



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ OLGULARDA  
SEKONDER İMMUN YETMEZLİK SIKLIğI, EVRE VE  
TEDAVİ İLE İLİşKİSİ**

**DR. KÖNÜL CEFERLİ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2018**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ OLGULARDA  
SEKONDER İMMUN YETMEZLİK SIKLIĞI, EVRE VE  
TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR. KÖNÜL CEFERLİ**

**EĞİTİM SORUMLUSU:  
DOÇ. DR. ESMA GÜLDAL ALTUNOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI:  
DOÇ. DR. OSMAN YOKUŞ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2018**

## TEŞEKKÜR

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta şefim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Eğitim Görevlisi olan Mehmet Emin Pişkinpaşa olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Hem uzmanlık eğitimi dönemimde, hem de tezimin tüm aşamalarında görüş ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Osman Yokuş'a çok teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım ve destekleriyle bana güç katan Dr. Burcugül Kaya, Dr. Tuncer Şak, Dr. Könül Ahmedova, Dr Ayten İsgenderova ve Dr. Alişan Zırtıloğlu başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. İsimlerini burada saymadığım tüm dostlarıma asistanlık ve tez hazırlama süresi boyunca gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim. Tüm aileme, özellikle eşim Ayaz'a ve varlığı ile bana ilham veren, hayatımın anlamı, canım oğlum Atilla'ya destek ve anlayışları için şükranlarımı sunarım.*

*Sevgi ve Saygıyla*

*Dr. Könül Ceferli*

*İstanbul-2018*

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. HEMATOLOJİK MALİGNİTELER .....	3
2.2. KRONİK LENFOİD LÖSEMİ .....	5
2.2.1. B Hücrelerinin Gelişimi .....	5
2.2.2. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalığının Tanımı, Et Yolojisi, Epidemiyolojisi .....	5
2.2.3. KLL Biyolojisi ve Genetiği .....	7
2.2.4. KLL'nin Tanı Ölçetleri ve Klinik Prezantasyonu .....	8
2.2.5. KLL'de Evreleme ve Prognoz .....	11
2.2.6. Ayırıcı Tanı .....	14
2.2.7. KLL'de Tedavi, Yanıt Değerlendirilmesi ve Takip .....	15
2.3. SEKONDER İMMUN YETMEZLİK .....	22
2.3.1. Sekonder İmmun Yetmezlik Nedir? ve Etyolojisinde Neler Vardır? .....	22
2.3.2. KLL ve İmmun Yetmezlik .....	24
2.3.3. KLL Tedavisi ve Sekonder İmmun Yetmezlik .....	27
2.3.4. Monoklonal Antikor Tedavisi ve İmmun Yetmezlik .....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>33</b>
3.1. HASTA GRUPLARININ SEÇİMİ .....	33
3.2. İSTATİSTİKSEL METOT .....	33
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>34</b>

4.1. KATILIMCILARIN GENEL ÖZELLİKLERİ .....	34
4.2. OLGU GRUPLARINA GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI .	36
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>



## KISALTMALAR

<b>ATT</b>	: Alkilleyici temelli tedavi
<b>BHR</b>	: B hücre reseptörü
<b>del</b>	: delesyon
<b>FA</b>	: Fludarabin-alemtuzumab
<b>FC</b>	: Fludarabin-siklofosamid
<b>FCR</b>	: Fludarabin-siklofosamid-rituksimab
<b>FR</b>	:Fludarabin-rituksimab
<b>FISH</b>	: Flourescence in Situ Hybridisation
<b>FTT</b>	: Fludarabin temelli tedavi
<b>GSK</b>	: Genel sağkalım
<b>İSK</b>	: İlerlemesiz sağkalım
<b>İg</b>	: İmmunglobulin
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>IGHV</b>	: immunglobulin ağır zincir değişken bölge
<b>İTP</b>	: İdiyopatik trombositopenik purpura
<b>KİT</b>	: Kemoimmunoterapi
<b>KY</b>	: Kısmi yanıt
<b>KLL</b>	: Kronik lenfositik lösemi
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LKZ</b>	: Lenfosit katlanma zamanı
<b>MKH</b>	: Minimal kalıntı hastalık
<b>MHL</b>	: Mantle hücreli lenfoma
<b>Neu</b>	: Nötrofil
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücre
<b>OİHA</b>	: Otoimmun hemolitik anemi
<b>μ</b>	: Mü
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PTK</b>	: Protein tirozin kinaz
<b>RTK</b>	: Rituksimab

**R-CVP** : Rituksimab-siklofosamid-vinkristin-prednisolon

**R-Benda** : Rituksimab-bendamustin

**SHZ** : Serbest hafif zincir

**SAZ** : Serbest ağır zincir

**SKHZD** : Serbest kappa hafif zincir düzeyi

**SLHZD** : Serbest lambda hafif zincir düzeyi

**SLL** : Küçük lenfositik lenfoma

**TTİ** : Tekrar tedavi ihtiyacı

**TFT** : Tedavisiz süre

**TY** : Tam yanıt

**ZAP-70** : Zeta-chain- associated protein



## TABLO LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1: Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2: Lenfoid Malignitelerin WHO Sınıflanması .....	4
Tablo 3: NCI-WG KLL Tanı Kriterleri .....	8
Tablo 4: Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi .....	11
Tablo 5: Binet Evreleme Sistemi .....	11
Tablo 6: Genetik Risk Faktörleri.....	14
Tablo 7: Lenproliferatif Hastalıkların Ayırıcı Tanısında İmmunfenotipik Profil .....	14
Tablo 8: KLL Birinci Basamak Tedavi Algoritması.....	18
Tablo 9: KLL İkinci Basamak Tedavi Algoritması .....	19
Tablo 10: KLL Hastalarında Risk Grubuna Göre Tedavi Seçenekleri .....	19
Tablo 11: Sekonder İmmun Yetmezlik Sebepleri .....	24
Tablo 12: Sekonder İmmun Yetmezliğe Sebep Olan İlaçlar .....	30
Tablo 13: Hastaları Genel Özellikleri .....	35
Tablo 14: Gruplara Göre Parametrelerin Karşılaştırılma Sonuçları .....	36
Tablo 15: Tedavi Alan ve Almayan Gruplar Arasında İgG Farkı .....	39
Tablo 16: Rituksimab Tedavisi Alan ve Almayan Subgruplar Arasında İgG Farkı ..	40
Tablo 17: Rituksimab Tedavisi Alan ve Almayan Subgruplar Arasında İgG Farkı ..	42
Tablo 18: Rituksimab İçeren ve Rituksimab Dışı Tedavi Alan Gruplarda Tedavi Öncesi-Sonrası İgG Farkı .....	43

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Periferik Yayımda KLL Hücreleri .....	9
Şekil 2: KLL’de Prognostik Faktörler.....	13
Şekil 3: CD19+ Lenfoproliferatif Hastalıklarda İmmunfenotipe Göre Ayırıcı Tanı .	15
Şekil 4: KLL’de İmmunregülasyonun Varsayımsal Modeli .....	27
Şekil 5: Yaşa Göre İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı.....	37
Şekil 6: Cinsiyete Göre İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı .....	37
Şekil 7: Tanı Anı RAİ Evresine Göre İgG Normal /Düşük Olan Olgu Dağılımı .....	38
Şekil 8: Tedavi Durumuna Göre İgG Normal/Düşük Olan Olgu Dağılımı .....	39
Şekil 9: Tedavi Alan ve Almayan Gruplarda İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı .....	40
Şekil 10: Rituksimab İçeren ve Rituksimab Dışı Tedavi Gruplarında Bazal İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı .....	41
Şekil 11: Rituksimab İçeren ve Rituksimab Dışı Tedavi Gruplarında Tedavi Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı.....	41
Şekil 12: Tedavi Öncesi Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı .....	42
Şekil 13: Rituksimab İçeren Tedavi Alanlarda Tedavi Öncesi ve Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı .....	43
Şekil 14: Rituksimab Dışı Tedavi Alanlarda Tedavi Öncesi ve Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı .....	44

## ÖZET

**Giriş:** Kronik lenfositik lösemi hastalığı B hücrelerinden köken alan, özellikle yaşlı jenerasyonda görülen, Batı ülkelerinde hematolojik maligniteler arasında %30 gibi büyük bir oranla kendini gösteren bir patolojidir. KLL hastalarında morbiditenin en önemli nedenlerinden biri özellikle hastalığın ileri aşamalarında gözlenen sekonder immun yetersizlik ve bununla ilişkili enfeksiyonlardır. KLL’de kullanılan kemotöropatik ve immünoterapötik ajanlar da sekonder immun yetmezlik ve hipogammoglobulinemi gelişmesine katkıda bulunabilirler. KLL hastalarında immünglobulin düzeylerinin hastalık evresi ve uygulanan kemoterapi ve özellikle rituksimab tedavisi ile ilişkisine dair net bir fikir birliği yoktur ve araştırmalar devam etmektedir.

**Amaç:** Hastanemiz hematoloji polikliniğinden KLL tanısıyla takipli hastalarımızın dosyaları retrospektif olarak taranarak olguların yüzde kaçında hipogamaglobulinemi olduğu, bunun evre ile ilişkisi; ayrıca kemoterapi ve immünoterapi almaları ile alakası olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede hangi evrede yada tedavi sonrası hipogamaglobulinemi daha sık gözleniyorsa, ona göre bu olgularda serum immünglobulinlerin taranıp, özellikle de sık enfeksiyon atağı geçirmekte olan bu hastalarda klinisyenlere gerekli immünglobulin replasmanı yapılması önerilerek ölümcül enfeksiyonlardan erken korunma tedbiri alınmış olunmasının sağlanmasına yönelik tekliflerimiz çalışmamız sonucunda mümkün olabilir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada veriler İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğinde 2008-2016 yılları arasında KLL tanısı ile takipli 74 olgunun dosyası ve bilgisayardaki verileri retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Şu parametreler özellikle değerlendirildi ve kaydedildi: Olguların yaş, cins gibi demografik özellikleri, RAI evreleme sistemine göre evresi, kemoterapi alıp almadığı, almışsa içeriği; yani özellikle literatürde hipogamaglobulinemiye yol açtığı suçlaması yapılan temel ilaçlardan bir monoklonal antikör olan Rituksimab’ı alıp almadığı. Ayrıca 65 yaş altı ve 65 dahil üstü olarak olgular yaş açısından da iki

gruba ayrılıp sonuçlar irdelendi. Tanı esnası daha kemoterapi almadan tüm olgularda serum IgG düzeyleri, kemoterapi/immünoterapi alan olgularda ayrıca KT sonrası serum IgG bakılanlardaki IgG seviyeleri değerlendirilmeye alınıp normal seviyede olan ve düşük saptananlar olarak iki farklı gruba ayrıldı. Serum IgG düzeyi 700mg/dl altı olanlar düşük, 700mg/dl üzeri olanlar normal kabul edildi. Serum IgG seviyelerinin normal yada düşüklüğü ile hastalık evresi, yaş/cins ilişkisi, kemoterapi alıp almamaya ilişkisi, tedavi alan grupta immünoterapi alanla immünoterapi içermeyen kemoterapi alanlar arasında serum IgG düzey farklılığı olup olmadığı ayrıca subgrup analizlerle değerlendirilmeye tabi tutuldu.

**Bulgular:** Toplamda 74 olgunun %44.6'sı (33) 65 yaş altı, %55.4'ü (41) ise 65 yaş ve üzerideydi. Hastaların % 43.2'si (32) kadın, %56.8'i (42) erkek idi. Evreye dağılımı ise: %29.7'si (22) evre 0, %20.3'ü (15) evre I, %33.8'i (25) evre II, %8.1'i (6) evre III, %8.1'i (6) ise evre IV idi. 74 hastanın %43.2'si (32) KT almış, %56.8' i (42) ise halen KT almadan takip edilmişti. Hastalarımızın %29.7'u (22 olgu) rituksimab ve/veya rituksimab içeren kombine tedavi, %13.5'i (10 hasta) ise rituksimab içermeyen kemoterapötik ajanlarla tedavi edilmişti. Olguların değerlendirmeye tabi tutulan parametrelerinin istatistiki analizi sonucunda: tanı anında hipogammaglobulinemi sıklığı %5.4 iken halbuki KT alan KLL'li olgulardaki bu oran %55 gibi oldukça yüksek olarak saptandı. Toplamda KT alan 32 hastanın yalnız 20'sinin tedavi sonrası serum İgG düzeyine bakıldığından, dolayısıyla sadece bu hastalar değerlendirilmeye alındı. IgG normal ve düşük olan grupta hastaların sırayla yaş ve cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.624; p =1.000).Yine RAI evresi ile serum IgG ilişkisine bakılınca: ileri evrelerde IgG düşüklüğü sıklığı daha fazla idi (p:0,000).Ayrıca IgG düşük saptanan olguların analizlerinde KT alma(Ritux'lı yada Rituk'sız) yüzdesi, İgG'si normal olan gruba göre daha yüksek oranda saptandı ve istatistiki açıdanda anlamlı idi (p = 0.031). Olgular tedavi alan ve almayan olarak gruplandırılıp; tedavi alanların ayrıca bazal serum IgG düzeyi tetkiki yanısıra tedavi sonrasında IgG düzeylerine bakıldı ve fark incelendi. Tedavi alan grupta tedavi sonrası IgG düzeyinde tedavi öncesi bazal IgG'ye göre daha fazla düşüklük (p=0,008 ) tespit edildi. Ayrıca tedavi alanları da rituksimab alan ve almayan olarak 2 alt grup olarak irdediğimizde bazal IgG farkı olmadığı halde rituksimab verilen olgularda tedavi sonrası daha fazla IgG düşüklüğü

saptandı ve istatistiki açıdan anlamlıydı ( $p = 0.007$ ) . Rituksimab dışı grupta tedavi sonrası IgG düşük olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı ( $p = 0.317$ ) değişim göstermedi.

**Sonuç ve Tartışma:** Çalışmamızın sonuçlarına göre tanı anında hipogammaglobulinemi prevalansı %5.4 olarak saptandı. İleri RAI evre hastalarda hipogammaglobulinemi görülme oranı anlamlı artış göstermekteydi. İmmunglobulin düzeyinin demografik parametrelerle ilişkisi tespit edilmedi. Tedavi alan olgularda, özellikle rituksimab tedavisi sonrası immunglobulin G düzeylerinde anlamlı düşme saptandı; rituksimab tedavisi sonrası hipogammaglobulinemi gelişim yüzdesi ise %76.9 gibi belirgin yüksekti. Ancak bu durumun sadece rituksimab kullanımına bağlı olduğunu ifade etmek için diğer ilave faktörlerin hesaba katılıp elimine edilmesi ve daha büyük hasta grupları ile çalışma yapılmasına gereksinim vardır. RAI evrelmesine göre II evreden başlayarak , özellikle son evrelerde immunglobulin G düzeyi daha fazla düşmekteydi; dolayısıyla ileri evre olgularda serum IgG düzeyi tespitinin yapılması uygundur denilebilir. Ayrıca rituksimab tedavisi öncesi bazal serum IgG düzeyi bakılması ve tedavi sonrasında da aralıklı kontrolü önerilir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, İmmunglobulin G, hipogammaglobulinemi, Sekonder immün yetmezlik

## SUMMARY

**Introduction:** Chronic lymphocytic leukemia is a pathology originating from B cells, especially in elderly generations, with a rate of 30% among hematological malignancies in Western countries. One of the most important causes of morbidity in CLL patients is the secondary infection, which is observed in the advanced stages of the disease, and its associated infections. Chemotherapeutic and immunotherapeutic agents used in CLL may contribute to the development of the secondary immunodeficiency and hypogammaglobulinemia. There is no clear consensus on the relationship between immunoglobulin levels and disease progression, and chemotherapy and rituximab treatment in CLL patients, and further studies are underway

**Objective:** This research aims to evaluate the percentage of the cases with hypogammaglobulinemia based on the retrospective screening of CLL diagnosed patients' files obtained from our hematology polyclinic, the relationship between the hypogammaglobulinemia and the stage of the disease, and the effects of taking chemotherapy and immunotherapy. Thanks to the results of this study, we could recommend that serum immunoglobulins to be screened if the hypogammaglobulinemia is more frequent at any stage or after treatment, especially in those patients with frequent infection episodes, suggesting that clinicians should be given necessary immunoglobulin replacement for early protection from lethal infections.

**Materials and Methods:** The data were obtained by retrospectively examining the files and the data on a computer of 74 patients who were diagnosed with KLL in the hematology polyclinic of Istanbul Training and Research Hospital during the years of 2008-2016. The following parameters were particularly evaluated and recorded: demographic characteristics such as age and gender, the phase according to RAI system, whether the patients received chemotherapy, especially the details if they did; namely whether they received a monoclonal antibody – Rituximab - that have been accused of causing hypogammaglobulinemia in the literature. Additionally, two

groups were identified in terms of ages: those that are below 65 years old and over 65 years old (including the age of 65) and the results were examined. Patients were separated into 2 groups including the normal level and lower level by examining the serum IgG levels in all cases at the time of diagnosis before taking chemotherapy and in the case who received chemotherapy / immunotherapy, after KT. Serum IgG levels below 700mg / dl were considered to be low and those above 700mg / dl as normal. The relationship between the normal or low level of serum IgG and the phase of the disease, age / sex issues and the effects of taking chemotherapy, the identification of whether there is a difference in serum IgG levels among treated patients who received immunotherapy and those received chemotherapy without immunotherapy were also assessed by subgroup analysis.

**Findings:** In total, 44.6% (33) of 74 patients were under 65 years old and 55.4% (41) were 65 and over 65 years old. 43.2% (32) of the patients were female and 56.8% (42) were male. Stage distribution was like that: 29.7% (22) in stage 0, 20.3% (15) in stage I, 33.8% (25) in stage II, 8.1% (6) in stage III and 8.1% (6) in stage IV. Out of 74 patients, 43.2% (32) received CT and 56.8% (42) were still monitored without receiving CT. 29.7% (22 cases) of our patients were treated with a combined treatment containing rituximab, and 13.5% (10 patients) with chemotherapeutic agents without rituximab. The statistical analysis of the parameters evaluated for the cases indicates that the frequency of hypogammaglobulinemia was 5.4% during the time of diagnosis whereas this rate was found to be as high as 55% in the CLL cases received CT. Only 20 out of 32 patients, who received CT were evaluated for the research purposes considering that they had a serum IgG level check after treatment. There was no significant relationship in the age and sex categories respectively ( $P = 0.624$ ,  $p = 1.000$ ) in the normal and low IgG group patients. When we compared the relationship between RAI and serum IgG levels, the incidence of low IgG was higher in advanced stages ( $p: 0,000$ ). On the other hand, the analysis of low IgG cases determines that the percentage of received CT (without Ritux and Rituk) was higher than the IgG normal group and statistically significant ( $p = 0.031$ ). The cases were grouped as receiving and not receiving treatment; the treated group was also examined for basal serum IgG levels, as well as IgG levels after treatment and the difference was examined. In the treated group, IgG level after treatment was lower

than baseline IgG ( $p=0.008$ ). Additionally, when we examined treated patients as two subgroups with and without rituximab, the rituximab-treated group had lower IgG levels after treatment, even though there was no difference baseline scenario, and the result was statistically significant ( $p= 0.007$ ). The number of the patients with low IgG level after treatment in the non-rituxumab group did not change significantly ( $p= 0.317$ ) compared to before treatment results.

**Conclusion and Discussion:** The prevalence of hypogammaglobulinemia was 5.4% at the time of diagnosis according to the results of our study. The rate of hypogammaglobulinemia was significantly increased in the last stage RAI patients. The relation of an immunoglobulin level with demographic parameters was not determined. Significant reductions were observed in immunoglobulin G levels in patients after treatment, especially after rituximab treatment; the percentage of development of hypogammaglobulinemia after rituximab treatment was significantly higher (76.9%). However, there is a need to add and eliminate other additional factors to account for this condition and to work with larger groups of patients to indicate that it is only dependent on the use of rituximab.

According to our study, immunoglobulin G level was decreasing starting from stage II, especially in the last stages; therefore, a serum IgG level check in the last stages was recommended. Finally, basal serum IgG levels should be checked before rituximab treatment, and intermittent control is recommended after the treatment.

**Key words:** Chronic lymphocytic leukemia, Immunglobulin G, hypogammaglobulinemia, Seconder immunodeficiency



# 1. GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi hastalığı B hücrelerinden köken alan bir lenfoproliferatif hastalıktır. Erişkinlerde en sık görülen lösemi türü olan KLL Batı ülkelerinde tüm hematolojik maligniteler arasında %30 gibi büyük oranla kendine yer edinmiştir . KLL hastalığının kliniği, sürvisi çok heterojendir, yıllarca hiç bir tedaviye ihtiyaç duymadan yaşayan asemptomatik hastalarla beraber, kabaca aynı oranda tanı anında kemik iliği infiltrasyonu ve masif organomegali gibi bulgularla karşımıza çıkan ve maximum 1-2 yıl gibi kısa bir sürede hayatını kaybeden olgular da görülmektedir. Klinik prezantasyonu ve prognozu bu kadar değişkenlik gösteren bu hastalıkta mortalite ve morbiditenin esas nedenlerinden birini %25-50 gibi bir oranla enfeksiyon komplikasyonları oluşturmaktadır. (1) Bu komplikasyonun sık görülmesinin ve ölümcül seyretmesinin sebebi hastalığın doğası ve/veya uygulanan tedavinin yan etkisi gibi multifaktöriyel sebeplerle gelişen immundefisit durumundan dolayı enfeksiyonlara karşı hassasiyetin oluşmasıdır.

Sekonder immun yetmezlik sebebi olarak hipogammaglobulinemi ve T hücre defekti, bu hastalarda oldukça yaygındır ve ileri evre hastalığı ile daha belirgin hale gelir(2). KLL'nin doğal seyrinde gelişen hipogammoglobulinemi, KLL'li hastalarda görülen sekonder immun yetmezliğin en kolay tanınan ve kolayca ölçülebilen yönlerinden biridir ve bakteriyel enfeksiyon insidansına belirli etkileri vardır. Hipogammaglobulinemi, klonal olmayan CD5-B hücrelerinin anormal fonksiyonundan kaynaklanan hatalı poliklonal Ig üretimi gibi kompleks patogenetik yollarla oluşmaktadır.(3) Bununla birlikte KLL'de NK hücre fonksiyonunda ve kompleman sistem işleyişinde de disregülasyon görülmektedir Ayrıca KLL'de kullanılan kemotöropatik ve biyolojik ajanlar da immun sistem hücreleri üzerine direk ve/veya dolaylı etkileri sebebiyle sekonder immun yetmezlik durumunun derinleşmesine katkıda bulunabilirler. Özellikle B hücre monoklonal antikor tedavileri, örneğin CD20 yüzey belirteçine karşı geliştirilmiş rituksimab, B hücrelerin apoptozisine yol açarak bu hücrelerin azalmasına sebebiyet vermektedir. Bu etki nedeniyle de tedavinin azalmış immunglobulin üretimi ile sonuçlanması beklenmektedir. Şimdiye kadar konu ile ilgili parça parça da olsa çalışmalar

mevcuttur. Ama hala KLL hastalarında gammoglobulin düzeylerinin hastalık evresi ile ilişkisi ve tedavi sonrası nasıl etkilendiğine dair fikir birliği yoktur ve araştırmalar devam etmektedir.

Hastanemiz hematoloji polklinikinde takipli KLL tanılı hastalarla yaptığımız bu çalışmada olguların tanı esnasında sahip oldukları RAİ evresi ile eş zamanlı bakılmış bazal immunglobulin G düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Ayrıca tedavi alan ve almayan hasta grupları arasında, tedavi alan grup içinde ise monoklonal antikor tedavisi alan ve almayanlar arasında serum immunglobulin G düzeyleri normal/düşük olan vaka oranlarını karşılaştırdık. Bunlarla birlikte immunglobulin G düzeyini etkileyebilecek yaş ve cinsiyet parametreleri ile de bazal İgG seviyesi arasında ilişki incelendi. Tedavi öncesi sonrası, altgrup olarak rituksimab tedavisi öncesi sonrası immunglobulin düzeyi değişimi de bu çalışmada irdelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEMATOLOJİK MALİGNİTELER

Hematopoetik ve lenfoid sistemin malign karakterdeki neoplazileri, biyolojik ve klinik olarak oldukça heterojen bir hastalık topluluğudur. Hematolojik maligniteler morfolojik, immunofenotipik, genetik ve klinik farklılıkları gözetilerek 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama 2008 de (Tablo 1) ve son olarak 2016 yılında güncellenmiştir (4,5).

**Tablo 1: Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması**

1. Myeloid neoplaziler
  - Akut Myeloid Lösemi
  - Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar
  - Myelodisplastik Sendromlar
  - Myelodisplastik/ Myeloproliferatif Hastalıklar
2. Lenfoid Neoplaziler (Tablo 2)
3. Şüpheli Seriyeye ait Akut Lösemiler
4. Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 Anomalisi ile Birlikte Olan Myeloid ve Lenfoid Neoplaziler
5. Hodgkin Lenfoma(Tablo 2)
6. Histiyositik ve Dendritik Hücre Neoplazileri
7. Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar

*NK:Natural Killer, PDGFRA: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha, PDGFRB: Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta, FGFR1: Fibroblast Growth Factor receptor*

**Myeloid neoplazmalar** - Normalde eritrosit, granülosit (nötrofil, bazofil ve eozinofil), monosit veya megakaryosit öncüleri olan kemik iliği progenitör hücrelerinden gelişirler.

**Lenfoid neoplazmlar** (tablo 2) - B hücresi progenitörlerinden (kemik iliği kaynaklı), T hücre progenitörlerinden (timus türevi), olgun T lenfositlerinden (T-helper, T-killer, T-regülatör) veya olgun B lenfositlerinden (B hücreleri veya plazma hücreleri) gelişirler.

**Histiyositik / dendritik neoplaziler** (tablo 1) - Normalde "profesyonel" antijen sunan hücrelere (dendritik hücreler) veya doku makrofajlarına (histiyosit) dönüşen hücrelerden gelişir.

**Tablo 2: Lenfoid Malignitelerin WHO Sınıflandırılması(4,5)**

<b>B HÜCRE KAYNAKLI</b>	<b>T HÜCRE KAYNAKLI</b>	<b>HODGKİN HASTALIĞI</b>
Öncü B hücreli neoplazm <b>Prekürsör B lenfoblastik lösemi/ lenfoma</b> (Öncü B hücreli akut lenfoblastik lösemi)	Öncü T hücreli neoplazm <b>Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma (Öncü T hücreli akut lenfoblastik lösemi)</b>	<b>a.Nodüler lenfosit zengin Hodgkin lenfoma</b>
<b>MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZMLAR</b> B hücreli kronik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma B hücreli prolenfositik lösemi Lenfoplazmositik lenfoma (Waldenström makroglobulinemisi) Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma(villöz lenfositler olabilir) Tüylü hücreli lösemi Plazma hücreli myelom/plazmasitom Ekstranodal marjinal zon B cell MALT tipi lenfoma Mantle hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Nodal marjinal zon B hücreli lenfoma (monositoid B hücreleri) Diffüz büyük B hücreli lenfoma (alt tipleri ile birlikte) Burkit lenfoma/ Burkit hücreli lösemi Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma Plazmoblastik lenfoma Primer effüzyon lenfoma HHV8+ ile ortaya çıkan büyük B hücreli lenfoma- multicentric Castleman hastalığı İntravasküler büyük B hücreli lenfoma ALK+ büyük B hücreli lenfoma	<b>Matür(periferel) T hücreli neoplazmlar</b> T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli granuler lenfositik lösemi Agressif NK hücreli lösemi Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi(HTLV-1+) Extranodal NK/T hücreli lenfoma, nasal tip Enteropati tip T hücreli lenfoma Hepatosplenik <sup>®</sup> Thücreli lenfoma Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma Mukozis fungoides/Sezary sendromu Anaplastik büyük hücreli lenfoma, primer kutanöz tip Periferel T hücreli lenfoma, başka yerde sınıflandırılmayan(NOS) Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK+ Primer kutanöz $\gamma\delta$ T-cell lymphoma	<b>b.Klassik Hodgkin lenfoma</b> *Noduler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma *Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma *Mix hücreli klasik Hodgkin lenfoma *Lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma

HHV-insan herpesvirüsü; HTLV- human T-hücreli lenfotropik virüsü; MALT- mukoza ilişkili lenfoid doku; NK-natural killer; WHO-dünya sağlık örgütü.

## **2.2. KRONİK LENFOİD LÖSEMİ**

### **2.2.1. B Hücrelerinin Gelişimi**

B lenfositler, birçok kan hücre serisinin kökeni gibi, canlının hayatı boyunca üretme kapasitesi olan hematopoietik kök hücrelerinden köken alırlar. İnterlökin 7 reseptörüne sahip ortak lenfoid öncüller olarak bilinen multipotent kök hücre grubu; lenfoid, miyeloid/megakaryosit/eritroid ayrımından sonraki lenfoid seri gelişimde ilk basamak olarak kabul edilmektedir (7). Lenfoid öncüller daha sonra T veya B lenfositlere dönüşürler. Lenfoid öncüllerin oluşmasından sonra B hücrelerin özelleşmesi için EBF (erken B hücre faktörü), E2A ve PAX 5 transkripsiyon faktörleri işlev görür (8).

B hücre olgunlaşması erken (antijen bağımsız) ve geç (antijen bağımlı) evrelerden oluşur. Pre B hücresinde Ig ağır zincir düzenlenmesinin ardından hafif zincir oluşumu gerçekleşir. Böylelikle yüzeyinde tam bir Ig molekülü ifadelenen olgun B hücresi oluşur ve erken-antijen bağımsız evre tamamlanmış olur. Olgun ancak antijenle karşılaşmamış naif B hücresi kemik iliğinden ayrılarak periferik lenfoid dokulara gider. Geç ya da antijen bağımlı evrede, antijenle karşılaşan B hücreleri lenf nodlarının germinal merkezlerinde toplanıp antikor sentezleyebilen B hücreleri veya bellek hücrelerine dönüşürler (6). Burada sentroblast adını alırlar, hızla bölünürler ve değişken gen bölgelerinde somatik hipermutasyon meydana gelir. Sentroblastlardan köken alan sentrositlerin artmış antijen bağlama ve yüksek afinite ile antikor üretme kapasiteleri vardır. Bu hücreler antijen varlığında çoğalırlar. Sentrositler plazmablastlara ya da bellek B hücrelerine (antijenle karşılaşmış B hücreleri) dönüşürler. Yeniden antijenle uyarıldıklarında, bu uyarıya çoğalma ya da immunglobulin sentezi ile cevap verirler.(9)

### **2.2.2. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalığının Tanımı, Et Yolojisi, Epidemiyolojisi**

1900'li yılların başında tanınmaya başlanan kronik lenfositik lösemi; periferik kan, kemik iliği, lenfoid organları tutan; olgun, uzun ömürlü, monomorfik yuvarlak B lenfositlerin klonal olarak çoğalmasıyla giden bir lenfoproliferatif hastalıktır. Kronik lenfositik lösemi ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) ortak

patolojik hücre grubundan köken aldığından aynı hastalık gibi değerlendirilmesi ile birlikte klinik olarak lösemik ya da nodal ögelerin baskın olmasıyla birbirleriyle ayrılırlar. Lenf nodu tutulumu daha sık olan, kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeni durumu olmayan ve periferik kanda  $5 \times 10^9/l$ 'den az lenfositte sahip daha az sıklıklı, lösemisiz vakalar SLL olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum, aynı hastalığın farklı klinik bulgusunu temsil eder ve KLL ile aynı yönetim yönergelerini takip eder (12,33). KLL benzeri immunofenotipik profile sahip, periferik kanda lenfosit sayısı  $5 \times 10^9/l$ ' den daha az olan ve lenfoproliferatif hastalıkların başka bir belirti ve semptomu bulunmayan vakalar ‘‘KLL-benzeri monoklonal B hücre lenfositozu’’ olarak klasifiye edilmelidir. (12,18, 33).

KLL erişkinlerde görülen lösemilerin %30'unu oluşturur. Batı toplumlarında görülme sıklığı 4-6/100000 olmakla birlikte yetişkinler arasında en yaygın lösemiye temsil eder. Çin, Hindistan, Japonya gibi toplumlarda batı toplumlarına göre bu hastalığa yakalanma oranı yaklaşık 20-30 kat daha düşüktür.(15) KLL görülme insidansı yaşla orantılı olarak artmaktadır (10,11). Hastaların %70'inden fazlası 65 yaşından büyük, SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) veritabanı 2000-2005 verilerine göre ortanca tanı yaşı 72 olsa da, son on yılda genç bireylerde bu teşhis oranının artışı gözlemlenmiştir. Kadın:erkek oranı 1:1.5-2 olarak bildirilmiştir (18).

KLL'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ailesel yatkınlık belirgindir. KLL hastalarının birinci derece yakınlarında lenfoproliferatif hastalık görülme sıklığının 2,6 kat, KLL görülme sıklığının 8,5 kat arttığı gösterilmiştir (13,14). Ancak zehirli maddeler ve radyasyon etkisinin KLL insidansını arttırmadığı gözlemlenmiştir (2). KLL ile çevresel faktörler arasında bağlantıyı tarayan çalışmaların birinde güneşe maruz kalmanın koruyucu bir etkisi olduğu halde çiftlikde yaşayan veya çalışan kişilerde KLL gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmiş (16). Ayrıca bu çalışmada, kuaförlerde de artmış bir risk durumu gözlemlenmiş, ama saç boyası kullanımının risk artışı ile ilişkisi bulunmamıştır. Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde daha sık KLL tanısı konulduğuna dair referanslar olsa da, C hepatiti tüm lenfoproliferatif hastalıklar için risk oluşturduğundan bu KLL'ye spesifik olarak değerlendirilmemelidir (16,17).

### 2.2.3. KLL Biyolojisi ve Genetiği

KLL hücrelerinin normal B lenfosit gelişim sürecindeki karşılığının antijenle karşılaşmış B lenfositlerin (bellek B hücreleri) olduğu öngörülmektedir. KLL kök hücresi ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Şu ana kadar Japonya’da yapılan bir çalışma haricinde ksenogenik transplantasyonla hayvan modellerinde KLL oluşturulamamıştır (19).

Hastaların %60’ında IGHV mutasyonu mevcuttur. Hem mutasyona uğramış olanların, hem de uğramayanların bellek B hücrelerinden geliştiği kabul edilmektedir. KLL patolojisinde BHR (B hücre reseptör) aktivasyonu temel rol oynamaktadır. Mutasyon olmayan olgularda yüzey immunoglobülin M’e bağlanma sonrası B hücre reseptör (BHR) zincir reaksiyonları görülmekte olup, bu reaksiyonlar hücre siklusu, sitoskeletal yapılanma ve çoğalma gibi fonksiyonları yönetmektedir. Mutasyonlu olgularda bu reaksiyon olmamakta veya daha zayıf ve geçici olarak yüzey immunoglobulin D gibi diğer B hücre reseptörlerinden reaksiyon devam etmektedir. CD38 ve ZAP-70, BHR’in uyarılmasıyla aktifleşen sinyal yolağında etkili moleküller olup, mutasyonsuz hücrelerde mutasyonlu olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunur (20,21).

KLL hastalarının %20’sinde, klonal B hücre reseptörleri belli kalıplar içinde dar bir dağılım göstermektedir. Sıklıkla immunoglobulin ağır zincir mutasyonu olmayan vakalarda bu özelliğe rastlanmaktadır (22).

BHR’nin uyarılmasıyla aktive olan syk ve lyn gibi protein tirozin kinazların (PTK) aşırı üretimi antiapoptotik etki göstermektedir. Bak ve Bax gibi apoptotik proteinlerin üretimi azalmış ve Bcl-2 ve Bcl-XL gibi anti-apoptotik proteinler artmıştır (23). Bu KLL patolojisinde apoptoz bozukluğunun önemini vurgulamaktadır. Bununla beraber bozulmuş apoptozun yanında hücre çoğalmasının da devam ettiği bilinmektedir. Döteryumun yeni çoğalan hücrelerin DNA’sına bağlanması ölçülerek KLL hücrelerinin düşük ama ölçülebilir bir çoğalma hızı olduğu gösterilmiştir (24). KLL hücrelerinin alışılmış mitojenlerle çoğalma hızının düşük olması nedeniyle sitogenetik çalışmalar temel olarak FISH tekniği ile yapılmaktadır.

#### 2.2.4. KLL'nin Tanı Ölçetleri ve Klinik Prezantasyonu

KLL tanı kriterlerini tanımlayan ve yaygın kullanılan iki adet rehber mevcuttur. Bunlardan ilki Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Sponsorluğundaki Çalışma Grubu (NCI-WG), diğeri ise Uluslar arası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu" (IWCLL)'dur. KLL tanısında en kabul gören NCI-WG tanı kriterleridir (25) (tablo3)

**Tablo 3: NCI-WG KLL Tanı Kriterleri**

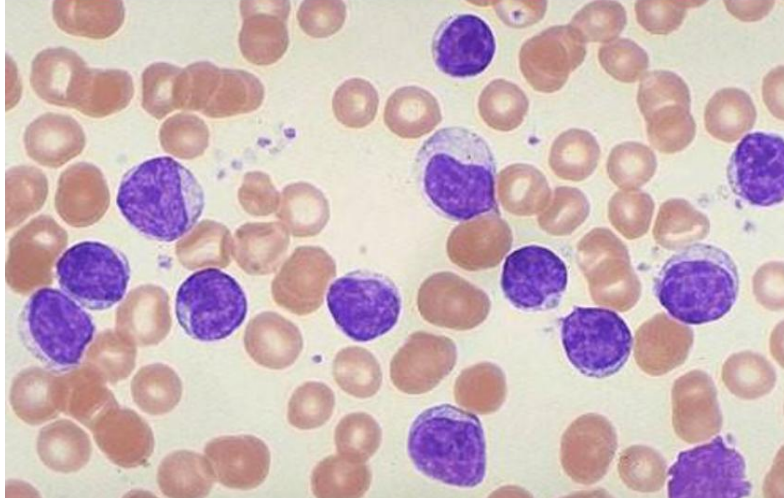
1.Periferik kanda lenfositoz: 5.000/mm <sup>3</sup> (En az 3 ay)
2.İmmunfenotipleme: En az 1 adet B hücre işareti (CD19, CD20, CD23) + CD5
3.Kemik iliğinde lenfositoz: $\geq$ %30
4.Atipik hücre oranı :< %55

Tanı:1 no'lu kriter ile birlikte 2 veya 3 no'lu kriter; ya da lenfosit sayısı 5.000/mm<sup>3</sup>'ten düşükse, 2 ve 3 no'lu kriter birlikte bulunmalıdır

KLL'de lösemik hücreler dar sitoplazmalı, yoğun çekirdekli, çekirdekçiği ayırt edilemeyen, küçük olgun lenfositlerdir. Büyük, atipik lenfositler veya prolenfositler görülebilmekle birlikte oranı %55'i aşmamalıdır; aşarsa prolenfositik lösemi olarak tanımlanır. Periferik yaymada sıklıkla parçalanmış lenfositler gözlenir (*basket cells, smudge cells, smear cells*) ve bunların yoğunluğu lenfosit sayısının artması ile çoğalır. Kemik iliği aspirasyonunda lenfositlerin oranı % 30'dan fazladır ve yeni tanı konulan hastalarda bazen % 100'lere kadar çıkabilir. Geri kalan hücreler normal myeloid ve eritroid hücrelerdir.

İmmunfenotipik olarak da KLL hücreleri B hücre yüzey belirteçleri CD19, CD20, CD43, CD79b dışında T hücre belirteçi olan CD5 de taşırlar. CD20 ve CD79b (alternatif bölünme nedeniyle CD79a aşırı eksprese olur ) ve yüzey immünoglobulinlerin(IgM, IgD) daha düşük ifade olunması karakteriktir. CD23 pozitif ve CD10 negatiftir. Bellek B lenfositlerinden köken aldıklarını destekler şekilde CD27 pozitiflikleri de vardır.





**Şekil 1: Periferik Yaymada KLL Hücreleri**

Lenfosit sayısı 5000-15000/ $\mu$ L arasında ise tanı konulması için klonalite (kappa ve lambda hafif zincir fazlalığı veya immunglobulin gen yeniden düzenlenmesi) bulgusu olması gerekir. Lösemik hücre klonu kappa veya lambda hafif zincirlerinden birini taşır. KLL hücreleri genellikle FMC7 için negatif olup, %16'sı pozitifdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar CD200'ün de KLL ile diğer lenfoproliferatif hastalıklar arasındaki ayırıcı tanıda( özellikle MHL ile) kullanılabilir bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda CD200 KLL' de ifade olursa da MHL de bulunmamıştır.(26) Moreau ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlama sisteminde CD5, CD23 ve zayıf yüzey immunoglobulin ifadenmesi birer puan ve CD79b ve FMC7'nin zayıf ifadenmesi ya da yokluğu birer puan olarak hesaplanmaktadır. KLL vakalarının %92'sinde skor 4-5'dir (27,28)

KLL'de klinik prezentasyon: Hastaların çoğu teşhis anında asemptomatiktir ve hastalık çeşitli sebeplerle yapılan kan değerlendirmelerinde lenfosit sayısının artması nedeniyle tespit edilir. Ancak bazı vakalar palpe edilebilen lenfadenopati ve / veya splenomegali gibi aşikar bulgularla başvururlar. KLL'de B semptomu (enfeksiyon bulgusu olmaksızın  $\geq 2$  hafta süresince  $38.0^{\circ}\text{C}$  ve daha yüksek nedeni bilinmeyen ateş; son 6 ay içinde% 10 veya daha fazla istemsiz kilo kaybı; veya enfeksiyon bulgusu olmaksızın 1 aydan fazla devam eden gece terlemesi) nadir görülür. İleri evre hastalarda yorgunluk, kırgınlık, sekonder kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle oluşan anemiye bağlı fiziksel egzersize intolerans (anemi genellikle

normokromik ve normositiktir), trombositopeni nedeniyle kanama bulguları saptanabilir. KLL'de kemik iliği diffüz, interstisyel, noduler ve karışık (noduler+interstisyel) olmak üzere dört şekilde infiltre olabilir. Bunlardan en sık karışık tutulumla rastlanırken en az noduler tutulum görülmektedir. Diffüz tutulumda yağ hücreleri tamamen silinmiştir ve prognoz en kötüdür (29). Lenf nodu yapısı periferik kandaki lösemik hücrelerin lenf nodunu diffüz infiltre etmesi şeklinde görülür. Lenf nodunun histolojisi küçük lenfositik lenfoma ile aynıdır.

KLL'de humoral ve hücrel immun yetmezlik sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık söz konusudur. İlerlemiş hastalık hem hastalığın doğası, hem de yapılan tedavinin yan etkisi sebebiyle artan enfeksiyon komplikasyonları ile karakterize olunur ki, buda ana ölüm nedenini temsil eder.

Kronik lenfositik lösemi hastalığının çeşitli evrelerinde otoimmün olaylar da tezahür edebilir. Çoğu durumda hematopoietiklere karşı oluşan bir otoimmünite söz konusudur. En sık otoimmün hemolitik anemi (OIHA) (% 10-25), bunu takiben immün trombositopeni (ITP,% 1-5) görülür. Saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) ve otoimmün nötropeni çok nadir de olsa ortaya çıkabilir (sırasıyla% 1 ve% 0.2 oranında) (30). Eritrosit ve plateletlerin membran antijenlerine karşı oluşan otoantikörlerin malign olmayan B hücre klonları tarafından sentez edildiği de vurgulanmalıdır. Bu da KLL'ye bağlı ortaya çıkan immün disregülasyon (31) ile açıklanmaktadır. Ayrıca paraneoplastik pemfigus, kazanılmış anjiödem ve soğuk aglutinin hastalığı KLL'nin nadir görülen, nonhematolojik otoimmün komplikasyonlarıdır (32).

Diğer lösemilerden farklı olarak (özellikle, akut miyeloid lösemiden) KLL'de yüksek mutlak lenfosit sayısı (hiperlökositoz-KLL'de sıkca görülür) lökostaz semptom ve bulgularına sebep olmaz ve tedavi kriteri olarak değerlendirilmez.

KLL'li hastalarının yaklaşık %10'nunda yüksek agresif B hücreli lenfomalarla sonuçlanan Richter transformasyonu gerçekleşir.

### 2.2.5. KLL'de Evreleme ve Prognoz

Evrelemede yaygın olarak kullanılan 2 sistem bulunmaktadır: Rai sistemi ve Binet sistemi (tablo 5). Orijinal Rai sistemi 5 prognostik gruptan oluşurken modifiye Rai sistemi ile 3 prognostik gruba indirilmiştir (tablo4).

**Tablo 4: Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi (34)**

MODİFİYE RAI	RAI	
Düşük risk	0	Lenfositoz (>5000 lenfosit/ $\mu$ L) ya da kemik iliğinde>%30 lenfoid hücre
Orta risk	I	Lenfadenomegali
	II	Hepatomegali ve/veya splenomegali
Yüksek risk	III	Anemi(Hb<11 g/dL)
	IV	Trombositopeni(PLT<100x10 <sup>9</sup> /L)

**Tablo 5: Binet Evreleme Sistemi(35)**

A	Hb $\geq$ 10g/dL, PLT $\geq$ 100x10 <sup>9</sup> /L, en fazla 2 bölge tutulumu
B	Hb $\geq$ 10g/dL, PLT $\geq$ 100x10 <sup>9</sup> /L, $\geq$ 3 bölge tutulumu
C	Hb<10g/dL), (PLT<100x10 <sup>9</sup> /L),bölge tutulumundan bağımsız
<b>Binet sınıflamasında kullanılan bölgeler:</b> 1. Baş ve boyun (Waldeyer halkası dahil) bir bölge 2. Aksilla (bilateral tutulum dahil) bir bölge 3. İnguinal bölge (yüzeysel femoral lenf nodları ve bilateral tutulum dahil) bir bölge 4. Palpe edilebilen dalak 5. Palpe edilebilen karaciğer	

**Prognoz** - KLL hastalarının klinik seyri son derece heterojendir ve 10 yıllık ortalama genel sağkalım oranına dair sadece kaba veriler mevcuttur, çünkü hastaların hayatta kalma aralıkları birkaç aydan on yıllara kadar değişkenlik gösterebilir. Hastaların yaklaşık üçte biri hiçbir semptom ve bulgu göstermeden ve tedaviye ihtiyaç duymadan düzenli olarak takip edilirler. Öte yandan, aynı oranda ikinci grup hastalarda ise tanı anından hemen sonra tedaviye ihtiyaç vardır; yani derin anemi, trombositopeni, organomegali ve LAM saptanır. Bu grupta survi de çok düşüktür

(yaklaşık 1-2 yıl). Son olarak, kabaca üçte bir oranında diğer hastalarda hastalıkla ilgili çeşitli belirti ve bulgular vardır ve tanı ile değişken zaman aralığında tedaviye ihtiyaç duyulur.

KLL'de geleneksel prognostik faktörler olan klinik parametreler, laboratuvar verileri ve biyolojik faktörler hastaların risk durumunu belirlemede kullanılır. Düşük performans durumu, ileri yaş ve erkek cinsiyetin kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (37). Klinik prognostik parametreler RAİ ve BİNET evreleme sistemi ve lenfosit katlanma zamanı (LKZ-mutlak lenfosit sayısını ikiye katlamak için gereken süre) en çok uygulanan ve tedavi endikasyonu tayininde kullanılan faktörlerdir. GSK Binet A ve modifiye Rai düşük risk grubu hastalar için 10 yıl, Binet B ve modifiye Rai orta risk grubu hastalar için 5-7 yıl, Binet C ve modifiye Rai yüksek risk grubu hastalar için 1-3 yıl olarak tanımlanmaktadır (36). Klinik prognoz belirteçlerinden tedavi yanıtı, toplam sağkalım için en önemli belirteç olarak dikkat çekmektedir.

Klinik ve laboratuvar prognostik faktörlerden bazıları (örneğin, kemik iliği infiltrasyonu, B2mikroglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH), serum timidin-kinaz, çözünebilir CD23) hastalık yükü ile ilişkilidir ve ilerleyici hastalığı gösterir. Yüksek B2- mikroglobulin düzeyi aynı zamanda tedaviye yanıtı ve kısa GSK (genel sağkalım) ile ilişkili bulunmuştur. Bunun dışında özellikle erken evrede prognozu belirlebilecek biyolojik prognostik faktörler de kullanılmaktadır. Bunlara FISH analizi sonuçları, IGVH gen mutasyonu, TP53 mutasyonu dahildir. 17p13 delesyonu vakaların% 80'den fazlasında TP53 mutasyonu ile ilişkilidir ve fludarabin refrakterliği, tedavi direnci ve erken hastalık relapsı ile karakterize edilir (38). Bu delesyonuna sahip hasta grubu ortalama 2 yıl sağkalım ile en kötü prognoza sahiptir. Bir diğer kötü prognostik faktör 11q delesyonudur.(tablo 5 ). Mutasyona uğramamış immunoglobülin ağır zincir değişken bölge geni de (immunoglobulin variable heavy-chain (IGHV)) yüksek riskli hastalık olasılığına işaret etmektedir. Birkaç prospektif klinik araştırma ve retrospektif veri toplama çalışmaları ile CD38 (mikro ortam ile etkileşime giren hücre yüzey proteini), CD49d (VLA-4 reseptörünün integrin alfa 4 alt birimi) ve ZAP70 (bir hücre içi kinaz) bağımsız prognostik belirteçler olarak önerilmiştir. Çalışmalarda bu belirteçlerin yüksek seviyeleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (41,42,43).

Yeni gen mutasyonlarından NOTCH1 artmış Richter transformasyonu riski ile ilişkilidir (39). Ayrıca bu mutasyonu taşıyan grubun FCR kemoterapi kombinasyonundan (40) fayda görmediği, alemtuzumab tedavisi ile daha uzun progresyonsuz sağkalım gösterdiği (44) ortaya kondu. SF3B1 geni de negatif prognostik belirteçtir. Ancak bu yeni gen mutasyonlarından en kötü prognostik faktör, hatta tp53 mutasyonuna benzer olanı BIRC3 mutasyonudur

<b>Parametre</b>	<b>Düşük Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>
<b>Binet</b> evre	A	B ve C
Rai evre	0-I	II-III-IV
Kİ tutulum şekli	Non-diffuz	Diffuz
Kİ lenfosit oranı	≤%80 lenfosit	>80 lenfosit
Lenfosit morfolojisi	Tipik	Atipik
Kromozomal Anomaliler	Normal-Trizomi12-13q14 delesyonu	Del17p-del11q
Kanda lökosit sayısı	≤30-50x10 <sup>9</sup> /L	>30-50x10 <sup>9</sup> /L
Timidin Kinaz	Normal	Artmış
Zap70	Negatif	Pozitif
CD38	Negatif	Pozitif
IgVH mutasyonu	Mutant	Non-mutant
β2 Mikroglobulin düzeyi	Normal	Artış
Lenfosit Katlanma Zamanı	<12 ay	>12 ay
<b>Periferik kanda prolenfosit</b>	<b>&lt;%10</b>	<b>&gt;%10</b>
<b>P53 mutasyon durumu</b>	<b>Non-mutant</b>	<b>Mutant</b>

**Şekil 2: KLL’de Prognostik Faktörler**

**Tablo 6: Genetik Risk Faktörleri(45)**

GENETİK İŞARETLER	PROGNOZ
Del (17p) ve/veya tp53 mutasyonu	Yüksek risk
Del (11q) mut	Orta –Yüksek risk
Trisomi 12	Orta risk
Del 13q	Düşük risk
NOTCH1 mutasyonu	Orta –Yüksek risk
SF3B1 mutasyonu	Orta –Yüksek risk
BIRC3	Yüksek risk
Zorunlu olmayan ancak gelişmiş merkezlerde önerilen moleküler parametreler.	

### 2.2.6. Ayırıcı Tanı

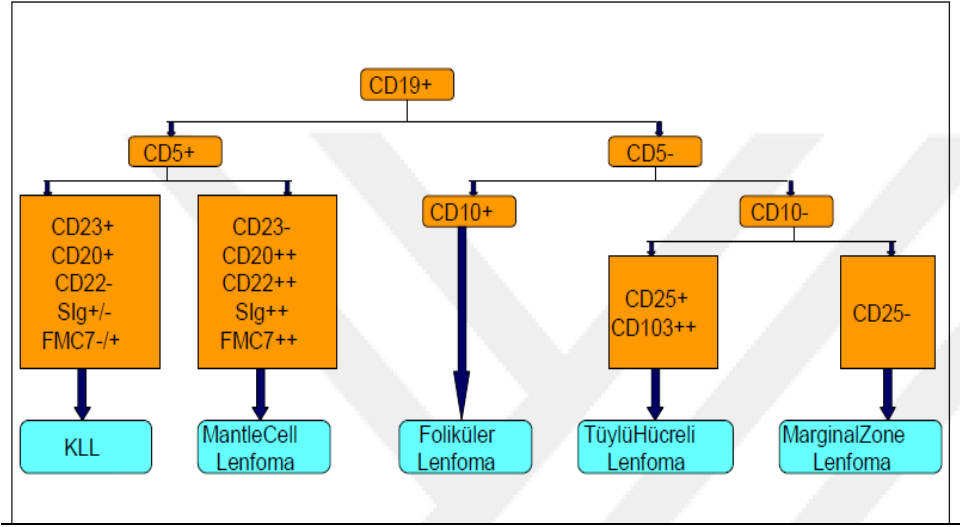
Lenfositöz varlığı için iki ana ayırıcı tanı(18)

\* Reaktif koşullar: Viral enfeksiyonlar, genellikle bu olgunun geçiciliği, bazı durumlarda (ör. EBV, CMV enfeksiyonlar), serolojik değerlendirme ile teşhis;

\* Diğer lenfoproliferatif hastalıklar: lösemi fazındaki lenfomaların (örn.mantle hücreli lenfoma (MCL), splenik marjinal bölge lenfoma (SMZL), folliküler lenfoma (FL) ve diğer lösemiler (örneğin tüylü hücreli lösemi - HCL ve B hücresi prolenfositik lösemi-B-PLL) ayırımı önemlidir. Bu ayırım birçok laboratuvar değerlendirmesine, morfoloji, akış sitometrisi (tablo 7) ve FISH analizinin sonuçlarına dayanmaktadır.

**Tablo 7: Lenproliferatif Hastalıkların Ayırıcı Tanısında İmmunfenotipik Profil (18)**

Markerlar	KLL	MCL	SMZL	B-PLL
CD19	+	+	+	+
CD5	+	+	+/-	+/-
CD20	sönük	+	+	+
CD23	+	-	+/-	-
FMC7	-	+	+/-	+
SHZ	sönük	berrak	berrak	berrak
SAZ	IgM/IgD	IgM/IgD	IgM/IgD	IgM/IgD
CD200	+	-	+/-	+/-



**Şekil 3: CD19+ Lenfoproliferatif Hastalıklarda İmmunfenotipe Göre Ayırıcı Tanı**

### 2.2.7. KLL'de Tedavi, Yanıt Değerlendirilmesi ve Takip

KLL'nin tedavi edilebilir bir hastalık olmaması, yavaş seyirli bir hastalık olması ve genellikle ileri yaşta görülmesi nedeniyle erken ve orta evre, asemptomatik hastalarda tedaviye gerek yoktur. Genel sağkalıma etkisi gösterilemediğinden klinik çalışmalar dışında erken tedavi önerilmemektedir. Rai evrelemesine göre orta risk (evre I VE II) ve yüksek risk (evre III ve IV) veya Binet evrelemesine göre B ve C evresinde olanlar genelde tedaviden fayda görmelerine karşın çoğunlukla bazı hastalar uluslararası KLL çalışma grubunda söz edildiği kadarıyla progressif ve semptomatik olana kadar tedavisiz izlenebilir.

### Kronik lenfositik lösemide tedavi endikasyonları( 46)

- 1- Kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen ya da derinleşen anemi ve/veya trombositopeni
- 2- Masif (en az kosta altında 6 cm) ya da gittikçe artan ve semptomatik splenomegali
- 3- Masif (en az 10 cm çapında) ya da gittikçe artan ve semptomatik lenfadenopati

4- Lenfosit katlanma zamanı <6 ay olması ya da 2 ay içinde lenfosit sayısında %50'den fazla artış olması

5-Steroid veya diğer standart tedavilere iyi yanıt vermeyen OİHA ve İTP

6-Hastalığa bağlı semptomlar (6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ciddi yorgunluk, enfeksiyon olmadan 2 haftadan uzun süren 38 °C üzerinde ateş veya 1 aydan uzun süren enfeksiyon olmadan gelişen gece terlemesi).

Mutlak lenfosit sayısı tek başına tedavi endikasyonu değildir. Lenfosit sayısı  $30 \times 10^9/l$ 'nin altında olan hastalarda LKZ tek başına tedavi endikasyonu olarak kullanılmamalıdır. Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri olan hastalar tedavisiz yakından izlenebilir. Ayrıca hipogammaglobulinemi ve/veya bir monoklonal komponent varlığı, ve/veya sık enfeksiyon komplikasyonları tedavi endikasyonunun tanımlanmasında önemlidir.

Hastanın tedavi seçimi de yaş, komorbidite, performans durumu ve genetik profiline (FISH analiz ve mutasyon verilerine) ve hastalık statüsüne (birinci basamak tedavi mi yoksa  $\geq 2$  basamak tedavi mi? son tedavi sonrası nüks mü ?yoksa tedavi direnci mi?) göre yapılmalıdır. Bu verilere göre risk durumu belirlenmeli ve tedavi seçimi buna göre yapılmalıdır(tablo 10).

Kreatinin klirensi  $>70$  mL/ dakika olan, komorbid hastalığı olmayan veya az olup kümülatif hastalık değerlendirme [cumulative illness rating scale (CIRS)] 6 veya daha düşük saptanan, performansı iyi olan hasta grubu uygun veya koş (fit or go-go)(tablo8) hastaları olarak değerlendirilir. Bu grup hastalarda 1. basamakta fludarabin, sikfosfamid, rituksimab (FCR), kombinasyonu ile tedavi tercih edilmektedir(tablo8). Gerek tedaviye yüksek yanıt oranı (%90), gerekse progresyonsuz ve genel sağkalım süresinde FC tedavisi ile kıyaslandığında elde edilen avantaj nedeniyle FCR kombinasyonu son dönemlerde standart tedavi halini almaktadır (48,49). Uzun dönem takibe dayalı güncellenmiş bilgiler gösteriyor ki, bu grup hastalarda tedavi sonrası 10 yıl geçmesine rağmen hastaliksız vakalar saptanabilir. Ancak bu kombinasyon ile tedavi sonrasında grade 3-4 nötropeni görülme oranında ve hatta 2 yıl devam eden enfeksiyon komplikasyonu riskinde artma izlenmiştir (50). Genç hasta grubunda FCR, R-bendamustine göre daha iyi



yanıt oranları sunar iken 65 yaş üstü hasta grubunda ise yüksek toksisite nedeniyle R-benda tercih edilebilir (47).

Komorbidite yükü (CIRS skoru > 6) yüksek ve/veya kreatinin klirensi 70 ml/dakika'nın altında olan ve KLL hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturan diğer grup ise uygun olmayan veya yürü (unfit or slow) terimi altında birleştirilmektedir. Bu kategori KLL hastalarında tedavi seçenekleri açısından bakıldığında ise alkilleyici bir ajan olan klorambusil sık kullanılmaktadır. İyi tolere edilebilirlik, düşük maliyet, oral kullanım gibi avantajlarına rağmen düşük tam yanıt oranı, İSK'da (ilerlemesiz sağkalım) ve GSK'da (genel sağkalımda) yeni tedavi seçeneklerinin gerisinde olması, uzamış myelodisplazi ve akut myeloid lösemi riski nedeniyle 65 yaş altı hastalarda pek tercih edilmemektedir. Hastalık kontrolünü iyileştirmek adına yapılan ileri çalışmalarda 65 yaş üstü, performansı düşük hastalara klorambusil yerine pürin analogları, özellikle fludarabin verilerek takip edilmiş ve sonuç olarak tedaviye yanıt oranı artsa da genel sağkalım oranında azalma görülmüş (52). Anti-CD20 antikoru ve klorambusil kombinasyonu ile tedavi edilen performansı düşük hastalarla yapılan faz III araştırmasında yan etki profili korunmasına rağmen tedaviye yanıt ve progresyonsuz yaşam oranında anlamlı yükselme görülmüştür. Bu sebeple bu kategori hastalarda birinci basamak tedavide klorambusille rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab kombine tedavi şeklinde kullanılmaktadır (51).

Yüksek riskli olarak değerlendirdiğimiz, genellikle 17p delesyonlu/TP53 mutasyonlu olgulardan oluşan bir diğer grup içinse standart tedavi uygulanmaz. Bu mutasyonu taşıyor olmak tek başına tedavi endikasyonu olmasa da progresif hastalık, tedaviye direnç, yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğundan bu hastaların daha sık takip edilmesi ve endikasyon olduğu anda daha agresif tedavi edilmesi gerekir. Ayrıca bu hastalarda allojenik kök hücre transplantasyonu erken evrede düşünülüp, kısa sürede yanıt alınabilme becerisi en iyi olan yeni nesil ilaçlar tercih edilmelidir. Bu grup hastalarda FCR tedavisi verildiğinde kısmi yanıt alınsa da erken relaps görülmüştür. Anti CD52 monoklonal antikoru olan alemtuzumab, kemik iliği infiltrasyonu gerçekleşmiş hastaların tedavisinde oldukça etkin olmakla birlikte büyük lenfadenopati (>5cm) varlığında yararı kısıtlıdır(57).Yüksek riskli hastalarda alemtuzumab bazlı kombinasyon tedavilerinden fayda görülse de cevap süresi yine

de kısadır. Yüksek doz steroidlerle alemtuzumab kombinasyonu verildiğinde hastalarda genel yanıt oranında %90, tam yanıtta ise %65'lere kadar yükselme görülmüştür(53,54). Fludarabin ve/veya siklofosfamidin alemtuzumabla kombine şekilde uygulanmasıyla tedaviye bağlı ölüm ve enfeksiyon komplikasyonunda artma izlenilmiştir (55).

Yeni nesil ilaçlardan bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinib yüksek riskli, refrakter, relaps KLL tanılı hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Bu ilaç günde bir defa 420 mg dozda oral olarak kullanılır. Yeni nesil ilaçlardan başka biri de idelalisibdir. PI3K inhibitörü olan idelalisib günde 2 defa 150 mg dozda kullanılmaktadır. PI3K normal ve lösemik B hücrelerde ifade edilen, hücrenin hayatta kalma ve proliferasyonunda rol oynayan izoformudur. Rituksimabla kombine şekilde 17p delesyonu taşıyan olgularda 1.basamak tedavide ve refrakter/relaps tanılı hastalarda kullanılmaktadır (56).

**Tablo 8: KLL Birinci Basamak Tedavi Algoritması**

EVRE	PERFORMANS	17P mutasyon	TEDAVİ
Binet A-B, Rai 0-II, inaktif hastalık	ÖNEMSİZ	ÖNEMSİZ	YOK
Aktif hastalık veya Binet C veya Rai III-IV	Koş (go go )	Yok	FCR (65 yaş üstü ise R-bendamustin)
		Var	İbrutinib
	Yürü (slow go )	Yok	Klorambusil+obinutuzumab veya +ofatumumab veya +rituksimab
		Var	İbrutinib, alemtuzumab, veya ofatumumab

Hastalığı nüks etmiş hastalar için standart bir tedavi yoktur ve rejim tercihi esas olarak 1.basamak tedavinin yanıt süresine, bu süreçte ortaya çıkan yan etkilere ve hastanın performansına dayanmaktadır (tablo9). Eğer 1.basamak tedavide kemoimmunoterapi verilmişse ve relaps 24-36 ay sonra gerçekleşmişse aynı kombinasyon tekrar uygulanabilir (59). Eğer relaps 24-36 ay içinde gelişir veya hasta refrakter ise bu hastalara 1.basamak tedavinin tekrarı uygulanmamalıdır. Bu

hastaların klinik çalışmalara alınması düşünülmelidirler. Son dönemlerde bu grup hastalarda alemtuzumab bazlı tedaviler, yüksek doz steroidlerle rituksimab kombinasyonu (61), ikinci nesil anti CD20 monoklonal antikor olan ofatumumab'la pürin analogları veya alemtuzumab kombinasyonu (58), kinaz inhibitörleri kullanılabilir. Anti CD20 antikor ofatumumab ve immunomodulator ajanlardan lenalidomid ile geçici ve kısa süren yanıt alınabilir; ancak uzun dönemde hastalık kontrolünün sağlanamayacağı düşünülmektedir (58 ).

**Tablo 9: KLL İkinci Basamak Tedavi Algoritması**

1.basamak tedaviye yanıt	PERFORMANS	TEDAVİ	
		STANDART	ALTERNATİF
Refrakter veya 2 yıl içinde ilerleyici hastalık	KOŞ(GO GO)	FCR, BR, İbrutinib, A-Deks,FA, Allo-KİT	Lenalidomid, BR
	YÜRÜ(SLOW GO )	TEDAVİYİ DEĞİŞTİR	İbrutinib, İdelalisib, düşük doz FCR, A, BR, Lenalidomid, Ofatumumab
2 yıldan sonra Progresyon	HEPSİ	1.SIRA TEDAVİ İLE DEVAM	

A: Alemtuzumab, F: Fludarabin, R: Rituksimab, C: Siklofosfamid, B: Bendamustin,Deks: Deksametazon, KİT: Kemik iliği transplantasyonu

**Tablo 10: KLL Hastalarında Risk Grubuna Göre Tedavi Seçenekleri (60)**

RİSK GRUPU	TANIMLAMA	TEDAVİ
<b>ÇOK YÜKSEK RİSK</b>	Fludarabin dirençli KLL FCR ya da benzeri tedavi sonrası erken relaps ( $\leq 24$ ay) Tedavi endikasyonu varlığında TP53 mutasyon/delesyonu	Alemtuzumab (klinik çalışma kapsamında deneysel tedavi) AKHN ile konsolidasyon idame (Klinik çalışma kapsamında)
<b>YÜKSEK RİSK</b>	Mutasyona uğramamış IGVH, 11q delesyonu, yüksek B2-mikroglobulin düzeyi	FCR+deneysel tedavi
<b>DÜŞÜK RİSK</b>	Yukarıdakilerden herhangi birinin olmaması ve tedavi almamış olması	FCR (MKH'ye göre doz azaltımı?)

Allojenik kök hücre transplantasyonu kemoimmunoterapi ile kıyaslandığında KLL hastaları için genel sağkalım ve progresyonsuz yaşam oranında anlamlı fark ortaya konulmamış, ve genellikle tercih edilmemektedir (62). Yeni kinaz inhibitörlerinin, yeni nesil monoklonal antikor ve immunmodülatörlerin keşfi KLL hastalarının tedavi paradigmini değiştirdi. Allojenik kök hücre transplantasyonu, refrakter ve/veya tp53 mutasyonu taşıyan ve nakile uygun hastalar için düşünülmektedir(63).

Siklin bağımlı kinazın inhibitörü flavopiridol, bcl-2 inhibitörü ABT-263, fosfotidilinositol-3 kinaz inhibitörü CAL-101 ve bruton kinaz inhibitörü PCI-32765, fludarabin yanıtız KLL olgularında etkinliği araştırılmakta olan yeni tedavi seçenekleridir (64).

**Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirilmesi:** Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekteştirilir . Yanıt değerlendirmede fizik muayene ve kan sayımı kullanılır. Bařlanđıcta herhangi bir nedenle görüntüleme teknikleri kullanılmış ise tekrar edilebilir (ultrasonografi, PA Akciğer grafisi ve BT gibi).

Tedavi sonrası hastalar cevap kriterlerine göre tam yanıt, kısmı yanıt, progressif hastalık, stabil hastalık gibi kategorilerle değerlendirilirler (46).

**-TY (tam yanıt): TY** için (tedavi bitiminden en az 2 ay sonra) aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalıdır:

1. Mutlak lenfosit sayısı <4,000/mm<sup>3</sup> olmalı,
2. Fizik muayenede lenfadenopati olmamalı (1,5 cm ve altında olmalı),
3. Fizik muayenede splenomegali ya da hepatomegali olmamalı,
4. Konstitusyonel belirtiler olmamalı (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, halsizlik)
5. Kan tablosu normale dönmeli (Neu >1,500/mm<sup>3</sup>, plt >100,000/mm<sup>3</sup>, Hb>11 gr/dL).

**-KY (kısmi yanıt)** için aşağıdakilerin en az 2 tanesi olmalı ve en az 2 ay devam etmelidir:

- 1.Lenfosit sayısının bařlanđıc değere göre %50 veya daha fazla azalması

2.Tedavi öncesi lenfadenopati hacminin toplamda %50 veya daha fazla küçülmesi,

3.Hepatomegali ve/veya splenomegali boyutunun %50 veya daha fazla küçülmesi,

4.Kan sayımlarında 3 seriden en az bir tanesinin normale dönmesi veya başlangıca göre %50 ve üzerinde artması.

**-Progresif hastalık:** aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığını gerektirir:

1.Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 veya daha fazla artması,

2.Lenf nodulu hacminin başlangıç değere göre %50 veya daha fazla artması, dalak boyutunun başlangıca göre %50 veya daha fazla büyümesi,

3.Yeni gelişen 1,5 cm'den büyük lenf bezi, dalak veya karaciğer büyümesi,

4.KLL'nin kemik iliği yetmezliğine bağlı yeni gelişen sitopeni,

5.Daha agresif histolojiye dönüşüm (Richter dönüşümü gibi).

**-Stabil hastalık:**Tam yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerini taşımayan hastalar grupudur.

**TAKİP-** Asemptomatik KLL hastalarının takib sıklığı hakkında net bir süreç belirtilmemiştir. Son zamanlarda güncellenmiş IWCLL 2008 kılavuzlarına (46) göre tanı ve takip sırasında rutin kemik iliği biyopsisi ve BT taramaları önerilmez. Hastalık semptomatik veya progresif hale gelirse (49) kemik iliği biyopsisi ve CT taramaları gerekmektedir. Tanı konduktan sonra KLL hastaları başlangıçta daha kısa süreli olmakla düzenli aralıklarla takip edilmelidirler. Takip, klinik değerlendirme ve laboratuvar test sonuçlarına (tam kan hücreleri sayısı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri) dayanmaktadır. Uluslararası kurallara göre ek testler (BT taramaları ve kemik iliği değerlendirmesi dahil) hastalık ilerlemesi olursa yapılmalıdır. PET/BT taraması KLL'deki hastalık durumunun tanımlanmasında yararlı değildir, sadece Richter transformasyonu düşünülen hastalarda uygulanabilir.

## 2.3. SEKONDER İMMUN YETMEZLİK

### 2.3.1. Sekonder İmmun Yetmezlik Nedir? ve Etyolojisinde Neler Vardır?

Doğal ve kazanılmış (adaptive ) olarak ikiye ayrılan immün sistem fonksiyonunda doğuştan genetik anomalilere bağlı (primer ) ve yaşam sürecinde gelişen çeşitli sebeplerden dolayı (sekonder) yetmezlik durumu ortaya çıkabilir.

Sekonder (ikincil) immün yetmezlikler, hematolojik malignansiler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar (tablo 11) ve immünoşüpresif, anti-inflamatuvar ve biyolojik ilaçlar gibi farmakolojik tedavilerin (tablo 12) kullanımı sonucu olarak oluşabilmektedir. İkincil bağışıklık sistemi bozulması enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklara karşı artmış bir yatkınlık olarak sunulmaktadır.

Diyabetis mellitus, karaciğer sirozu gibi hastalıklar , yine yetersiz beslenme gibi durumlarda sekonder immün yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Örneğin sirozda azalmış karaciğer metabolizmasına bağlı endojen glukokortikoidlerde artma, portal kanın kesilmesine bağlı hepatik Kupffer hücrelerinin opsonize parçacıkları temizleme fonksiyonunda azalma ve gelişen hipokomplementemi sebebiyle gelişebilir. Bundan dolayı sirozun en yaygın komplikasyonları arasında sepsis ve bakteriyel peritonit yer alır [65].

Hipogammaglobulinemi; böbrek, gastrointestinal sistem, lenfatik dolaşım, periton diyalizi ve ciltten protein kaybına bağlı ortaya çıkabilir. Nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatiler, ağır dermatit, peritoneal diyaliz ve nadir pulmoner hastalıklar gibi patolojiler bu yollarla hipogammaglobulinemiye neden olabilir (66).

Yanıklar da dahil olmak üzere travma hem mukoza benzeri hücre bariyerinin (cilt, bağırsak gibi) bozulması ve hücresel nekroz ürünü ile monosit ve makrofajların yaygın şekilde aktivasyonuna bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin kitlesel olarak salınması yoluyla sekonder bağışıklık yetersizliğine neden olabilir. İmmün yetmezliğin derecesi genellikle doku hasarının derecesine orantılıdır(67-69).

İyonlaşan radyasyona maruz kalma DNA'ya zarar verir ve böylelikle bozulmuş hücre bölünmesine ve somatik mutasyonlara neden olur. Bunun sonucu olarak dolaşan lenfosit sayıları azalır ve kemik iliği hemopoezinde baskılanma olduğundan immün

yetmezlik gelişebilir. Ultraviyole radyasyon, cilt ile sınırlı immün disfonksiyona neden olmakla kutanöz enfeksiyonlar ve maligniteler için risk oluşturabilir. Ayrıca bazı kimyasal maddeler de hayvanlarda ve insanlarda bağışıklık sistemi patolojileri ile ilişkilendirilmiştir.

Genel yaşam olayları ve evreleri bağışıklık işlevinde azalmalara neden olabilir. Bunlara örnek; yaşlanma, gebelik ve aşırı psikolojik stres gibi... Gebe kadınlarda, genellikle hücrel immunitede oluşan yetmezlik durumuna bağlı enfeksiyon insidansı artmıştır [70-72]. Gebelik sırasında hücrel bağışıklığın deprese oluşu, fetüsün maternal "reddini" inhibe eden mekanizmalardan kaynaklanabilir. Gebelikte değişen bağışıklık fonksiyonu, genelleştirilmiş immünoşüpresyonu yansıtmak yerine selektif olabilir. Örneğin, grip aşısına karşı cevap gebe kadınlarda normaldir [73].

Yapılan çalışmalar stresli kişilerde NK hücresi aktivitesinin ve lenfosit mitojen yanıtlarının azaldığını göstermiştir. Otonom nörolojik aktiviteyle birlikte artan kortiko-releasing faktör üretimi ve sistemik glukokortikoid düzeylerindeki artışların da immün yetmezlik durumunda rol oynadığı öne sürülmüştür.

Bir çok virus (özellikle HIV, kızamık, herpes), bakteri, fungal ve paraziter ajanlara bağlı gelişen enfeksiyonlar neticesinde sekonder immün yetmezliğine sebebiyet verebilir. Örneğin, HIV virüsü ile enfeksiyon varlığında vücudun immün sistem hücreleri hedef alınıp, özellikle CD4 T lenfositlerin normal fonksiyonunu bozulmaktadır. AIDS evresinde ise CD4 T lenfositleri çok azalır ve yaygın immün yetmezlik gelişir. Sonuç olarak HIV virüsü zamanla vücudun fırsatçı patojen ve patojen mikroblara karşı savunmasız hale gelmesine ve malignite oluşma insidansının artmasına sebep olur. HIV'in yanısıra kızamık(morbillivirüs) virüsuda yaygın immünoşüpresyona yol açabilen bir ajandır [74,75]; ayrıca herpesvirüs enfeksiyonlarında hücrel bağışıklığın geçici depresyonuna yol açabilen viral ajanlara örnek olarak verilebilir (76).

Yine bakterilerden "süperantijen" toksinleri üreten bakteriler sekonder immün yetmezliğe sebep olabilir (örn.; stafilokok, streptokok).

Mikobakteriler tarafından salgılanmış ve yüzey mikobakteriyel ürünü enfekte fagositik hücrenin patojeni öldürme ve diğer hücrelerle normal sinyalleşme kabiliyetini engelleyebilir [77].

Protozoon veya helmint enfestasyonundan kaynaklanan immunsupresyon aşıya cevabta azalmaya, yine alerjik ve otoimmün hastalıklarda da azalmaya yol açar; başka mikrobik ajanlara hassasiyete, gecikmiş greft reddi ve daha sık malignite gelişimine yol açabilir (78).

**Tablo 11: Sekoder İmmun Yetmezlik Sebepleri**

KATEGORİ	HASTALIKLAR
ENDOKRİN	DIYABETES MELLİTÜS
Gİ	KY, HEPATİT, PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİ, İNTESTİNAL LENFANJEKTAZİ
HEMATOLOJİK	APLASTİK ANEMİ; ONKOLOJİK NEDENLER (KLL,MM,HODGKİNLENFOMA); SPLENEKTOMİ
YATROJENİK	İLAÇLAR (TABLO12)
ENFEKSİYON	VİRAL ENFEKSİYONLAR ( CMV,EBV,HIV,VZV,KIZAMIK); NADİR SÜPERANTİJEN BAKTERİYEL ENFEKSİYALAR (S.AUREUS); MİKOBAKTERİ ENFEKSİYONLARI
NUTRİSYONEL	ALKOLİZM, YETERSİZ BESLENME
PSİKOLOJİK	AŞIRI PSİKOLOJİK STRES, GEBELİK
RENAL	NEFROTİK SENDROM, ÜREMİ
REVMATOLOJİK	SLE, RA, SJÖGREN
DİĞER	YANIK,KANSER, KROMOSOM ANOMALİLERİ (DOWN), KONJENİTAL ASPLENİ, SARKOİDOZ, HİSTİOSİTOZİS

### 2.3.2. KLL ve İmmun Yetmezlik

KLL, immün repertuarda derin değişikliklere yol açabilen immundisregülasyonun geliştiği, aynı zamanda otoimmün olaylar , enfeksiyonlara yatkınlık gibi komplikasyonlarla seyreden malign lenfoproliferatif hastalıktır. İmmundisregülasyon mekanizmaları tam bilinmemekle beraber konuyla ilgili farklı çalışmalar mevcuttur ve araştırmalar devam etmektedir.

KLL'de hem doğal, hem de edinsel immunité etkilenmektedir. Doğal immunitéde komplemanlardan başta properdin komponenti olarak en az bir bileşenin azalmış seviyeleri gelişir [3]. Kompleman reseptörleri olan CR1 ve CR2'nin aktivasyon, bağlanma ve ekspresyonunda da azalma defektleri görülür. Hastaların % 40'ında C1-C4



bileşenlerinin en azından bazılarının neredeyse tamamen azaldığı gözlenmiştir (2). Ayrıca KLL'li hastalarda kantitatif ve kalitatif nötrofil ve monosit defektleri de bulunur. Tedavi edilmeyen hastalarda mutlak nötrofil sayısı normaldir ve/veya hafif azalabilir. İlginç bir şekilde, dolaşımdaki monosit sayısı KLL'li hastaların >% 60'da artmıştır; ancak bu hücreler "klasik olmayan" bir CD14 +, CD16 ++ fenotipine ve immünoşüpresif özelliklerle ilişkili bir gen ekspresyon profiline sahiptirler (79,80). C5a ile indüklenen kemotaksiste dahil, fagositik ve bakterisid aktivitede de azalma görülebilir(80). Aynı zamanda monositde B5 glukuronidaz, lizozim ve miyeloperoksidazın düzeylerinde de eksiklikler gösterilmiştir [2,3]. Doğal öldürücü (NK) hücreleri de KLL hastaların periferik kan dolaşımında artmakla birlikte bazı fonksiyonel kusura sahip oldukları gözükmemektedir(81). Bozulmuş sitotoksik aktivite, muhtemelen NKG2D koreseptörün eksikliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır.(82). (şekil 3).

KLL'de T hücre repertuarındaki değişiklikler erken evrelerde mevcuttur, ancak hastalık ilerlemesi ile daha belirgin hale gelir. CD8 + alt grubundaki nispeten daha yüksek artışın CD4 +/CD8 + oranının azalmasına neden olabilmemesine rağmen, ilginç bir şekilde, mutlak CD4 + ve CD8 + T hücre sayıları erken evre hastalıkta artar(83,84). Periferik T hücre sayımındaki bu artışın altında yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte sekonder lenfoid dokudan mobilizasyonun artması ile ilgili olabilir. Ancak evre ilerledikçe CD4+ helper T hücre sayısında azalma beklenmektedir. T hücre fonksiyonunda yetersizlik daha ön plandadır. CD8+ T hücrelerinde sitolitik moleküllerin yapımı, depolanması ve transportu bozulur. CD8-pozitif T hücreleri bcl-2 protein ekspresyonunu indükleyen IL-4 salgırlar. Bu da KLL patogenezi ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. T hücre disfonksiyonun muhtemel sebepleri arasında; proliferasyon kapasitesinde azalma, Th1 diferansiyasyonunun engellenmesi ve periferik kan T hücrelerinin Th2 yanıtına karşı göreceli defekti, CD25 + Treg'lerin genişlemesi ve bozulmuş immün sinaps formasyonu gibi mekanizmalar gösterilebilir (2,85).

KLL'de enfeksiyon riski ile ilişkili en önemli klinik parametre hipogammaglobulinemi'dir(3). Başlangıçtaki düşük tümör yüküne rağmen KLL ve küçük lenfositik lösemisinin (SLL) erken evrelerinde de en az bir serum immünoglobülin

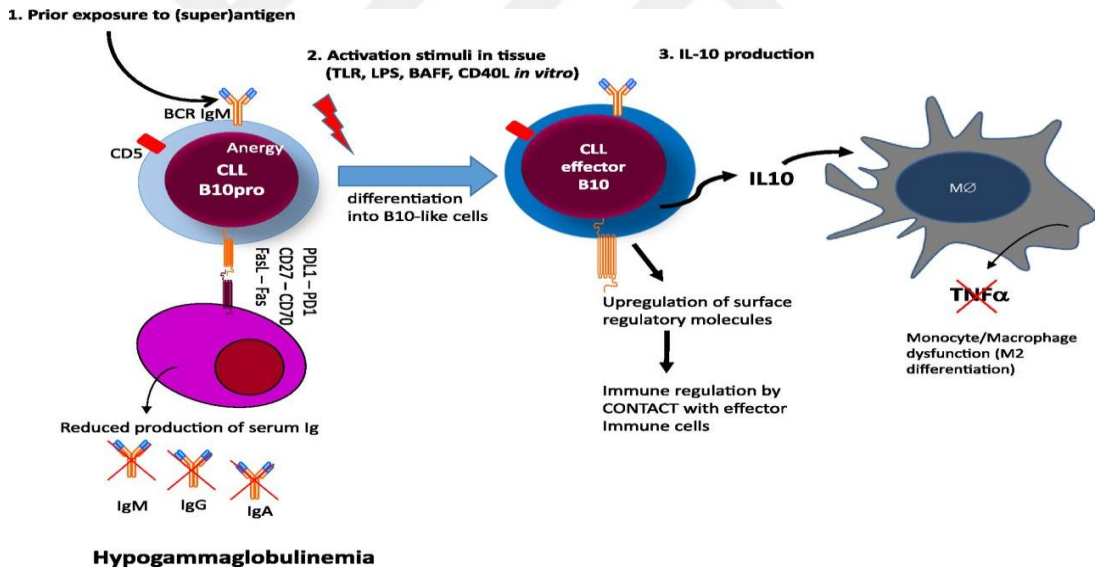
seviyeleri azalma görülebilir (83,86). Hipogammaglobulinemi'nin derinliği, hastalığın süresi ve progresyonu ile ilişkilidir. Enfeksiyon sıklığı ve hipogammaglobulinemi arasında ilişki gösterilmiş olsa da spesifik bir immünglobulin sınıfı eksikliği ile enfeksiyon riski arasında tam bir korelasyon ortaya konamamıştır. Ancak bir çok çalışmada düşük total IgG, İgG3, İgG4 subgruplar ve IgA düzeyleri ile yaygın bakteriyel enfeksiyonlar sebebiyle oluşan mortalite ve morbidite arasında doğrudan korelasyon gözlemlenmiştir; fakat hastalığın erken döneminde görülen serum IgM düzeyindeki azalmanın enfeksiyon riskini etkilemediği görülmüştür (86,87).

KLL'nin erken evrelerinden itibaren hipogammaglobulinemi gelişiminin altında yatan mekanizmalar net değildir. Hiçbir tek molekül veya yol söz konusu olmayıp plazma hücre sayısını veya fonksiyonunu baskılayabilen bir dizi faktörün birikimi bu neticeyi oluşturabilir (Şekil 3). PI3K ve MEK sinyal yolağının CD27-CD70 aracılı aktivasyonunun immünoglobülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir(88). Bazı varsayımlara göre KLL hücreleri plazma hücreleri ile arasındaki CD95L (FasL)/CD95(Fas) etkileşimleri yoluyla otolog plazma hücrelerinin apoptozunu doğrudan indükliyerek immünglobülin üretimini bozmaktadır(89). Ayrıca klonal olmayan CD5-B hücrelerinin anormal fonksiyonundan kaynaklanan hatalı poliklonal Ig üretimi (3) ; anormal CD40-CD40L etkileşimi ve CD40L'nin down-modülasyonu yoluyla bozulmuş IgG ve IgA sınıf geçişi (90,91); T hücreleri tarafından engelleyici yardım ve aşırı süpresyon(92,93); psödofoliküllerdeki KLL hücreleri tarafından T hücresi yardımının engellenmesi(94) gibi kompleks mekanizmalarla hipogammaglobulineminin ortaya çıktığı varsayılmaktadır.

KLL'de oluşan immundisregülasyon mekanizmalarıyla ilgili başka bir makalede KLL hücreleri B- reg hücrelerin işlevsel analogu olarak gösterilmiştir. B- reg hücreler, normal B-hücreleri içinde küçük bir bölümü oluşturur ve çoğunlukla IL-10 gibi çözünebilir faktörler aracılığıyla düzenleyici işlevleri vardır (95). İL-10 fraksiyonu üreten hücreler B10 olarak adlandırılır ve B hücrelerin %4'lük kısmını oluşturur(96,97). B reg hücreleri ile KLL hücreleri bir çok yönden benzetilmektedirler. Şöyle ki, KLL hücrelerinin düşük yüzey IgM'e sahip anerjik B hücreler olması (98,99) ve değişken kapasiteye sahip B10 progenitörlerinin (B10pro hücreleri) bazal fonksiyonel özelliklerini efektör B10 hücreleri olarak göstermesi (100), CD5, CD24 ve CD 27 gibi tipik B- reg

belirteçlerinin KLL fenotipinde de tanımlanması (100,101) ve son olarak da KLL hücrelerinin bir dizi antijenle uyarılmadan sonra anlamlı miktarda IL-10 üretmesi bu temanın açıklaması olarak sunulmaktadır. En nihayetinde, üretilen IL10 fagositik hücrelerin TNFalfa sentezini bloke ederek immun cevabı engeller ve immun yetmezlik tablosunun ortaya çıkmasına vesile olur.(şekil 3).

Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarındaki enfeksiyonların spektrumu, bağışıklık sistemi üzerinde spesifik etkilere sahip KLL tedavilerinin kullanımıyla son birkaç onyıllıkta değişmiştir. Tedavi almamış hastalar; Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa gibi yaygın patojenlere bağlı gelişen bakteri enfeksiyonu riski altındadırlar [3]. Mukozal kökenli tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (solunum yolu, üriner sistem) sıklıkla görülür.



**Şekil 4: KLL’de İmmunregülasyonun Varsayımsal Modeli. (2)**

### 2.3.3. KLL Tedavisi ve Sekonder İmmun Yetmezlik

Kemoimmunoteröpatik ilaçların, otoimmün ve malign hastalıkların tedavisi, graft-versus-host sendromunun önlenmesi gibi birçok durumda kritik öneme sahip olmalarına karşın farklı yollarla immun sistemine zarar vererek sekonder immun yetmezliğe yol açabilmektedirler.

KLL'de yaygın kullanılan tedavi stratejilerinden ATT (örneğin, klorambusil ± kortikosteroidler, Siklofosfamid, bendamustin), purin analogları (örn.Fludarabin, kladribin) ve monoklonal hücre antikoru (anti-CD20 (rituksimab, ofatumumab ve obinutuzumab) ve anti-CD52 (alemtuzumab)), son dönemde kullanıma giren ' tirozin de kinaz inhibitörleri' (ibrutinib ve idelalisib) immün yanıt sisteminin çeşitli yolları üzerine inhibasyon etkisine sahip olduklarından sekonder immün yetmezlik oluşmasına katkıda bulunabilmektedirler.

Genellikle kemoterapötik ilaçlarla kombine tedavide kullanılan glukokortikoidler, inflamatuvar olaylardan sorumlu gen transkripsiyonu ve hatta posttranslasyonel evre üzerine yaptığı etki ile proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salgılanmasını bloke ederler. Lökosit motilitesi ve endotel hücreye adezyonunu engelleyip ayrıca fagositik hücre ve T hücrelerin apoptozisini artırmaktadır (nötrofiller dışında). Kullanımında B hücreleri daha az etkilenir ve antikor üretimi büyük oranda korunur.

Alkilleyici ajanların kullanımı mielosupresyon yaparak sitopenilere sebep olur. ATT sonrasında gelişen immün yetmezlik durumunda genelde bakteriyel enfeksiyonlar açısından risk oluşmaktadır. Başlıca etken olarak S aureus, S pneumoniae, H influenzae ve Klebsiella pneumoniae enfeksiyonu gelişir. Mukozal kökenli tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (solunum yolu, üriner sistem) sık görülür. Seyrek de olsa fungal ve viral enfeksiyonlar da görülebilir.

Pürin analoglarının etkisi DNA sentez inhibasyonu yaparak kanser hücrelerini yok etme mekanizmasına dayanır. Bu ilaçlar, STAT-1 ve STAT-1'e bağlı gen transkripsiyonunun sitokinle indüklenen aktivasyonunun inhibe edilmesi, yine tedaviden sonra iki yıla kadar devam eden periferik kan T hücre sayılarının azalmasına yol açar. En sık CD4 + T hücrelerde azalma nadiren CD8+T hücre, B hücre, monosit seviyesinde de azalma görülür. Sonuç olarak vücudun savunma hücrelerinin azalmasına bağlı immün yetmezlik durumu ortaya çıkar. Buna bağlı genelde yaygın bakteriyel enfeksiyon olayları görülse de Listeria, Mikobakteriler, Nocardia, Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis ve herpesviruses (herpes simpleks virüsü [HSV], varicella-zoster virüsü [VZV] ve sitomegalovirüs [CMV] gibi organizmaların neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar da bildirilmiştir (102-104). Glukokortikoidlerin fludarabine

eklenmesi, bu fırsatçı enfeksiyon riskini daha da artırır [102]. HSV ve VZV enfeksiyonları, çoğunlukla lokalize enfeksiyonlardır. Yalnız fludarabin alanlar tek başına klorambucil ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında fludarabin alan grupta enfeksiyon olayları daha yaygın görülmüştür [103]. Bir çalışmada fludarabin+klorambusille (F + C)kombine tedavi alan hastalarda tek başına ajan alanlara kıyasla önemli ölçüde daha fazla enfeksiyon saptanmış; ayrıca bu çalışmada tedaviden önceki düşük IgG düzeyi enfeksiyon için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş [103]. Yalnız bunun aksine Alman KLL grubunun yaptığı çok merkezli faz III çalışmasında birinci basamak tedavide fludarabin ve FC'li gruplar arasında (fludarabin+siklofosfamid) enfeksiyonların görülme sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak kombine tedavili grupta sitopeni daha çok görüldüğünden doz azaltılması oranı da artmış. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir (105,106).

İbrutinib, Bruton tirozin kinazın (BTK) küçük molekülü inhibitörüdür. BTK, sitoplazmik tirozin kinazların src ilişkili BTK / Tec ailesinin bir üyesidir. İbrutinib, BTK aktivitesine bağlanır ve geri döndürülemez bir şekilde BTK aktivitesini inhibe eder, böylece hem B hücresi aktivasyonunu, hem de B hücresi aracılı sinyalizasyonu önleyerek malign B hücrelerin büyüme ve çoğalmasını engellenir. İbrutinib refrakter kronik lenfositik lösemi (KLL), diğer B hücreli maligniteler ve Waldenstrom makroglobulinemi tanımlı hastalar için oral olarak kullanılır. Kullanımında nötropeni ve hipogammaglobulinemi yan etki gelişimi bildirilmiştir [107,108]. Bu sonucun aksine başka çalışmalarda ibrutinib kullanılan hastaların serum immünoglobülin düzeylerinde, özellikle IgA izotipinde bir artış ile humoral immunitede iyileşme görülmüş ve dolaşımdaki KLL hücrelerinin sayısı arttığı halde bile enfeksiyon oranında kademeli olarak düşüş gözlemlenmiştir (109,110). Ancak ibrutinib genellikle rituximab gibi başka ajanlarla birlikte verildiğinden bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi iyi tanımlanamamıştır. Bununla birlikte, yan etkileri genellikle daha hafiftir. İlk deneme raporları ile ibrutinib verilen hastalarda gelişen enfeksiyon olaylarının % 25-33'ünün hafif üst solunum yolları kaynaklı olduğu gösterilmiştir (114,115). Diğer daha az yaygın ve hafif seyirli enfeksiyonlar arasında sinüzit, selülit ve idrar yolu enfeksiyonları da vardır. İbrutinib+ofatumumab kombine tedavisi alan relaps/ refrakter KLL tanımlı hastalarda yapılan bir çalışmada % 3.7 oranında grade 3 veya 4 pnömoni bildirilmiş [116]. KLL tanımlı, sadece ibrutinib tedavisi verilmiş 96 hastanın izlenmesi sonucunda

yan etki olarak 5 kişide *Pneumocystis pnömonisi* saptanmış, ancak enfeksiyonun hafif seyrettiği ve sadece oral trimetoprim-sulfametoksazole yanıt alındığı bildirilmiştir. Spesifik olarak, KLL için ibrutinib alan hastalarda *aspergillus* enfeksiyonları (111,112), kriptokokkus, *fusarium spp* kaynaklı enfeksiyonlar ve bunların yanı sıra hepatit B reaktivasyonu da bildirilmiştir(112,113).

**Tablo 12: Sekonder İmmün Yetmezliğe Sebep Olan İlaçlar**

KATEGORİ	ÖRNEKLER
<b>ANTIEMFLAMATUVAR, İMMUNSUPRESSİF İLAÇLAR</b>	Glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil, m-TOR inhibitörleri
<b>ANTİMETABOLİT VE ALKİLEYİCİ AJANLAR</b>	a)metotreksat,azatiyopürin,6-merkaptopürin,pürin nükleozid analogları b)siklofosfamid, klorambusil, melfalan
<b>HIPOGAMMOGLOBULİNEMİYE SEBEP OLAN İLAÇLAR</b>	a)Antiromatikler-d-penisillinamin,sulfasalazin,altın b)antikonvülzanlar-karbamazepin,fenitoin, valproikasit, levetirasetam,klorpromazin,lamotrijin,oksikarbazepin,zonisamid
<b>BIYOLOJİK İMMUN CEVAP MODÜLATÖRLERİ</b>	a)Antitimositglobulin b)Monoklonal B hücre antikor tedavisi- rituksimab,ofatumumab c)Monoklonal T hücre antikor tedavisi- OKT3,alemtuzumab, basiliximab, daklizumab d) B hücre fonksiyonunu inhibe eden antisitokin tedavi- tokilizumab e) Thücre uyarımını bozan ajanlar- abatacept f)Lökosit hareketini inhibe eden ajanlar m) Kompleman proteinlerine karşı monoklonal antikorlar-eculizumab g)TNF inhibitörleri

### 2.3.4. Monoklonal Antikor Tedavisi ve İmmün Yetmezlik

Rituximab, bir kimerik immünoglobülin G1 (IgG1) olup, CD20'ye özgü monoklonal antikordur. Rituximab, antikora bağlı hücre aracılı lizis yoluyla pre-plazma evresinde bu evreye kadarki B hücrelerini hedef alır. Böylece periferik kan B hücrelerini tüketir ve daha sonra B hücresi sayılarının normalleştirilmesi genellikle altı ila dokuz ay veya daha uzun süre gerektirir. B hücrelerinin iyileşmesi, CD27 + (hafıza) B hücrelerinden önce dönen CD27- (naif) B hücreleri ile B hücre ontogenisini özetler [117]. Birçok çalışma, rituksimabın mevcut antikor seviyelerine önemli ölçüde müdahale etmediğini göstermiştir; bu, antijen spesifik IgG'nin, yüzey CD20'yi ifade etmeyen plazma hücreleri tarafından üretildiği gerçeği ile açıklanmaktadır [118,119]. Ancak rituximabla hipogammaglobulinemi arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bazı klinik çalışmaların sonucunda, rituksimabla ilişkili hipogammaglobulineminin geçici olduğunu ve ciddi enfeksiyonlarla ilişkili olmadığını bildirildiği gibi; aynı zamanda kalıcı ve klinik olarak anlamlı hipogammaglobulinemi oluştuğu ve hatta bazı vakalarda intavenöz immün globulin replasmanı gerektiğini tanımlayan bildirilerde mevcuttur[120-126].

Bir anti-CD52 monoklonal antikor olan alemtuzumab ise hücre aracılı immundefisit ile ilişkilidir; kullanımında nötropeni de görülebilir [57,127,128]. B, T ve NK hücrelerindeki azalmalar tedavinin hemen sonrasında ortaya çıkar ve dört ila dokuz ay boyunca de sebat edebilir. Alemtuzumabın kümülatif dozu veya uygulama yolu ile immünsüpresyonun şiddeti veya süresi arasında herhangi bir korelasyon yoktur [129]. Alemtuzumab'a bağlı oluşan immünsüpresyon sonucu bakteriyel, viral, mantar ve protozoal etkenleri içeren geniş bir yelpazede enfeksiyonlara eğilim söz konusudur[57,128]. Ancak bir çok çalışmada CMV'ye bağlı enfeksiyonların daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Alemtuzumab tedavisi sonrası semptomatik CMV enfeksiyonu insidansı dört ila altı hafta sonra pik yapar ve sıklığı % 4 ila 29 arasında değişmektedir [132]. CMV enfeksiyonları daha önce KLL tedavisi gören hastalarda sık

Fludarabine dirençli olup alemtuzumab'la tedavi edilen hastalarla yapılan önemli bir çalışmada olguların % 27'sinde Aspergillus, Mucorales, Candida, Listeria, Pneumocystis ve CMV gibi patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar görülmüştür [57]. Lenfoproliferatif hastalıklar (ağırlıklı olarak KLL'li hastalar) için alemtuzumab

tedavisi alan 27 hasta retrospektif bir çalışmada incelenmiş. Hastaların %56'sında fırsatçı enfeksiyonlar ile komplikasyonlar görülmüş ki, bunlardan % 44'ü CMV viremisi olarak kaydedilmiştir [129,130]. Bu hastaların büyük bir kısmında nötropeni izlenmemiş, % 82'sinde ise non-opportunistik enfeksiyonlar görülmüştür.

Alemtuzumab diğer ajanlarla kombine olarak da kullanılmaktadır. Relaps veya refrakter KLL tanılı fludarabin + alemtuzumab ile tedavi edilen 36 hasta ile yapılan bir faz II çalışmasında, her biri grade 3 olmak üzere CMV reaktivasyonu ve Aspergillus pnömonili iki olgu bildirilmiştir [131]. Alemtuzumab+ rituximab verilen refrakter KLL'li olgularda antiviral (HSV ve VZV'ye karşı) profilaksisi kullanılmasına rağmen hastaların yarısından çoğunda enfeksiyon komplikasyonları görülmüştür [130]. CMV reaktivasyonu hastaların % 27'sinde saptanmış ve yarısından fazlasında tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Tek ajanlı fludarabin, FR ve fludarabin indüksiyonu ardından alemtuzumab konsolidasyonu (FA) ile yapılan tedaviyi içeren üç seri CALGB KLL çalışmasından elde edilen enfeksiyon olaylarıyla ilgili verilere[133] göre FA alan hastalar tek ajanlı fludarabin (%38'e karşı % 23) veya FR (% 38'e karşı % 20) alanlara kıyasla kemoterapi tedavisi süresince çok daha fazla enfeksiyona sahipti; şöyle ki fludarabin ile tedavi edilen hastalarda CMV enfeksiyonu görülmemesine karşın 3 Pneumocystis enfeksiyonu , FR alanlarda ise bir CMV ve üç Pneumocystis enfeksiyonu görülmüş, son grup olarak FA alan hastalarda ise fludarabin indüksiyonu sırasında bir Pneumocystis ve sıfır CMV enfeksiyonu görülmesine karşın, alemtuzumab konsolidasyon tedavisi sırasında 59 hastanın 12'sinde CMV enfeksiyonu gelişmiştir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA GRUPLARININ SEÇİMİ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde 01.01.2008-31.12.2016 yılları arasında takipli KLL tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta gruplarının seçiminde aşağıdaki kriterler göz önünde bulunduruldu.

*Dahil olma kriterleri:*

1. 2016 KLL tanı kriterlerini karşılıyor olması.
2. Vakaların verilerininin tam olması.

*Dahil edilmeme kriterleri:*

1. Konjenital immün yetmezlikli hastalar;
2. Aktif İVİG tedavisi aldığı sırada immunglobulin bakılmış olan hastalar.
3. Nefrotik sendrom tanısı olan olgular.
4. Verileri tam olmayan olgular.

#### 3.2. İSTATİSTİKSEL METOT

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde ilk olarak olgu grubunun geneline ilişkin demografik ve klinik bilgilere yer verildi. Kronik lenfositik lösemi tanılı tüm hastalar yaş, cinsiyet, RAİ evresi, kemoterapi alıp almaması, rituksimab tedavisi varlığı açısından gruplandırıldı. Tüm bu olgular immunglobulin G düzeyinin normal ve düşük olmasına göre de gruplandırılarak istatistiksel çalışmaya başlandı.

İlk olarak genel hasta popülasyonun yaş (65yaş altı;65 yaş ve üstü), cinsiyet, RAİ evresi (0,I,II,III,IV); tedavi alan ve almayanlar, tedavi alanlarda ise kendi içinde rituksimab(monoklonal antikor tedavisi) tedavisi alan ve almayanların oranları hesaplandı. Ayrıca bazal ve tedavi sonrası İgG düzeyleri normal ve düşük olan hastalar oranlandı.

Ardından olgular İgG düzeyine göre normal ve düşük olarak gruplandırılarak bu gruplar yaş, cinsiyet, RAİ evresi, tedavi varlığı ve tedavi alan grupta ise rituksimab tedavisi alıp almayanlarda ki oranları(ilişkisi) açısından değerlendirilmeye tabi tutuldu.

Devamında hastalar tedavi alan ve tedavisiz , tedavi alanlarsa rituksimab içeren tedavi alan ve rituksimab dışı tedavi alanlar olarak gruplandırılarak bu gruplar arasında tedavi sonrası İgG düzeyleri karşılaştırıldı.

Son olarak da tedavi alan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası, rituksimab içeren ve rituksimab dışı tedavi alanlarda tedavi öncesi sonrası İgG düzeyi kıyaslandı.

### 4.1. KATILIMCILARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen kronik lenfositik lösemi hastalarının demografik bulgularını göstermek üzere yaş parametresi 65 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrıldı. Toplam 74 hastanın katıldığı çalışmamızda hastaların %44.6'sı (33 kişi) 65 yaş, %55.4'ü (41 kişi) 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların % 43.2'si (32) kadın, %56.8'ü (42) erkek olarak saptandı. Yaş -cinsiyet dağılımı özellikleri Tablo 13 de özetlendi.

Tanı anında hastaların RAİ evresine göre hasta dağılımı da hesaplandı. Buna göre toplam 74 hastadan 22'si (%29.7) 0 evrede, 15' i (%20.3) I evrede, 25'i (%33.8) II evrede, 6'sı (%8.1) III evrede, 6'sı (%8.1) ise IV evredeydi.

Tedavi (kemoterapi) alan ve alamayan hastaların yüzdesi de hesaplandı. 74 hastadan %56.8'i (42) tedavisiz; %43.2'i (32) ise tedavi verilerek takip edilmiş. %29.7 (22 hasta) oranında rituksimab ve rituksimab içeren kombine tedavi, %13.5 (10hasta) oranında ise rituksimab dışı tedavi uygulandığı saptandı.

İmmunglobulin G düzeyleri normal/düşük olan hastaların dağılımı da incelendi. Bazal İgG seviyesi % 94.6 (70 hastada ) normal, %5.4 (4 hastada) düşük saptandı. Tedavi alan 32 hastadan yalnız 20'sinin tedavi sonrası İgG düzeyi çalışılmıştı ve buna göre yapılan incelemede %45 (9 hastada) normal, %55 düşük izlenildi.

Hastaların RAİ evresine, tedavi ve rituksimab varlığı durumuna, İgG normal/düşüklüğüne göre dağılımı da tablo 13 de özetlenmiştir.

**Tablo 13: Hastaları Genel Özellikleri**

		n	%
Yaş	<65	33	44.6%
	≥65	41	55.4%
Cinsiyet	Kadın	32	43.2%
	Erkek	42	56.8%
Tanı Anında RAİ Evresi	0	22	29.7%
	I	15	20.3%
	II	25	33.8%
	III	6	8.1%
	IV	6	8.1%
Tedavi	Yok	42	56.8%
	Var	32	43.2%
	Ritüksimab	22	29.7%
	Ritüksimab dışı	10	13.5%
Bazal İgG düzeyi	Normal	70	94.6%
	Düşük	4	5.4%
Tedavi sonra İgG düzey	Normal	9	45.0%
	Düşük	11	55.0%

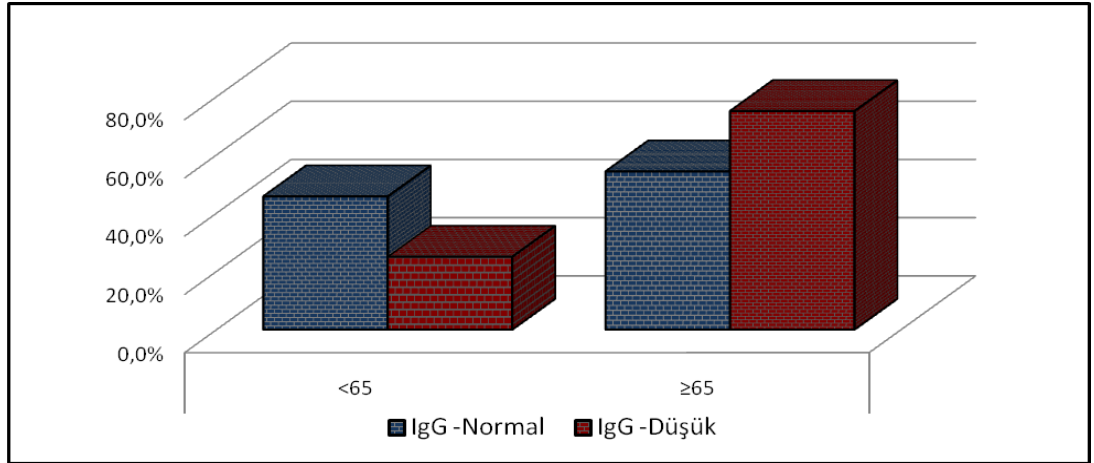
## 4.2. OLGU GRUPLARINA GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar immunglobulin G normal ve düşük olarak gruplandırılarak bu grupların yaş,cinsiyet, tanı anı RAİ evresi, tedavi ile ilişkisi incelendi. İmmunglobulin G normal olan grupta hastaların %45.7'si (32hasta) 65 yaş altı, %54.3'ü (38hasta) 65 yaş ve üstü olarak görüldü. İmmunglobulin G düzeyi düşük olan hasta grubunda ise olguların %25'i (1hasta) 65 yaş altı; %75'i (3) ise 65 yaş ve üstünde saptandı. Bu sonuca göre IgG normal ve düşük olan grupta hastaların yaş dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.(tablo14)

**Tablo 14: Gruplara Göre Parametrelerin Karşılaştırılma Sonuçları**

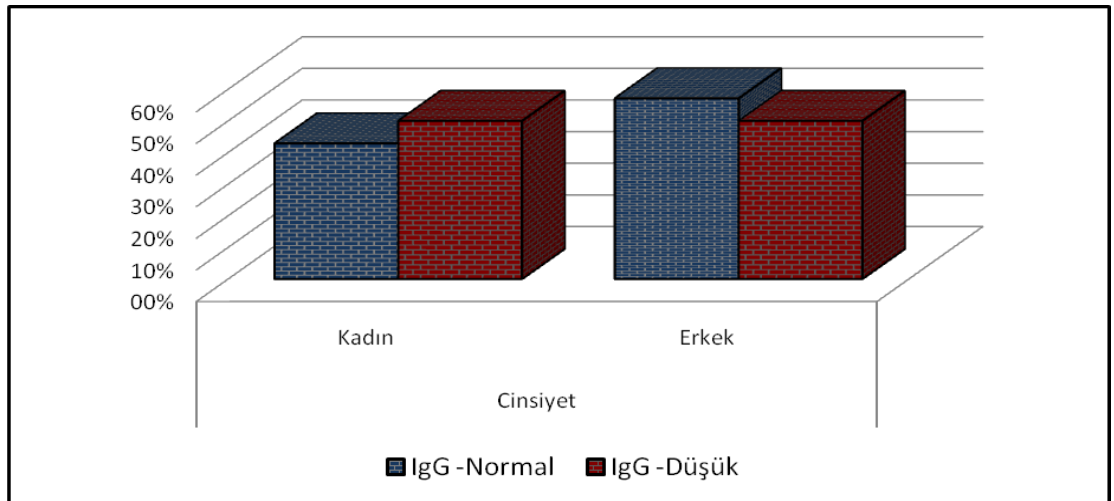
		IgG -Normal		IgG -Düşük		p
		n	%	n	%	
Yaş	<65	32	45.7%	1	25.0%	0.624 <sup>x2</sup>
	≥65	38	54.3%	3	75.0%	
Cinsiyet	Kadın	30	42.9%	2	50.0%	1.000 <sup>x2</sup>
	Erkek	40	57.1%	2	50.0%	
Tanı Anında RAİ Evresi	0	22	31.4%	0	0.0%	<b>0.000</b> <sup>x2</sup>
	I	15	21.4%	0	0.0%	
	II	24	34.3%	1	25.0%	
	III	6	8.6%	0	0.0%	
Tedavi	IV	3	4.3%	3	75.0%	<b>0.031</b> <sup>x2</sup>
	Yok	42	60.0%	0	0.0%	
	Var	28	40.0%	4	100.0%	
	Ritüksimab	19	27.1%	3	75.0%	
	Ritüksimab dışı	9	12.9%	1	25.0%	

<sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)



**Şekil 5: Yaşa Göre İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**

İmmunglobulin G düzeyi normal ve düşük olan grupların cinsiyetle de ilişkisi incelenildi. İgG düzeyi normal olan grupta olguların %42.9'u (30 hasta) kadın; %57.1'i (40 hasta) erkekti. İgG düzeyi düşük olan hasta grubunda ise %50 (2 hasta) kadın, %50 (2 hasta) erkek olmakla beraber oranda bir dağılım görüldü. Buna göre İgG normal ve düşük olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.(tablo14)

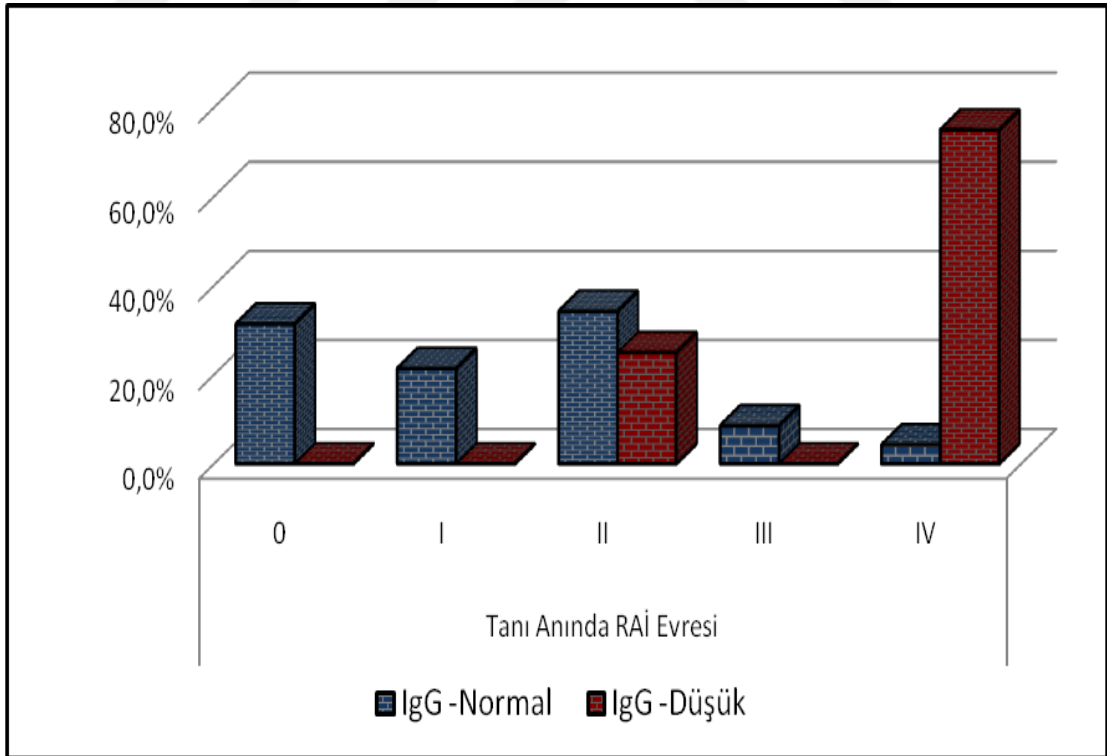


**Şekil 6: Cinsiyete Göre İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**

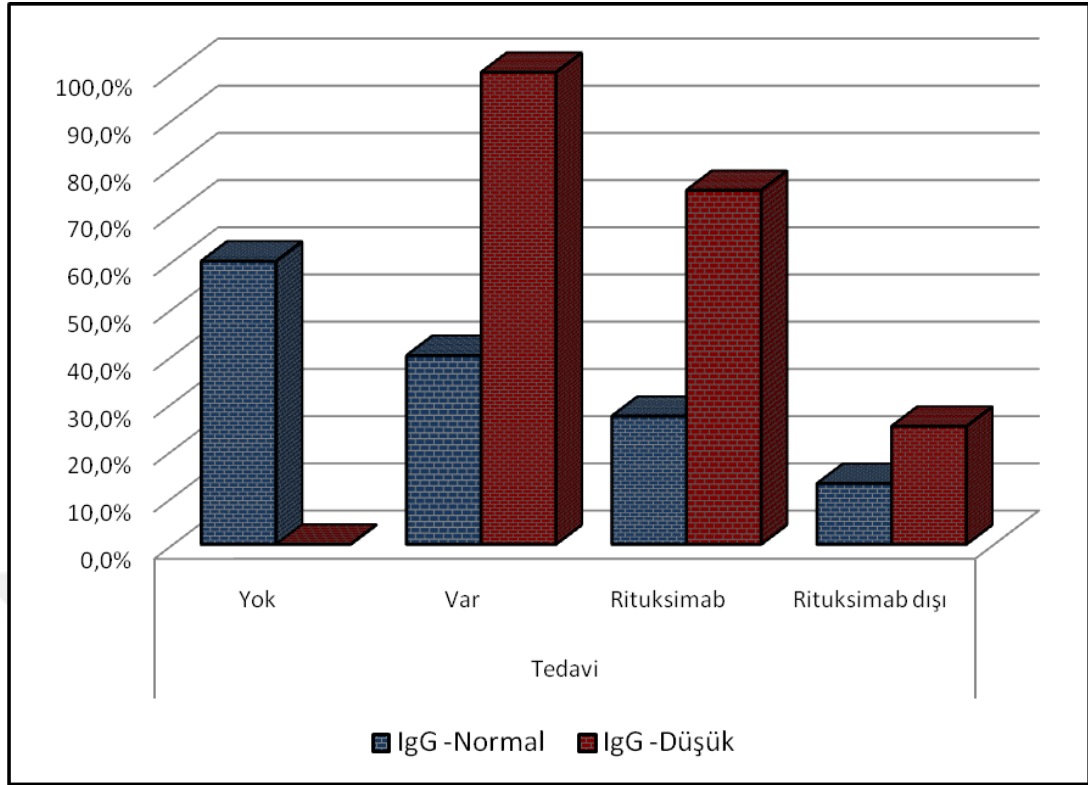
İmmunglobulin G düzeyi normal ve düşük olan gruplar arasında RAİ evresi kıyaslanması yapıldı. İgG düzeyi normal olan hasta grubunda olguların %31.4'ü (22hasta) 0 evresinde, %21.4'ü (15 hasta) I evrede, %34.3'ü(24 hasta) II evrede,

%8.6'sı III evrede, %4.3'ü (3 hasta) IV evrede saptandı. İgG düzeyi düşük olan grupta ise 0,I,III evrede hiç hasta görülmezken, %25 hasta II evrede, %75 hasta ise IV evrede saptandı. Bu istatistik sonuçlar gösterdi ki, İgG düşük olan grupta RAI evresi İgG normal olan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (tablo 14)

İmmunglobulin G düzeyi normal olan hasta grubunda olguların %60'ı (42 hasta) tedavisiz izlenmişken, %40'ı (28 hasta) tedavi almış. Bazal İgG düzeyi düşük olan hasta grubunda ise olguların %100'ü (4 hasta) tedavi almış. Ayrıca bazal immunglobulin G düzeyi normal olan olguların %27.1'i(19 hasta) rituksimab ve/veya rituksimab içeren kombine tedavi almışken, %12.9'u (9 hasta) rituksimab dışı ilaçlarla tedavi edilmiş. İgG düzeyi düşük olan hasta grubunun %75'i(3hasta) rituksimab içeren kombine tedavi, %25'i(1 hasta) rituksimab dışı ilaçlarla tedavi alan olgulardan oluşmuşdu. Sonuç olarak İgG düşük olan grupta tedavi alma oranı ve ilaçlardan ise rituksimab alma oranı İgG normal olan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 14)



**Şekil 7: Tanı Anı RAI Evresine Göre İgG Normal /Düşük Olan Olgu Dağılımı**



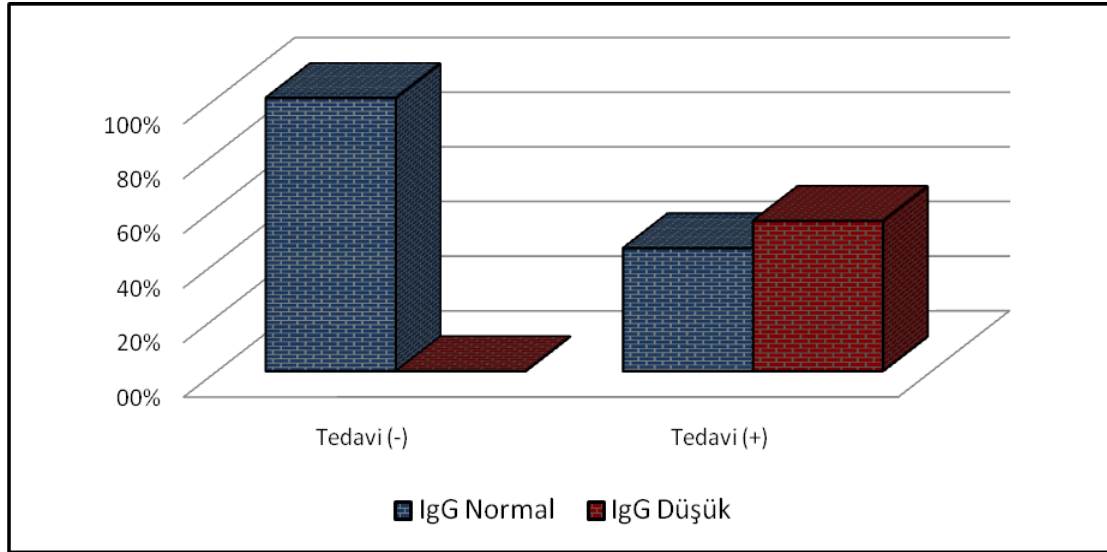
**Şekil 8: Tedavi Durumuna Göre İgG Normal/Düşük Olan Olgu Dağılımı**

Olgular tedavi alıp almama durumlarına göre tedavisiz ve tedavi alan gruplar şeklinde ayrılarak bu iki grup arasında immunglobulin G düzeyi normal/düşük olan hasta oranları karşılaştırıldı. Tedavisiz grupta İgG düzeyi %100 olarak normal saptanırken, tedavi alan hastalardan %45’inde normal, %55’inde düşük izlendi. Böylece tedavi alan grupta tedavi sonrası bakılan IgG düşüklük oranı tedavisiz gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti.(tablo 15)

**Tablo 15: Tedavi Alan ve Almayan Gruplar Arasında İgG Farkı**

		Tedavi (-)		Tedavi (+)		p
		n	%	n	%	
IgG	Normal	42	100.0%	9	45.0%	<b>0.000</b> <sup>x2</sup>
	Düşük	0	0.0%	11	55.0%	

<sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)



**Şekil 9: Tedavi Alan ve Almayan Gruplarda İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**

Tedavi alan hasta grubu ise rituksimab tedavisi alan ve almayanlar olarak subgruplara ayrılarak bu subgruplar arasında İgG düzeyi normal/düşük olan hasta oranı karşılaştırıldı. Tedavi öncesi bazal immunglobulin düzeylerine göre yapılan değerlendirmede rituksimab içeren tedavi alan olgulardan %86.4'ü (19 hasta) normal, %13.6'sı (3 hasta) düşük, rituksimab dışı tedavi alanlardan %90'ı (9 hasta) normal, %10'u (1 hasta) düşük İgG'ye sahipti. Rituksimab ile ilişkiyi değerlendirme adına bu iki subgrup arasında tedavi sonrası immunglobulin G düzeyi farkına bakıldığında ise rituksimab içeren grupta hastaların %23.1'inde (3 olguda) normal, %76.9'unda (10 hastada) düşük; rituksimab dışı tedavi alanların ise %85.7'inde (6 hasta) normal, %14.3'ünde (1 hasta) düşük İgG izlenildi. (tablo16)

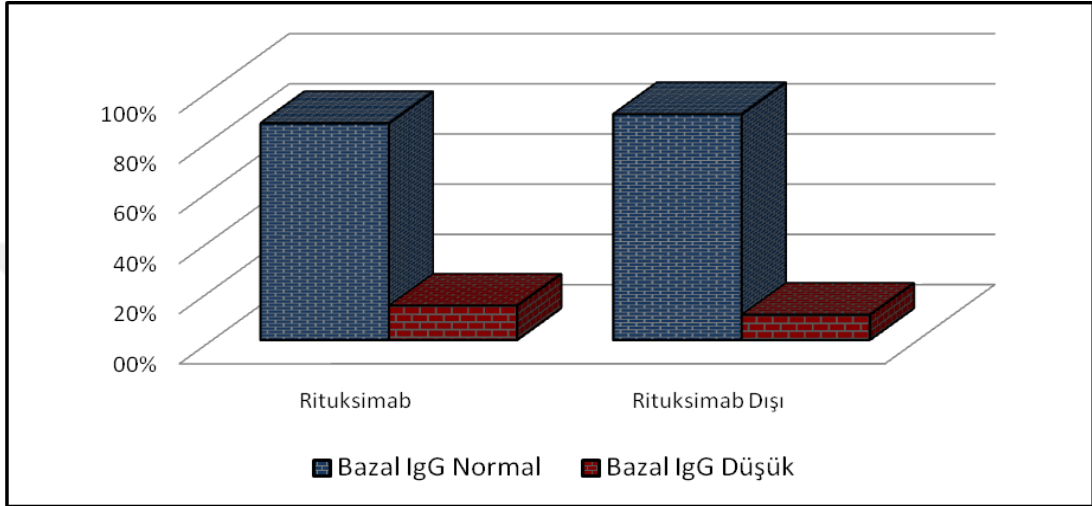
**Tablo 16: Rituksimab Tedavisi Alan ve Almayan Subgruplar Arasında İgG Farkı**

		Ritüksimab		Ritüksimab Dışı		p
		n	%	n	%	
<b>Bazal</b>						
IgG	Normal	19	86.4%	9	90.0%	1.00 <sup>x2</sup>
	Düşük	3	13.6%	1	10.0%	
<b>Tedavi Sonrası</b>						
IgG	Normal	3	23.1%	6	85.7%	<b>0.007</b> <sup>x2</sup>
	Düşük	10	76.9%	1	14.3%	

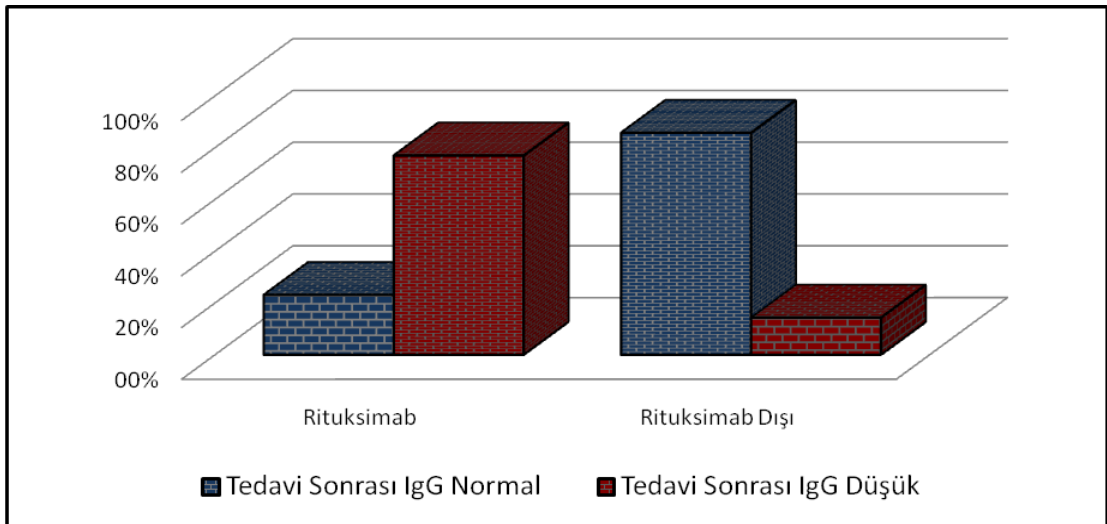
<sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)



Sonuç olarak rituksimab alan ve rituksimab almayan grupta bazal IgG düşüklük oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Rituksimab alan grupta tedavi sonra IgG düşüklük oranı rituksimab almayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 16)



**Şekil 10: Rituksimab İçeren ve Rituksimab Dışı Tedavi Gruplarında Bazal İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**



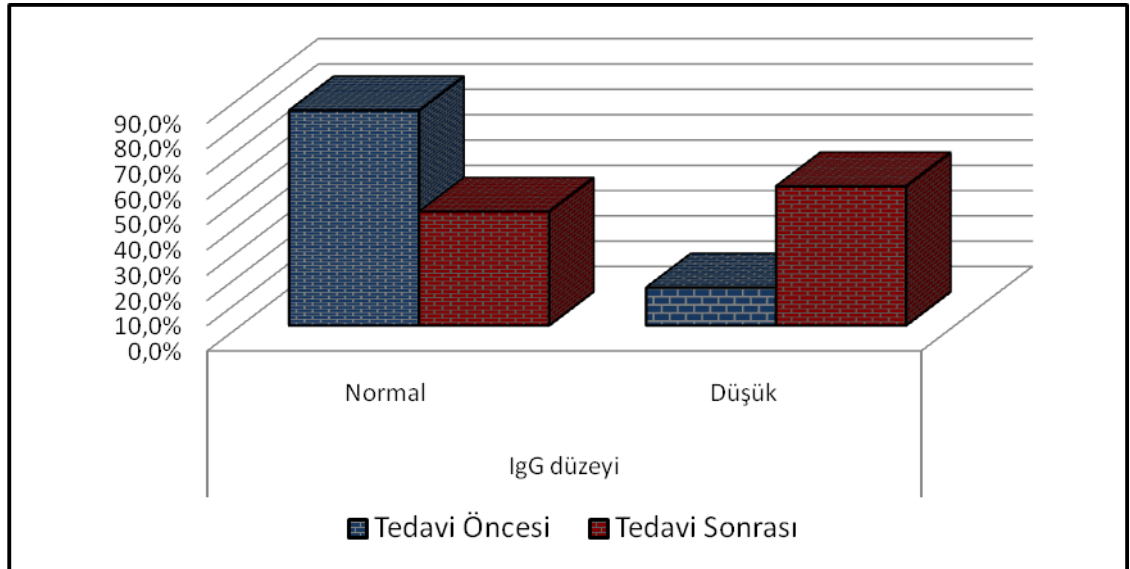
**Şekil 11: Rituksimab İçeren ve Rituksimab Dışı Tedavi Gruplarında Tedavi Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**

Son olarak tedavi öncesi ve sonrası immunglobulin G düzeylerinin nasıl değiştiğini ortaya koymak için İgG'si normal ve düşük olan olguların oranı karşılaştırıldı. İgG düzeyi tedavi öncesi olguların %85'lik (17 hasta) kısmında normal, %15'lik kısmında ise (3 hasta) düşük saptandı. Bu olguların tedavi sonrası İgG düzeyi incelendiğinde ise %45 (9 hasta) gibi bir oranda normal, %55 oranda ise düşük saptanmış. Buna göre tedavi sonrası İgG'si düşük olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı artış göstermiştir. ( $p < 0.05$ ) (tablo 17)

**Tablo 17: Rituksimab Tedavisi Alan ve Almayan Subgruplar Arasında İgG Farkı**

		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P
		N	%	N	%	
İgG düzeyi	Normal	17	85,0%	9	45,0%	<b>0,008</b> <sup>N</sup>
	Düşük	3	15,0%	11	55,0%	

<sup>N</sup>Mc Nemar test



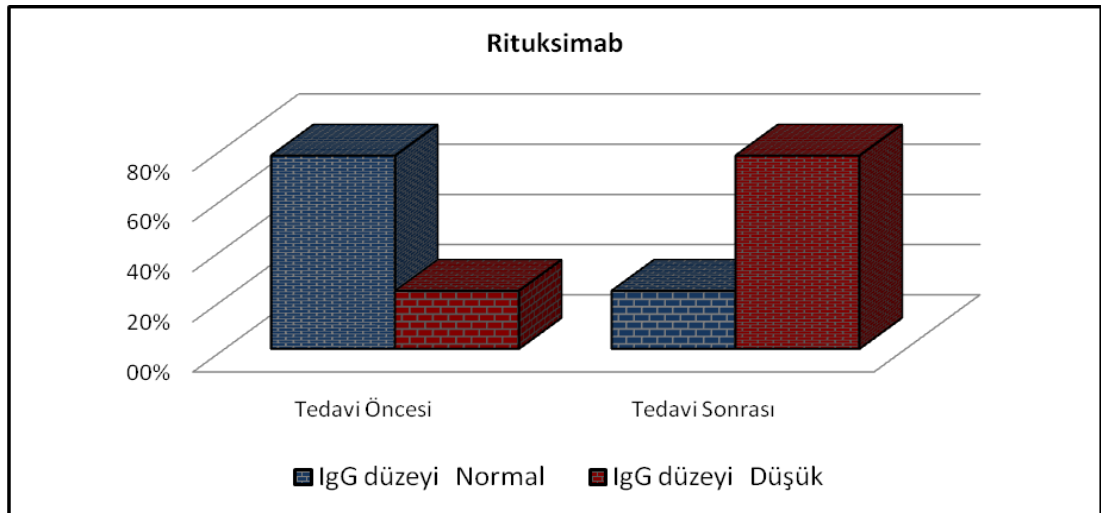
**Şekil 12: Tedavi Öncesi Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**

Rituksimab tedavisi alan ve rituksimab dışı tedavi alan subgrupların da kendi içlerinde tedavi öncesi ve sonrası immunglobulin G düzeylerinin nasıl değiştiğinin değerlendirilmesi adına başka bir analiz de yapıldı. Sonuçta, rituksimab alan grupta tedavi sonrası IgG düşük olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı( $p < 0.05$ ) artış gösterdi. (Tablo 16) . Rituksimab dışı gruptaysa tedavi sonrası IgG düşük olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermedi. (Tablo 18)

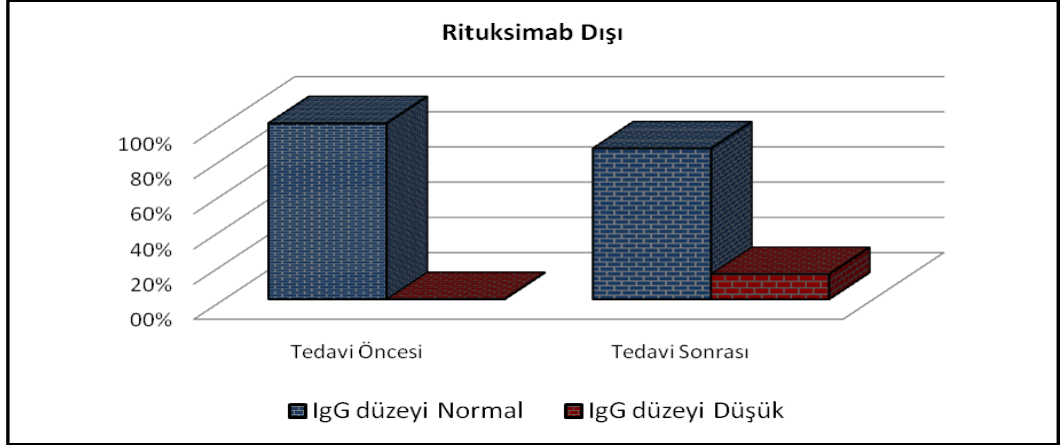
**Tablo 18: Rituksimab İçeren ve Rituksimab Dışı Tedavi Alan Gruplarda Tedavi Öncesi-Sonrası İgG Farkı**

		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
		n	%	n	%	
<b><i>Rituksimab</i></b>						
IgG düzeyi	Normal	10	76.9%	3	23.1%	<b>0.008</b> <sup>N</sup>
	Düşük	3	23.1%	10	76.9%	
<b><i>Rituksimab Dışı</i></b>						
IgG düzeyi	Normal	7	100.0%	6	85.7%	0.317 <sup>N</sup>
	Düşük	0	0.0%	1	14.3%	

<sup>N</sup> Mc Nemar test



**Şekil 13: Rituksimab İçeren Tedavi Alanlarda Tedavi Öncesi ve Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**



**Şekil 14: Rituksimab Dışı Tedavi Alanlarda Tedavi Öncesi ve Sonrası İgG Düzeyi Normal/Düşük Olan Olguların Dağılımı**

## 5. TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemi hastalığında mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedenlerinden birinin enfeksiyöz komplikasyonları olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon olaylarının sık görülmesi ve hayatı tehdit edici şiddette seyretmesi hastalığın doğası ve/veya tedavi yan etkisi sonucunda ortaya çıkan sekonder immun yetmezlikle ilişkilidir. Batı ülkelerinde en yaygın lösemi türü olan KLL'nin seyrinde bu kadar etkileyici role sahip olan immundefisit durumunun takip ve tedavisi için belirli netleşmiş kriterler yoktur ve enfeksiyona meyil oluşturan bu durumun erken tedavisine yönelik tedbirlerin alınması konusunda öneriler de çok net olmayıp bu alandaki çalışmalar devam etmektedir.

KLL'nin tabii seyrinde hem doğal hem de kalıtsal immünite etkilenmesine rağmen hastalıkla en çok özleştirilen sekonder immun yetmezlik sebebi hipogammaglobulinemidir. Özellikle ileri evre hastalarda görülmesi beklenen hipogammaglobulineminin enfeksiyon komplikasyonlarıyla ilişkisini gösteren farklı bulgularla sonuçlanmış bir çok yayın mevcuttur. 2013 yılında Svensson ve arkadaşları(134) tarafından yapılan bir analizde İgG subgrup düzeyi eksikliği prevalansı ve bunun enfeksiyon riski ile korelasyonunun gösterilmesi amaçlanarak KLL'de serum İgG düzeyi ölçümünün önemi gündeme getirilmiştir. Bu çalışmada hipogammaglobulinemi ile enfeksiyon komplikasyonları arasında direkt korelasyon saptanamamıştır. Daha sonra Best tarafından "İskandinav Enfeksiyon Hastalıkları" dergisi editörüne yazılan letter'da (135), Freeman ve ark. (87) 150 kişilik KLL'li olgu grubu üzerinde yapılan araştırma sonucu ile Svensson'un çalışması karşılaştırılmış. Best makalesinde, hipogammaglobulineminin enfeksiyon komplikasyonları ile anlamlı korelasyon gösterdiğini belirtip bu iki farklı sonucun ortaya çıkmasının muhtemel sebeplerini değerlendirmiş ve Svensson'un yaptığı araştırmadaki hastaların çoğunun Binet A evresinde olmasının ve aktif İVİG tedavisi altındayken Ig bakılmasının, ayrıca İgG 4 ölçümündeki eksikliklerin bu neticeyi verdiğini bildirmiştir. Yazısında hipogammaglobulinemi ile enfeksiyon olayları arasında anlamlı korelasyon olduğunu, bu hastaların İVİG replasmanından yarar görebileceğini ifade edip IgG monitörizasyonun faydalı olacağını belirtmiştir.

Hipogammaglobulinemi ile enfeksiyon olayları arasındaki ilişkiyi ve ayrıca İVİG tedavisinin koruyuculuğunu irdeleyen diğer bir çalışma ise Andrea ve ark.(136) tarafından 2015 yılında 706 KLL'li hasta üzerinden yürütülmüştür. İmmünglobulin düzeyine etki edecek diğer sebepler maksimum elimine edilip, özellikle majör enfeksiyon olayının hemen öncesinde bakılan immünglobulin düzeyleri baz alınarak daha detaylı incelenme yapılan bu çalışma sonucunda hipogammaglobulinemi ile enfeksiyon olayları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca immünglobulin düzeylerinin koruyucu sınırları da belirtilip İgG için 744mg/dl ve üstünün enfeksiyon riski açısından daha güvenli olduğu vurgulanmıştır. Bununla beraber kombine immünglobulin eksikliği saptanan olgularda izole İgG eksikliği olanlara göre daha fazla majör enfeksiyon görülme oranı saptanmış ve kombine antikor eksikliği KİT ile benzer oranda enfeksiyon komplikasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu olgularda İVİG replasman tedavisi ile majör enfeksiyon görülme oranında anlamlı azalma izlenilmiştir.

Araştırmalar devam etse de şu ana kadarki sonuçlara göre hipogammaglobulinemi, sekonder immun yetmezliğin ve buna bağlı enfeksiyon komplikasyonlarının esas sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir. Hipogammaglobulinemi tanısı zamanında koyulup aşılama, İVİG tedavisi, profilaktik antibiyoterapi gibi önlemler alındığı takdirde, KLL hastalarında hastane yatış, antibiyotik kullanımı ve nihayetinde mortalite oranlarında azalma olmaktadır.

Biz bu çalışmamızda hipogammaglobulinemi ile enfeksiyon komplikasyonu arasındaki ilişkiyi irdelemedik. Biz araştırmamızda, hipogammaglobulineminin hangi RAİ evresinden başlayarak ortaya çıktığını ve kemoterapi tedavisi verilenlerde, özellikle monoklonal antikor tedavisi verilenlerde nasıl etkilendiğini gösterip bu sonuca göre İgG'nin doğru zamanlarda kontrolü, enfeksiyonu önleme adına kimlere replasman yapılacağını tespiti ve buna yönelik önerilerde bulunmayı amaçladık. Bu amaçla yaptığımız çalışmamızın sonucu: 1) Yeni teşhis konulan KLL hastalarının %5.4'ünde tanı anında hipogammaglobulinemi tespit ettik; 2) İgG düzeyinin yaş ve cinsiyetle ilişkisi saptanamadı; 3) Yüksek RAİ evrelerinde hipogammaglobulinemi görülme oranı anlamlı derecede artmaktaydı; 4) Tedavi sonrası hipogammaglobulinemi görülme oranı daha da belirgin artmaktaydı 5) Kemoterapi

alanlara göre ilaveten rituksimab alanlarda hipogammaglobulinemi sıklığı en yüksek olarak tespit edildi. Bu sonuçları yorumlarken göz önünde bulundurulması gerekenler: 1) çalışmamız 74 sayı gibi küçük bir grup hastayla yapılması; 2) verilerin retrospektif taranarak kısmen heterojen hasta grubunda tespiti; 3) tedavi sonrası farklı zaman aralıkları ile bakılan immunglobulin düzeyleri sonuçlarının değerlendirilmeye tabi tutulması; 4)Tedavi sonrası tüm KLL'li olguların içinde kontrol amaçlı sadece 20 hastamızda serum İgG düzeyine bakmış olmamız; 5) Rituksimab tedavisi diğer kemoterapötik ilaçlarla kombine şekilde verildiğinden diğer kemoterapilerin hipogammaglobulinemi gelişimine olan etkisini elimine edip ayrı olarak değerlendiremeyişimiz olarak belirtebiliriz.

Bu bulgularımızın yapılan literatürdeki farklı çalışma sonuçlarıyla ilişkisini irdelenecek olursak: Farklı yayınlarda daha önce tedavi almamış yada tedavi almış KLL hastalarının heterojen kohortları (topluca ~ 900 hastayı temsil etmektedir) arasında %20-70 gibi değişen oranda hipogammaglobulinemi prevalansı saptandığı bildirilmiştir.

Parikh ve ark.(137) 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada hipogammaglobulineminin KLL tanı anında prevalansı ve tedavisiz sağkalım ve genel sağkalımla ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma 1999-2013 yılları arasında Mayo Kliniğinde yeni tanı KLL'li olgular üzerinde yürütülmüş olup tüm hastaların serum immünoglobülin G (IgG) düzeyine bakılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada uygunluk kriterlerini karşılayan 1485 hastanın 382'sinde (% 26) hipogammaglobulinemi (ortalama: IgG, 624 mg/dL) saptanmış, geri kalan 1103 hastada (%74) ise serum IgG seviyeleri normal tespit edilmiştir (medyan IgG,1040 mg/dL). Hipogammaglobulinemi olan hastaların, normal IgG düzeyleri olanlara kıyasla daha ileri Rai evresine(III-IV;P=.001) sahip olduğu ve bu hastalarda CD49d ekspresyonunun daha fazla olduğu (P <.001) saptanmıştır. Hipogammaglobulinemi olan hastalar için medyan TFT (tedavisiz süre) normal IgG düzeyleri olanlara kıyasla daha kısa (3.8 yıl vs 7.4 yıl; P <.001) izlenirse de çok değişkenli analizde bu iki grup arasında genel sağkalımda fark saptanmamıştır (sırasıyla 12.8 yıl vs 11.3 yıl, P =0.73). Tanıda normal IgG düzeyleri olan ve KLL tedavisi görmeyen 1103 hastadan

edinilen hipogammaglobulinemi gelişim riski 5 yılda% 11 ve 10 yılda% 23 olarak gözlemlenmiştir.

İsrail KLL grubu (139) 857 Binet A evresindeki KLL'li hastalarla yaptığı çalışma sonucunda olguların %11'inde hipogammaglobulinemi görülmüş, ancak bu durumun hastalığın prognozu ile ilişkisi saptanmamıştır.

Rozman(86) ve Davey(138)ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda tedavi almamış KLL hastalarının % 10-44'ünde hipogammaglobulinemi bildirilmiştir (her iki çalışmada toplam n = 275).

Freeman ve arkadaşları (87), 150 KLL tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada total İgG ve subgrup düzeyleri ile enfeksiyon olayları arasında ilişkiyi taramışlar. Sonuca göre hastaların %57 erkek, %43'ü kadın olan bu 150 hastanın 96'sında (% 64) düşük immünoglobülin seviyeleri görülmüş. İgG eksikliği (<6.0g/L) 41 hastada (% 27.3), İgA eksikliği (<0.69 g / L) 46(%30.7) ve İgM eksikliği (<0.5g/L) 85 (%56.7) hastada izlenmiştir. Hastaların 51'inde (% 34) birden fazla immünoglobülin eksikliği saptanmış ve bunların 24'ünde (%16) tüm immunoglobulin sınıflarında (İgG, İgA, İgM) yetersizlik bulunmuştur. Binet evrelemesine göre yapılan karşılaştırmada evre arttıkça immünglobulin eksikliği prevalansının arttığı belirtilmiştir. A evresindeki 57 hastada (%53.8), B evresindeki 33 hastada (%89.2) ve C evresindeki yedi hastada (%100) en az bir immünoglobülin sınıfında eksiklik görülmüştür. Enfeksiyon olayları toplam 24 hastada (%16) müşahede edilmiş, yalnız bunlardan 12'sinde (%50) hipogammaglobulinemi mevcutmuş. İmmünglobulin sınıflarından İgG eksikliği ile (p=0.0112) enfeksiyon olayları arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir. İgA eksikliği veya İgM eksikliği olan grupta anlamlı veya tekrarlayan enfeksiyon olayları izlenilmemiş. Önemli veya tekrarlayan enfeksiyonu olan tüm hastalarda normal immünoglobulin G seviyesi olsa bile, en az bir İgG alt sınıf eksikliği izlenilmiş ve İgG1, İgG3 ve İgG4 alt sınıf yetmezliği ve enfeksiyon komplikasyonları arasında ilişki (sırasıyla p = 0.0465, p = 0.0008 ve p <0.0001) anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmaların aksine bizim çalışmada tanı anında hipogammaglobulinemi oranı düşük saptandı(%5.4). Biz çalışmamızda hipogammaglobulinemi prevalansının



düşük gelmesinin olgularımızın büyük kısmının RAİ evre 0-2 de olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Parikh ve ark.(137) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi bizim analizimizde de yaş ve cinsiyet parametreleriyle tanı esnası bakılan hipogammaglobulinemi oranı arasında ilişki gözlemedik.

Parikh ve ark(137), Freeman ve ark.(87) çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak biz de araştırmamızda ileri evre hastalarda hipogammaglobulinemi görülme oranının arttığını gözlemedik.

Çalışmamızda hipogammaglobulineminin kemoterapi, özellikle rituksimab tedavisi ile ilişkisi de incelendi. 74 KLL'li olgunun 32'si tedavi almıştı. Bunlardan 13 hasta FCR, 2 hasta R-Bendamustin, 1 hasta R-CVP, 1 hasta FCR sonrasında R-CVP, 1 hasta FCR sonrasında R-Bendamustin, 1 hasta klorambusil sonrasında R-BENDA, 1 hasta siklofosfamid sonrasında R-Benda, 1 hasta klorambusil sonrasında R-CVP, 1 hasta rituksimab+steroid, 2 hasta siklofosfamid, 4 hasta siklofosfamid+deltakortil, 1 hasta fludarabin+siklofosfamid, 2 hasta klorambusil, 1 hasta klorambusil+steroid ile tedavi edilmişti. Tedavi almış olan bu 32 hastadan sadece 20'sinde tedavi sonrası bakılmış serum İgG düzeyi sonucu mevcuttu. Hastalar tedavi alan ve almayan, tedavi alanlarsa rituksimab içeren ve içermeyen kemoterapi alan olgular olarak 2 subgrupta analiz edildi. Bunlar arasında serum immunglobulin düzeyi farkının değerlendirilip sonuç olarak kemoterapi alanlarda tedavisizlere göre, rituksimab içeren tedavi alan subgrupda ise rituksimab dışı tedavi alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda hipogammaglobulinemi geliştiği tespit edildi.

RTX'in indüklediği hipogammaglobulinemi insidansını heterojen takip ve birçok hastada eşlik eden farklı kemoterapiyi farklı sürelerde alması gibi faktörlerden dolayı tam bilmemekteyiz. Ayrıca lenfoproliferatif hastalıklarda hastalığın doğal seyirinde de zaten hipogammaglobulinemi gelişebileceğinden bu durumun bizzat verilen tedaviden mi yoksa hastalığın ileri evresinde tedavi almasında gelişen bir hipogammaglobulinemi olup olmadığını ayırt etmek zordur. Literatürde RTK'la hipogammaglobulinemi arasında ilişkiyi inceleyen farklı çalışmaların çoğu

lenfoproliferatif hastalıklı olgularla beraber otoimmün tanılı hastalar, yada pür otoimmün tanılı olgular üzerinden yürütülmüştür. Biz KLL’li hastalarda yapılan rituksimab tedavisi sonrası hipogammaglobulinemi insidansını saptamaya çalıştık. Hastalarımızda rituksimab kombine tedavi şeklinde uygulandığından bu tedavi içindeki diğer kemoterapötik ajanların muhtemel etkisi ayrıca irdelenemedi. Ancak rituksimab içeren kemoterapi alanlarla rituksimabsız kemoterapi verilen olguların serum immunglobulin düzeyleri kıyaslanınca, rituksimabın hipogammaglobulinemi gelişimine katkısının olduğu anlaşılacakla birlikte daha çok ve homojen karakteristiği olan olgular üzerinde ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Daha evvel rituksimabla hipogammaglobulinemi arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonucunu irdelersek: Fernandez Romero ve ark.(140) tarafından rituksimab tedavisi alan 8 hastanın (dördü non-Hodking lenfoma, ikisi kronik lenfositik lösemi, biri immün trombositopenik purpura ve diğeri mikroskopik polianjit tanılı ) yaklaşık 20 aylık izlenmesiyle rituksimabın hipogammaglobulinemi ve enfeksiyon gelişimi üzerine etkisine dair değerlendirildiği çalışma sonucu ; altı hastada tedavi sonrası hipogammaglobulinemi görülmüş ve biri IgM, IgA ve IgG2 yetersizliği gibi kombine antikor eksikliği teşhisi ile izlenilmiş. Beş hastada sık enfeksiyon olayları rastlansa da bunlardan dördünde intravenöz immünoglobülin tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmış. Buna göre araştırmacılar rituksimab sonrası anlamlı olarak hipogammaglobulinemi geliştiğini ve tedavi öncesi ve sonrasında belirli aralıklarla immunglobulin kontrolü yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Robert ve ark.(141) tarafından rituksimab tedavisi sonrası hipogammaglobulineminin insidans ve şiddetini taramak amacıyla yapılan başka bir çalışmada farklı teşhislerle ilacı alan 288 olgunun verileri incelenmiş. Sonuç olarak rituksimab tedavisi yüksek bir hipogammaglobulinemi riski ile ilişkili bulunmuş ve tedavi sonrası IgG monitorizasyonun hastalar için yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Levy ve ark.(125) tarafından RTK alan 189 İTP tanılı hastaların retrospektif taranması ve RTK kullanımına dair 2001-2014 yılları arasında yayınlanmış 32 çalışmanın sistematik olarak gözden geçirilmesi ile hipogammaglobulinemi insidansı ve enfeksiyon riski değerlendirilmiş. 189 hastadan sadece 3’ünde semptomatik hatta 2 yıla kadar devam eden , rekurren , şiddetli enfeksiyonlarla

korele hipogammaglobulinemi geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca literatür değerlendirilmesinde İTP için RTX alan 1245 olgudan 351'inde (%28) tedavi öncesi ve sonrası serum immünglobulin bakıldığı görülmüş ve bunlarında 21'inde semptomatik olmayan hipogammaglobulinemi geliştiği, 14'ünde dexametazon tedavisi de uygulanıldığı öğrenilmiştir. Bu büyük analizde, İTP için RTX başlatılmasından önce ve sonrasında tekrar tekrar serum immünglobülin seviyesinin izlenmesi ve hipogammaglobulinemini gelişiminin, RTX'in nadir fakat şiddetli bir komplikasyonu olarak bilinmesi önerilmiştir.

Başka bir çalışmada ise B hücreli lenfoma tanılı rituksimab ile tedavi edilen 211 hastanın başlangıç IgG düzeyleri bakıldığı zaman %38 de hipogammaglobulinemi olduğu tespit edilmiş(142); ve bu olgulardan %6,6 sına enfeksiyon kontrolü için IVIG replasmanı yapılması lüzümü olduğu belirtilmiştir.

2014 yılında Makatsori ve ark. retrospektif çalışma ile takiplerinin 1-4 yılları arasında rituksimab alan ve akabinde takiplerde semptomatik hipogammaglobulinemi gelişen 19 hastanın bulgularını bildirmişler [143]. Araştırmacıların ayrıca Londranın 4 hastanesinde bir yıllık bir süre boyunca çeşitli tanılarla rituksimab tedavisi gören tüm farklı hastaları takip etmeleri sonucu; rituximab alan 114 hastanın % 24'ünde hipogammaglobulinemi (IgG <580 mg / dL veya 5.8 g / L) geliştiği, en çok IgG1 ve IgG2'nin azaldığını gözlemlemişler. Hipogammaglobulinemi gelişen hastaların yaklaşık üçte ikisinde IgG, IgA ve IgM düzeylerinin tümü azalmış olarak saptanmıştır. Çalışmada en sık görülen enfeksiyon komplikasyonları ; tekrarlayan bronşit, sinüzit ve pnömoni olsa da , üç hastada enteroviral meningoensefalit (bir vakada ölümle sonuçlanmıştır) gelişmiştir. Ayrıca 18 hastada enfeksiyon olayları antibiyotiklerle kontrol altına alınmadığından İVİG tedavisine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamız da Fernandez (140), Robertin (141), Casulo(142) ve Makatsorinin(143) çalışmalarını destekler şekilde rituksimab tedavisi alan olgularımızda hipogammaglobulinemi oranı (%76.9), rituksimab dışı tedavi alanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( p=0.007). Ayrıca rituksimab tedavisi öncesi ve sonrası bakılan İgG düzeyleri arasındaki kıyaslamada da tedavi sonrasında hipogammaglobulinemi insidansının arttığı gözlemlendi ( p=0.008).

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak RAİ II evreden sonra, bilhassa daha ileri evrelerde serum immunglobulin düzeyi tespiti yapılması uygundur denilebilir. Ayrıca, rituksimab içeren tedavi öncesinde immunglobulin düzeyi bakılması ve sonrasında İgG'nin aralıklı kontrolü önerilebilir. Araştırmamızın küçük hasta grubu ile yapıldığı ve diğer eksiklikleri göz önüne alınarak daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014;34(3):277–282.
2. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood.* 2015;126(5):573–581.
3. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33:240.
4. World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon; 2008.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.
6. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. In: *American Society of Hematology 50th Anniversary Reviews.* Washington: 2008;213–223.
7. Soneji S, Huang S, Loose M, Donaldson IJ, et al. Inference, validation, and dynamic modeling of transcription networks in multipotent hematopoietic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1106: 30-40.
8. Medina K, Singh H. Genetic networks that regulate B lymphopoiesis. *Current Opinion in Hematology.* 2005; 12(3): 203-9.
9. Hoffman R, Benz JE Jr, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H. *Hematology. Basic principles and practice.* 5th edition. Philadelphia : Churchill Livingstone, Elsevier; 2009.
10. Kay NE, Morrison Va. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: *American Society of Hematology Self-Assessment Program.* 4th edition. 2010;555-80.
11. Rozman C, Montserrat E. Chronic Lymphocytic Leukemia . *N Engl Med.*1995; 333(16):10527.
12. Catovsky D, Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Harris NL. B-cell prolymphocytic leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press; 2001; 131–2.

13. Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2010; 17(4): 350-5.
14. Mauro FR, Giammartini E, Gentile M, Sperduti I, Valle V, Pizzuti A, et al. Clinical features and outcome of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2006; 91(8): 1117-20.
15. Sgambati, M.T., Linet, M.S. & Devesa, S.S. (2001) Chronic Lymphocytic Leukemia: Epidemiological, Familial, and Genetic Aspects. In: *Chronic Lymphoid Leukemias* (ed. by B.D. Cheson), pp. 33-62. Marcel Dekker, New York.
16. Slager, S.L., Benavente, Y., Blair, A., Vermeulen, R., Cerhan, J.R., Costantini, A.S., et al., 2014. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2014 (48), 41–51.
17. Marcucci, F., Mele, A., 2011. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 117 (6), 1792–1798.
18. Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Aug;104:169-82.
19. Kikushige Y, Fumihiko Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, et al. Self-Renewing Hematopoietic Stem Cell Is the Primary Target in Pathogenesis of Human Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer cell* 2011; 20(2): 246-59
20. Lanasa MC. Novel insights into the biology of CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010:70-6
21. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia *Blood* 2011; 118(16): 4313-4320
22. Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, Boudjograh M, Guida G, Smilevska T, et al. Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implications and clinical correlations. *Blood* 2007; 109(1): 259–270
23. Wickremasinghe RG, Prentice AG, Steele AJ. Aberrantly activated antiapoptotic signalling mechanisms in chronic lymphocytic leukaemia cells: clues to the identification of novel therapeutic targets. *Br J Haematol.* 2011; 153(5): 545-56.
24. Messmer BT, Messmer D, Allen SL, Kolitz JE, Kudalkar P, Cesar D, Murphy EJ, et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest* 2005; 115(3): 755-764.

25. Cheson BD, Bennett JM, Grever M .National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia:revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87:4990-7.
26. Alapat, D., Coviello-Malle, J., Owens, R., Qu, P., Barlogie, B., Shaughnessy, J.D., Lorsbach, R.B., 2012. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. *Am. J. Clin. Pathol.* 137 (1), 93-100
27. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen Pet al; Writing group:On behalf of the British Committee for Standards in Haematology.Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol*. 2012 Dec;159(5): 541-64
28. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *American Journal of Clinical Pathology* 1997; 108(4): 378–82.
29. Rozman, C., et al., *Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases*. *Blood*, 1984. 64(3): p. 642-8.
30. Hodgson, K., Ferrer, G., Pereira, A., Moreno, C., Montserrat, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br. J. Haematol.* , 2011.154 (1), 14–22.
31. Zent, C.S., Kay, NE. et al. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract. Res. Clin. Haematol*,2010. 23 (1), 47–59
32. Dearden, C. et al,. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2008, 450–456.
33. Shanafelt, T.D., Ghia, P., Lanasa, M.C., Landgren, O., Rawstron, A.C., 2010. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia* 24 (3), 512–520.
34. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46(2): 219---34
35. Binet JL, Lepoprier M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, et al.A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 1977; 40(2): 855–64.
36. Kokhaei P, Palma M, Mellstedt H, Choudry A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia.*Ann Oncol* .2005; 16 (Suppl 2): 113-23
37. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al.Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 4679–85

38. Zenz, T., Eichhorst, B., Busch, R., Denzel, T., Häbe, S., Winkler, D., et al., 2010b. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 28 (29), 4473–4479.
39. Fabbri, G., Rasi, S., Rossi, D., Trifonov, V., Khiabani, H., Ma, J., et al., 2011. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J. Exp. Med.* 208 (7), 1389–1401. Fais, F., Ghiotto, F., Hashimoto, S., Sellars, B., Valetto, A., Allen, S
40. Stilgenbauer, S., Schnaiter, A., Paschka, P., Zenz, T., Rossi, M., Döhner, K., et al., 2014. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123 (21), 3247–3254.
41. Malavasi, F., Deaglio, S., Damle, R., Cutrona, G., Ferrarini, M., Chiorazzi, N., 2011. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood* 118 (13), 3470–3478.
42. Dal Bo, M., Tissino, E., Benedetti, D., Caldana, C., Bomben, R., Del Poeta, G., et al., 2014. Microenvironmental interactions in chronic lymphocytic leukemia: the master role of CD49d. *Semin. Hematol.* 51 (3), 168–176.
43. Rassenti, L.Z., Huynh, L., Toy, T.L., Chen, L., Keating, M.J., Gribben, J.G., et al., 2004. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 351 (9), 893–901.
44. Schnaiter, A., Paschka, P., Rossi, M., Zenz, T., Bühler, A., Winkler, D., et al., 2013. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood* 122 (7), 1266–1270
45. Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, Mansouri L, Gunnarsson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma* 2013;54:2351-2364.
46. Hallek, M., Cheson, B.D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., et al., 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111 (12), 5446–5456
47. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Koppler H, Kiehl MG, Soekler M, Schlag R, Kaiser UV, Kochling GRA, Ploger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Dohner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Bottcher S, Hallek M. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final



Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2014;124:19.

48. Keating, M.J., O'Brien, S., Albitar, M., Lerner, S., Plunkett, W., Giles, F., et al., 2005. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 23 (18), 4079–4088. Kennedy, B., Rawstron, A., Carter, C., Ryan, M., Speed
49. Ghia, P., Hallek, M., 2014. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 99 (6), 965–972
50. Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G., Fink, A.M., Busch, R., Mayer, J., et al., 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376 (9747), 1164–1174.
51. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Dohner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
52. Eichhorst, B.F., Busch, R., Stilgenbauer, S., Stauch, M., Bergmann, M.A., Ritgen, M., et al., 2009. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 114 (16), 3382–3391.
53. Pettitt, A.R., Matutes, E., Oscier, D., 2006. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia* 20 (8), 1441–1445.
54. Pettitt, A.R., Jackson, R., Carruthers, S., Dodd, J., Dodd, S., Oates, M., et al., 2012. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J. Clin. Oncol.* 30 (14), 1647–1655
55. Lepretre, S., Aurrant, T., Mahé, B., Cazin, B., Tournilhac, O., Maisonneuve, H., et al., 2012. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 119 (22), 5104–5110.
56. Furman, R.R., Sharman, J.P., Coutre, S.E., Cheson, B.D., Pagel, J.M., Hillmen, P., et al., 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 370 (11), 997–1007.

57. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hilmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99(10): 3554- 61.
58. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabinerefractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1749-55.
59. Hillmen P. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 104-9
60. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* 2012; 119(18): 4101-7
61. Castro, J.E., Sandoval-Sus, J.D., Bole, J., Rassenti, L., Kipps, T.J., 2008. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22 (11), 2048–2053.
62. Magni, M., Di Nicola, M., Patti, C., Scimé, R., Mulé, A., Rambaldi, A., et al.,. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 2014.49 (4), 485–491.
63. Dreger, P., Schetelig, J., Andersen, N., Corradini, P., van Gelder, M., Gribben, J., et al., 2014. Managing highrisk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 124 (26), 3841–3849.
64. Brown J. The treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 110-8
65. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61:1385.
66. Orange JS, Geha RS, Bonilla FA. Acute chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr* 2003; 143:243.
67. Frazier WJ, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55:647.
68. Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, et al. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol* 2009; 69:479.
69. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009; 101:36.

70. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, et al. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73:199.
71. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013:752852.
72. Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:258391.
73. Kay AW, Bayless NL, Fukuyama J, et al. Pregnancy Does Not Attenuate the Antibody or Plasmablast Response to Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis* 2015; 212:861.
74. Griffin DE. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol Rev* 2010; 236:176.
75. Coughlin MM, Bellini WJ, Rota PA. Contribution of dendritic cells to measles virus induced immunosuppression. *Rev Med Virol* 2013; 23:126.
76. Boeckh M, Nichols WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* 2003; 10:12.
77. Guenin-Macé L, Siméone R, Demangel C. Lipids of pathogenic Mycobacteria: contributions to virulence and host immune suppression. *Transbound Emerg Dis* 2009; 56:255.
78. Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:666.
79. Kontoyiannis DP, Georgiadou SP, Wierda WG, et al. Impaired bactericidal but not fungicidal activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1730-173
80. Maffei R, Bulgarelli J, Fiorcari S, et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica* 2013;98(7):1115-1123.
81. Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. *Semin Cancer Biol* 2014;24:71-81.
82. Huergo-Zapico L, Acebes-Huerta A, Gonzalez-Rodriguez AP, et al. Expansion of NK cells and reduction of NKG2D expression in chronic lymphocytic leukemia. Correlation with progressive disease. *PLoS One* 2014;9(10):e108326
83. Rossi D, Sozzi E, Puma A, et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia

- and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol* 2009;146(1):64-75.
84. Christopoulos P, Pfeifer D, Bartholomé K, et al. Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL. *Blood* 2011;117(14):3836-3846.
  85. Piper KP, Karanth M, McLarnon A, et al. Chronic lymphocytic leukaemia cells drive the global CD4+ T cell repertoire towards a regulatory phenotype and leads to the accumulation of CD4+ forkhead box P3+ T cells. *Clin Exp Immunol* 2011;166(2):154-163.
  86. Rozman C, Montserrat E, Viñolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer* 1988;61(2):279-283.
  87. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, Forsyth CJ, Mackinlay NJ, Han P, Stevenson W, Mulligan SP. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jan;54(1):99-104. doi: 10.3109/10428194.2012.706285. Epub 2012 Sep 8.
  88. Arens R, Nolte MA, Tesselaar K, et al. Signaling through CD70 regulates B cell activation and IgG production. *J Immunol* 2004;173(6):3901-3908.
  89. Sampalo A, Navas G, Medina F, Segundo C, Cámara C, Brieva JA. Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction. *Blood* 2000;96(9):3168-3174.
  90. Cantwell M, Hua T, Pappas J, Kipps TJ. Acquired CD40-ligand deficiency in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med* (1997) 3(9):984-9. doi:10.1038/nm0997-984
  91. Cerutti A, Kim EC, Shah S, Schattner EJ, Zan H, Schaffer A, et al. Dysregulation of CD30+ T cells by leukemia impairs isotype switching in normal B cells. *Nat Immunol* (2001) 2(2):150-6. doi:10.1038/84254
  92. Hersey P, Wotherspoon J, Reid G, Gunz FW. Hypogammaglobulinaemia associated with abnormalities of both B and T lymphocytes in patients with chronic lymphatic leukaemia. *Clin Exp Immunol* (1980) 39(3):698-707.
  93. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* (1981) 57(3):418-20.
  94. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* (2008) 87:49-62. doi:10.1093/bmb/ldn034

95. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol* 2012;30:221-241.
96. Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Tsubata T, Tedder TF. The development and function of regulatory B cells expressing IL-10 (B10 cells) requires antigen receptor diversity and TLR signals. *J Immunol* 2009;182(12):7459-7472.
97. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood* 2011;117(2):530-541.
98. Mockridge CI, Potter KN, Wheatley I, Neville LA, Packham G, Stevenson FK. Reversible anergy of sIgM-mediated signaling in the two subsets of CLL defined by VH-gene mutational status. *Blood* 2007;109(10):4424-4431.
99. Coelho V, Krysov S, Steele A, et al. Identification in CLL of circulating intraclonal subgroups with varying B-cell receptor expression and function. *Blood* 2013;122(15):2664-2672.
100. DiLillo DJ, Weinberg JB, Yoshizaki A, et al. Chronic lymphocytic leukemia and regulatory B cells share IL-10 competence and immunosuppressive function. *Leukemia* 2013;27(1):170-182.
101. Garaud S, Morva A, Lemoine S, et al. CD5 promotes IL-10 production in chronic lymphocytic leukemia B cells through STAT3 and NFAT2 activation. *J Immunol* 2011;186(8):4835-4844.
102. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993; 82:1695.
103. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001; 19:3611.
104. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129:559.
105. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107:885.
106. Eichhorst BF, Busch R, Schweighofer C, et al. Due to low infection rates no routine anti-infective prophylaxis is required in younger patients with chronic lymphocytic leukaemia during fludarabine-based first line therapy. *Br J Haematol* 2007; 136:63.

107. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1090.
108. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1430.
109. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125(16):2497-2506.
110. Byrd JC, O'Brien S, James DF. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(13):1278-1279.
111. Arthurs B, Wunderle K, Hsu M, Kim S. Invasive aspergillosis related to ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Respir Med Case Rep* 2017; 21:27.
112. Baron M, Zini JM, Challan Belval T, et al. Fungal infections in patients treated with ibrutinib: two unusual cases of invasive aspergillosis and cryptococcal meningoencephalitis. *Leuk Lymphoma* 2017; 58:2981.
113. Chan TS, Au-Yeung R, Chim CS, et al. Disseminated fusarium infection after ibrutinib therapy in chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol* 2017; 96:871.
114. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:32
115. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:48.
116. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood* 2015; 126:842.
117. Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin Immunol* 2007; 122:139.
118. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3612.
119. Rao A, Kelly M, Musselman M, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:822.

120. Adeli MM, Eichner BH, Thornburg C, Williams L. Persistent antibody depletion after rituximab in three children with autoimmune cytopenias. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26:566.
121. Irie E, Shirota Y, Suzuki C, et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 2010; 91:501.
122. Cooper N, Davies EG, Thrasher AJ. Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. *Br J Haematol* 2009; 146:120.
123. Diwakar L, Gorrie S, Richter A, et al. Does rituximab aggravate pre-existing hypogammaglobulinaemia? *J Clin Pathol* 2010; 63:275.
124. Castagnola E, Dallorso S, Faraci M, et al. Long-lasting hypogammaglobulinemia following rituximab administration for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease preemptive therapy. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12:9.
125. Levy R, Mahévas M, Galicier L, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13:1055.
126. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:594.
127. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43:16.
128. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25:5616.
129. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003; 101:3413.
130. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:7024.

131. Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, et al. Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol* 2010; 28:4500.
132. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7:125.
133. Morrison VA, Peterson BL, Rai KR, et al. Alemtuzumab increases serious infections in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine-based therapy: A comparative analysis of 3 Cancer and Leukemia Group B Studies. *Blood* 2007; 110:233a.
134. Svensson T<sup>1</sup>, Höglund M, Cherif H. Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Infect Dis.* 2013 Jul;45(7):537-42. doi: 10.3109/00365548.2013.769279. Epub 2013 Feb 21.
135. Best OG, Crassini K, Freeman JA, Mulligan SP; CLL Australian Research Consortium The clinical significance of hypogammaglobulinaemia and serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Scand J Infect Dis.* 2013 Sep;45(9):729. doi: 10.3109/00365548.2013.809477. Epub 2013 Jul 5.
136. Andrea V, Nicolo C, Francesco C, Silvia I, Renato Z, Francesco P, Gianpietro S, Livio T, and Carlo A. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Protective role of immunoglobulin in replacement therapy. *Haematologica.* 2015 Dec; 100(12):E515-E-518. DOI 10.3324/haematol.2015.126763.
137. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, Chanan-Khan AA, Bowen D, Conte M, Schwager S, Slager SL, Van Dyke DL, Jelinek DF, Kay NE, Shanafelt TD. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer.* 2015 Sep 1;121(17):2883-91. doi: 10.1002/cncr.29438. Epub 2015 Apr 30.
138. Davey FR, Kurec AS, Tomar RH, Smith JR. Serum immunoglobulins and lymphocyte subsets in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:60-65.
139. Shvidel L, Tadmor T, Braester A, et al. Serum immunoglobulin levels at diagnosis have no prognostic significance in stage A chronic lymphocytic leukemia: a study of 1113 cases from the Israeli CLL Study Group. *Eur J Haematol.* 2014;93:29-33.



140. Fernández Romero DS<sup>1</sup>, Torre MG, Larrauri BJ, Malbrán E, Juri MC, Malbrán A.[Rituximab and hypogammaglobulinemia].*Medicina (B Aires)*. 2015;75(5):319-23.
141. K: Roberts DM<sup>1</sup>, Jones RB<sup>2</sup>, Smith RM<sup>2</sup>, Alberici F<sup>3</sup>, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease.*J Autoimmun*. 2015 Feb;57:60-5.)
142. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13:106.
143. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM* 2014; 107:821.

