldığında; yaşama durumları ile IPI durumları arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Ex olanların ipi skorunun orta yüksek ya da yüksek olma oranı yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi ($p<0,05$). Yüksek risk grubundaki hastaların genel sağ kalım süresi ortalama 37,2 aydı. Risk skoru orta düşük olanların düşük olanlara göre ölüm riski 1,05 kat daha fazla iken risk skoru orta yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski 3,59 kat daha fazla, risk skoru

yüksek olanların düşük olanlara göre ölüm riski 8,43 kat daha fazla bulundu. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki IPI skorlama sistemine göre yüksek riskli hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı %26'dır [4].

Yine çalışmamızla benzer şekilde Mok ve ark. tarafından NHL hastalarda yapılan çalışmaya göre IPI skoru arttıkça PFS ve OS süreleri azalmaktadır [83]. Nicolaides ve ark. tarafından 239 DBBHL hastada yapılan çalışmada da IPI skoru arttıkça genel sağ kalım süresi azalmaktadır [82]. Hastanın yaşı, performans durumu, serum LDH düzeyi, hastalığın evresi ve extranodal tutulumu dikkate alınarak hesaplanan IPI skoru tüm dünyada en yaygın kullanılan prognostik skorlama indeksidir. Bizim çalışmamızda da diğer birçok araştırmada ve literatürde olduğu gibi IPI skoru yüksek olan hastalar daha kısa sağ kalım süresi ile ilişkili bulundu.

6. SONUÇ

Çalışmamızda NHL hastalarında bakılan serum ürik asit düzeylerinin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanında ürik asit düzeyi ex olan hastalarda yaşayanlara göre, refrakter hastalarda da tam yanıtlılara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ürik asitin diğer prognostik parametrelerle bir ilişkisi saptanamamıştır. Ölüm riski açısından bakıldığında sensitivitesi en yüksek ürik asit bulunmuştur. Çalışmamız tüm bu sonuçlar ışığında bize ürik asitin prognostik bir parametre olmak için yetersiz kaldığını fakat tedaviye yanıt vermeyi öngörme açısından kullanılabilir bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Ürik asitin hem maliyet olarak uygun hem de kolay çalışılabilir bir tetkik olması nedeniyle günlük pratikte NHL tanılı hastalarda rutin değerlendirmede göze alınması gereken bir parametre olması gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamız kısıtlı hasta sayısına ve kısa takip süresine sahip olduğu için bulunan bulguların daha yüksek sayılı hasta gruplarında ve uzun takip süreleriyle birlikte yapılmasının literatüre ciddi bir katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood*; 116: 3724-3734.
- [2] Couderc B, Dujols J, Mokhtari F, Norkowski J, Slawinski J, Schlaifer D. (2000). The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Critical Reviews in Oncology. Hematology*. 35: 33–48.
- [3] Ades T, Alteri R, Bandi P, Bennett S, Brooks D, Chen A, American Cancer Society. *Cancer facts and figures*. www.cancer.org. (Erişim tarihi: 07.07.2019)
- [4] Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G. (1993). International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 329: 987-994.
- [5] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. (2015). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. pii: S0167-5273(15)30342-9.
- [6] Hochberg J, Cairo MS. (2008) Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 93: 9–13.
- [7] Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Stotz M, Samonigg H, Ploner F, Stojakovic T, Gary T, Leithner A, Pichler M. (2014). Uric acid levels in blood are associated with clinical outcome in soft-tissue sarcoma patients. *Clin Chem Lab Med* 53: 493–597.

- [8] Stotz M, Szkandera J, Seidel J, Stojakovic T, Samonigg H, Reitz D, Gary T, Kornprat P, Schaberl-Moser R, Hoefler G, Gerger A, Pichler M. (2014). Evaluation of uric acid as a prognostic blood-based marker in a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS One* 18: e104730.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2016). Cancer Statistics, *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.
- [10] <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf> (Erişim tarihi: 17.07.2019)
- [11] Shankland KR, Armitage JO, Hancock DW. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 380: 848–75.
- [12] <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma> (accessed June 29, 2019).
- [13] <https://www.cancer.org/cancer/lymphoma.html> (Erişim tarihi: 18.08.2019)
- [14] American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. Available online. Last accessed June 7, 2019
- [15] Roman E, Smith AG. (2011). Epidemiology of lymphomas. *Histopathol*. 58:4-14.
- [16] Ekstrom-Smedby K. (2006). Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. *Acta Oncol*. 45(3):258–271
- [17] Herrinton LJ, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. (1996). The incidence of non-Hodgkin’s lymphoma and its histologic subtypes in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 7(2):224–230
- [18] Ruacan ř. (2004). THD, WHO Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. *Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu*. Mart: 14-17.

- [19] Boffetta PI. (2011). Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 22 (suppl 4): iv27–31.
- [20] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR. (2014). Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014: 130–44.
- [21] Cerhan JR, Berendt S, Vijai J. (2014). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet.* 46: 1233–38.
- [22] Mellekjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G, Wheeler W, Hemminki K, Olsen JH, Dreyer L, Linet MS, Goldin LR, Landgren O. (2008). Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum.* 58:657-666.
- [23] Ekstrom SK, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Marnez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori CA, Bracci PM, Holly EA, Wille E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, de Sanjose S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W. (2008). Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 111:4029-4038.
- [24] Leandro MJ, Isenberg DA. (2011). Rheumatic diseases and malignancy is there an association?, *Scand. J. Rheumatol.* 30:185-188.
- [25] Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. (2005). The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 165: 2337–44.
- [26] Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, (1995). Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet.* 345: 1591–94.

- [27] Colli C, Leinweber B, Mullengger R, Chott A, Ker IH, Cerroni L. (2004). *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol.* 31: 232–40.
- [28] Melenotte C, Million M, Audoly G, (2016). B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetti*. *Blood.* 127: 113–21.
- [29] Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. (1996). AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Ancient.* 337:805-809
- [30] Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K. (1974). Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (Letter to the Editor). *Lancet.* 2:406-408.
- [31] National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49: 2112-2135.
- [32] Armitage JO, Weisenburger DD. (1998). New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 16(8): 2780-95.
- [33] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. (1997). The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89 (11): 3909-18.
- [34] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 127: 2375–90.
- [35] Chan JKC. (2001). The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hemato Oncology.* 19: 129–150.

- [36] Diponkar B. Recent advances in the pathobiology of Hodgkin's lymphoma: potential impact on diagnostic, predictive, and therapeutic strategies. *Adv Hematol* 2011; 439456. doi:10.1155/2011/439456.
- [37] Dich NH, Goodman ZD, Klein MA. (1989). Hepatic involvement in Hodgkin's disease: clues to histologic diagnosis. *Cancer*. 64:2121-2126.
- [38] Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. (2006). Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma*. 6: 273–280.
- [39] Bhagavathi S, Fu K. (2009). Primary bone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 133(11):1868-71.
- [40] Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C. (2012). Cutaneous T-cell lymphomas: a review of new discoveries and treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 13: 102-121.
- [41] Batchelor T, Loeffler JS. (2006). Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncology* 24: 1281–1288.
- [42] Schultz A, Maruschke M, Leithäuser M, (2007). Genitourinary manifestations of lymphoma *Aktuelle Urol*. 38:324-327.
- [43] Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. (2011). Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci*. 7:27-33.
- [44] Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 2001: 715-720
- [45] Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA. (1999). Immunophenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-cell malignant lymphoma. *Blood*. 94: 3889-3896

- [46] Karam M, Novak L, Cyriac J, (2006). Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer*. 2006; 107:175.
- [47] Berthet L, Cochet A, Kanoun S, (2013). In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, Determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 54:1244-1250.
- [48] Barrington S, Scarsbrook A on behalf of Intercollegiate Standing Committee on Nuclear Medicine by members of Royal College of Physicians and The Royal College of Radiologists. Evidence based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2012.
- [49] Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave PM, *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
- [50] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, (2010). Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 28:2373.
- [51] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987.
- [52] Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharithchan P, Wannagrairoj P. (2003). Prognostic significance of the immunphenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 4(1): 52-55
- [53] Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haiounet C, (1998). Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 92(1): 76-82

- [54] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R. (2004). Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 104: 1258-1265.
- [55] Evans LS, Hancock BW. (2003). Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 362: 139–146.
- [56] Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. (2001). A systematic overview of chemotheraphy effects in indolent Non-Hodgkin’s Lymphoma. *Acta Oncologica*. 40: 213-223.
- [57] Ansell SM, Armitage J. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 80(8): 1087-1097.
- [58] Cheson, B.D., Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2014.
- [59] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. (2015). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 15:30342-9.
- [60] <https://0212b79mo-y-https-www-uptodate-com.proxy.sakarya.deep-knowledge.net/contents/image?imageKey=RHEUM%2F75554> (Erişim tarihi: 17.07.2019).
- [61] Kutzing MK, Firestein BL. (2008). Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther*. 324 (1): 1-7
- [62] Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, Tsai MK, Chung WS, Tsai SP, Wahlqvist ML, Yang YC, Wu SB, Chiang PH, Wen SF. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:273–88.

- [63] Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, Evans S, Eyheramendy S, Onipinla A, Howard P, et al: SLC2A9 is a highcapacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008, 5(10): e197.
- [64] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 78:6858–62.
- [65] Price CP, James DR. (1988). Analytical reviews clinical biochemistry: the measurement of urate. *Ann Clin Biochem* 25: 484-98.
- [66] Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. (2005). Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 16:3553–3562.
- [67] Rao GN, Corson MA, Berk BC. (1991). Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem.* 266:8604–8.
- [68] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. (2005). Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 67:1739–1742.
- [69] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol RenalPhysiol.* 290, 625–31.
- [70] Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G, Kaetsu Y, Sugihara S, (2007). Matsuura T. Status of uric acid management in hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 30: 549-54.
- [71] Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, (2006). Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension.* 48: 1031-6.

- [72] Sah OSP, Qing YX. Associations Between Hyperuricemia and ChronicKidney Disease: A Review. *Nephrourol Mon* 2015; 7: e27233. doi:10.5812/numonthly.7(3)2015.27233.
- [73] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. (2009). Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 61:885–92.
- [74] Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. (1995). Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol*. 9:206–12.
- [75] McKillup S. (2012). *Statistics explained: An introductory guide for life scientists (Second edition)*. United States: Cambridge University Press.
- [76] Wilcox RR. (2012b). *Modern statistics for the social and behavioral sciences: A practical introduction*. United States: Chapman & Hall/CRC Press.
- [77] Howitt D, Cramer D. (2011). *Introduction to SPSS statistics in psychology: For version 19 and earlier (Fifth edition)*. London: Pearson Education Limited.
- [78] Lind DA, Marchal WG, Wathen SA. (2006). *Basic statistics for business and economics (Fifth edition)*. United States: McGraw-Hill Companies.
- [79] Tabachnick BG, Fidell LS. (2013). *Using multivariate statistics (Sixth edition)*. United States: Pearson Education.
- [80] Coiffier B. (1994). What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? *Annals of Oncology*. 5(10): 873-875.
- [81] Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W. (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*. National Cancer Institute. 85-111.
- [82] Nicolaides C, Fountzilas G, Zoumbos N, Skarlos D, Kosmidis P, Pectasides D. (1998). Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors

and validation of the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic index. *Oncology*. 55: 405-415.

- [83] Mok TS, Steinberg J, Chan AT, Yeo WM, (1999). Application of the International Prognostic Index in a study of Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma and a high incidence of primary extranodal lymphoma. *Cancer*. 82: 2439- 2448.
- [84] The international NHL prognostic factors project. A predictive model for aggressive non- Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987- 994, 1993.
- [85] Bremnes RM, Bremnes E, (1999). Donne High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in Northern Norway. *Acta Oncol*. 38:117-124.
- [86] Alici S, Bavbek SE, Kaytan E, (2002). Aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated at the Institute of Oncology, Istanbul: Treatment, outcome, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol*. 25:502- 508.
- [87] Yan S, Zhang P, Xu W, Liu Y, Wang B, Jiang T, Hua C, Wang X, Xu D, Sun B. (2015). Mediators Inflamm. Serum Uric Acid Increases Risk of Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015:764250.
- [88] Yamauchi T, Negoro E, Lee S, Takai M, Matsuda Y, Takagi K, (2013). A high serum uric acid level is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Anticancer Res*. 33:3947–51.
- [89] Prochazka KT, Melchardt T, Posch F, Schlick K, Deutsch A, Beham-Schmid C, Weiss L, Gary T, Neureiter D, Klieser E, Greil R, Neumeister P, Egle A, Pichler M. (2016). NCCN-IPI score-independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer*. 115: 1264-1272.
- [90] Yiwei L, Pengfei S, Yaping X, Shenxian Q. (2018). Serum uric acid level is a prognostic indicator and improves the predictive ability of the IPI score in diffuse large B-cell lymphoma *Int J Clin Exp Med*. 11(3): 2223-2231.

- [91] Morita R, Yoshii M, Nakajima K, Kohsaka T, Miki M, Torizuka K. (1981). Clinical evaluation of serum ferritin to iron ratio in malignant diseases. *Eur J Nucl Med.* 6(7):331–6.
- [92] Kukulj S, Jaganjac M, Boranic M, Krizanac S, Santic Z, Poljak-Blazi M. (2009). Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer. *Medical Oncology*, 27(2), 268–277. doi:10.1007/s12032-009-9203-2
- [93] Yoh KA, Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Park DJ, Ye BJ, Kim YS. (2014). The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 14:43–9.
- [94] Kalousova M, Krechler T, Jachymova M, Kubena AA, Zak A, Zima T. (2012). Ferritin as an independent mortality predictor in patients with pancreas cancer. Results of a pilot study. *Tumour Biol.* 33:1695–700.
- [95] Koyama S., Fujisawa S., Watanabe R., Itabashi M., Ishibashi D., Ishii Y. Nakajima H. (2016). Serum ferritin level is a prognostic marker in patients with peripheral T-cell lymphoma. *International Journal of Laboratory Hematology*, 39(1), 112–117.
- [96] Portlock CS, Glick J. Hodgkin's disease. In: Hofmann R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, (editors). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. 1241-62.
- [97] Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A. (1991). Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol.* 9: 211-219.