T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI ALAN HASTALARDA LİPİD PARAMETRELERİ, PARATHORMON VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN REMİSYONA GİRME VE REMİSYONDA KALIŞ SÜRESİNE KATKISININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bilge Nur SERİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fuat ERDEM

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Akut Lösemiler 3
2.1.1. Akut Myeloid (Myelositik) Lösemi 3
2.1.2. Akut Lenfoid Lösemi 4
2.2. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar 5
2.2.1. Kronik Myeloid Lösemi 6
2.2.2. Polisitemia Vera 6
2.2.3. Esansiyel Trombositoz 7
2.2.4. Primer Myelofibrozis 7
2.3. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 7
2.3.1. Kronik Lenfositik Lösemi 8
2.3.2. Hodgkin Lenfoma 8
2.3.3. Non-Hodgkin Lenfoma 9
2.4. Plazma Hücre Hastalıkları 12
2.4.1. Multipl Myelom 12
2.4.2. Plazma Hücreli Lösemi 12
2.5. Myelodisplastik Sendrom 13
2.6. Kan Lipid Parametreleri ve Hematolojik Maligniteler ile İlişkisi 13
2.7. D Vitamini ve Parathormonun Hematolojik Malignite ile İlişkisi 14
3. GEREÇ VE YÖNTEM **17**
3.1. Çalışma Tasarımı, Katılımcıları, Zamanı ve Yöntemi 17
3.2. Ölçümler ve Tanımlamalar 17

3.3. Hasta Seçiminde Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 19
3.4. İstatistiksel Analizler 19
4. BULGULAR 21
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47
KAYNAKLAR 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO 2016 AML Klasifikasyonu 4
Tablo 2 ALL 2016 WHO Klasifikasyonu 5
Tablo 3. PV 2016 WHO Tanı Kriterleri 7
Tablo 3. Ann Arbor Evreleme Sistemi (Costwold Uyarlaması) 9
Tablo 4. Matür lenfoid neoplaziler Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması 9
Tablo 5. Katılımcılarımızın tanımlayıcı özelliklerine göre değerlendirilmesi 23
Tablo 6. Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Tanılara Göre Karşılaştırılması 25
Tablo 7. Olgulara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere Göre Karşılaştırılması..... 27
Tablo 8. Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin remisyon ile nüks arası geçen süre ile ilişkisi..... 29
Tablo 9. AML Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi 31
Tablo 10. ALL Tanısı Alan Olgulara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi 33
Tablo 11. KMPH Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi 35
Tablo 12. KLPH Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi 37
Tablo 13. PHH Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Cinsiyetlere göre dağılım.....21
Şekil 2. Çalışmamızda incelenen hastaların aldıkları tanıların dağılımı.....22

KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	: Akut Lenfoid Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ET	: Esansiyel Trombositoz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hodgkin Lenfoma
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
KLL	: Kronik Lenfosittik Lösemi
KLPH	: Kronik Lenfoproliferatif Hastalık
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KMPH	: Kronik Myeloproliferatif Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
MM	: Multipl Myelom
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PCL	: Plazma Hücreli Lösemi
PHH	: Plazma Hücre Hastalıkları
PLT	: Platelet
PM	: Primer Myelofibrozis
PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
PV	: Polisitemia Vera
TG	: Trigliserit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım boyunca tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarıma ayrı ayrı en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve son haline ulaşmasında fikirleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları A.D ve Hematoloji B.D Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM'e ayrıca teşekkür ederim.

İhtisasım süresince bir aile gibi olduğumuz, tüm yan dal uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve diğer çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Son olarak hiçbir karşılık beklemeden bana destek olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Dr. Bilge Nur SERİN

ÖZET

Hematolojik Malignite Tanısı Alan Hastalarda Lipid Parametreleri, Parathormon ve 25-OH D Vitamini Düzeylerinin Remisyona Girme ve Remisyonda Kalış Süresine Katkısının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmanın amacı: Üniversitemizde hematolojik malignite tanısı alarak takip edilen hastalarda başvuru anında, lipid parametreleri, parathormon ve 25-OH D vitamini düzeylerinin hastalığın remisyona giriş ve remisyonda kalış süresine etkisinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin hematolojik malignite grupları arasında farklılık gösterip göstermediğini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 2014-2020 yılları arasında başvuran; yeni tanı hematolojik maligniteli hastalar alınmıştır. Olgular akut myeloid ve lenfoid lösemiler, kronik myeloproliferatif hastalıklar, kronik lenfoproliferatif hastalıklar, plazma hücre diskrazileri ve myelodisplastik sendromlar olarak beş gruba ayrılarak; bu hastaların başvuru anında bakılan HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, parathormon, 25-OH D vitamini değerleri ile hastalığın tedavi sonrası remisyona giriş ve remisyonda kalış süresine katkısı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 545 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 118'i (%21,7) akut myeloid lösemi, 83'ü (%15,2) akut lenfositik lösemi, 26'sı (%4,8) kronik myeloproliferatif hastalık, 184'ü (%33,8) kronik lenfoproliferatif hastalık, 129'u (%23,7) plazma hücre hastalıkları, 5'i (%0,9) myelodisplastik sendrom tanısı almıştır. Hematolojik malignite tanısı alan hastaların 206'sı (%37,8) kadın, 339'u (%62,2) erkek olup, ortalama yaş 59,90±17,76 yıl olarak saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların takip süresi 6 yıl olup çalışmaya alınan 545 olgunun 285'i (%52,3) remisyonda, 260'ı (%47,7) nüks kliniğinde olduğu belirlendi. Olguların tanı anından remisyon kabul edilişine kadar geçen süre ortalama 35,99±13,97 gün, kliniği nüks olan olguların remisyona giriş sonrası nüks edene kadar geçen süre ortalama 32,64±23,78 ay olarak saptandı**.** Kliniği remisyonda olan olguların HDL düzeyi, nüks olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

saptandı (p=0,003). Olguların trigliserit değerleri arasında olguların remisyon ve nüks durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Kliniği nüks olan olguların total kolesterol değerleri, remisyonda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,037). Kliniklere göre olguların 25-OH D vitamini ve PTH değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05).

Sonuç: Hematolojik malignite tanısı alan hastalarda tanı anında bakılan HDL değerleri 40 mg/dl üzerinde olan kişilerin remisyon süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu. Olguların total kolesterol düzeylerine göre remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Lipid parametreleri hematolojik hastalıkların seyrinde hastalığın prognozunu belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşıldı. Çalışmamızın ileride yapılacak prospektif çok merkezli çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Malignite, Lipit Profili, D Vitamini, Parathormon

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of the Contribution of Lipid Parameters, Parathormone and 25-OH Vitamin D Levels to Remission and Duration of Remission in Patients Diagnosed with Hematological Malignancy

Purpose of the study: The aim of this study was to evaluate the effects of lipid parameters, parathormone and 25-OH vitamin D levels on admission to remission and the duration of stay in remission in patients diagnosed with hematological malignancy at our university and to analyze whether these parameters differ between hematological malignancies groups.

Materials and Methods: Patients with newly diagnosed hematological malignancies who applied to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital between 2014-2020 were included the study. The patients were divided into five groups as acute myeloid and lymphoid leukemias, chronic myeloproliferative diseases, chronic lymphoproliferative diseases, plasma cell dyscrasias and myelodysplastic syndromes. HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol, parathormone, 25-OH vitamin D values measured at the time of admission of these patients and their contribution to the entry into remission and the duration of stay in remission after treatment were investigated.

Results: A total of 545 patients were included in the study, of which 118 (21.7%) had acute myeloid leukemia, 83 (15.2%) acute lymphocytic leukemia, 26 (4.8%) chronic myeloproliferative disease, 184 (33.8%) chronic lymphoproliferative disease, 129 (23.7%) plasma cell diseases, 5 (0.9%) myelodysplastic syndrome. Of the patients diagnosed with hematological malignancy, 206 (37.8%) were female and 339 (62.2%) were male, with a mean age of 59.90±17.76 years. The follow-up period of the patients included in the study was 6 years, and it was determined that 285 (52.3%) of the 545 patients included in the study were in remission and 260 (47.7%) were in the relapse. The mean time from diagnosis to acceptance of remission was found as 35.99±13.97 days, and the mean time to relapse in cases with relapse was 32.64±23.78 months. The HDL level of the patients who in remission was

statistically significantly higher than those with relapse (p=0.003). There was no statistically significant difference between the triglyceride values of the patients according to the remission and recurrence status of the patients (p>0.05). Total cholesterol values of patients with relapse were statistically significantly higher than those in remission (p=0.037). There was no statistically significant difference in 25-OH vitamin D and PTH values of the cases according to clinics (p>0.05).

Conclusion: In patients diagnosed with hematological malignancy, the remission duration of patients with HDL values above 40 mg/dl at the time of diagnosis was statistically significantly higher. A statistically significant difference was found between the remission periods of the patients according to their total cholesterol levels. It has been concluded that lipid parameters can be used as a marker in determining the prognosis of the disease in the course of hematological diseases. It is thought that our study will shed light on future prospective multicenter studies.

Keywords: Hematological Malignancy, Lipid Profile, Vitamin D, Parathormone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan, kemik iliği, lenf ve lenfatik sistemi etkileyen kanserler hematolojik maligniteler olarak isimlendirilir [1]. Hematopoietik ve lenfoid doku tümörlerinin sınıflandırması, morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özellikleri ile yapılmaktadır [2]. Miyeloid neoplazmlar genellikle eritrositlere, granülositlere, monositlere veya megakaryositlere dönüşmekle sınırlı olan kemik iliği progenitör hücrelerinden kaynaklanır. Lenfoid neoplazmalar, normalde T lenfositlerine veya B lenfositlerine dönüşen hücrelerden kaynaklanır. Genel olarak, lenfoid neoplazmalar, lenfoid öncülerden, olgun lenfositlerin ve plazma hücrelerinden meydana gelen neoplazmalara ayrılır. Bunlar ayrıca B veya T hücresi türevi olup olmadıklarına bağlı olarak gruplandırılır.

Hematolojik malignite genel olarak beş alt başlıkta ele alınmaktadır. Akut lösemiler olarak sınıflandırılan ilk grupta akut miyeloid ve akut lenfoid lösemiler yer alırken [1,3], kronik miyeloproliferatif hastalıklar grubunda kronik miyeloid lösemi, polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibrozis yer alır [1,4]. Kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda kronik lenfositik lösemi, hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma yer alır [2]. Plazma hücre hastalıkları grubunda multipl myelom ve plazma hücreli lösemi yer alırken [5], beşinci ve son grup ise myelodisplastik sendrom olarak isimlendirilmektedir [6].

Hematolojik malignensi vakaları kilo kaybı, yorgunluk, ateş, gece terlemeleri, kaşıntı, kanama, nefes darlığı, morarma, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, kemik ağrısı, karın ağrısı, lenfadenopati ve splenomegali gibi çok çeşitli semptomlar ile prezente olabilirler [7]. Bu hastalıklarda tanı sistematik bir yaklaşım gerektirmekte olup morfoloji, hücre fenotiplendirmesi, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalarından elde edilecek sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir [8].

Literatürde yapılan birçok çalışmada, hematolojik malignitesi olan hastalarda çeşitli laboratuar parametreleri ile hastalığın relaps ve remisyonu arasında ilişki olabileceği tanımlanmıştır. Inbar M. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, lösemili hastaların kan serumundaki ortalama kolesterol seviyesinin önemli ölçüde azalmış

olduğunu bildirmişlerdir [9]. Yavaşoğlu I. ve ark., 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında kronik lenfositik lösemi hastalarında total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma olduğunu ancak trigliserit düzeylerinin benzer olduğunu, bunun da KLL hastalarında anormal lenfositler tarafından metabolize edilen kolesterole bağlı olabileceğini bildirmişlerdir [10]. Çeşitli hematolojik malignitelerde parathormon düzeylerinin ve ilişkili olarak D vitamini düzeylerinin etkilendiği de bilinmektedir. Jackman ve ark., 2020 yılında yayınladıkları çalışmalarında lösemili çocuk ve ergen hastaların D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altında olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, 26 yıllık süre zarfında yaptıkları çalışmalarında D vitamini düzeylerinin bu hastalarda önemli ölçüde düşük olduğunu bildirmişlerdir [11]. Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda önemli veriler ortaya konmuş olsa da tüm hematolojik malignitelerde relaps ve remisyon klinikleri açısından lipid parametreleri, parathormon ve D vitamini seviyelerinin etkisini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir.

Tüm bu nedenlerle, bu araştırmada hematolojik malignite tanısı olan ve hastanemizde takip edilen erişkin hastalarda, hastaneye başvuru anında alınan kan örneği ile değerlendirilen lipid parametreleri (HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol), parathormon düzeyleri ve 25-OH D vitamini düzeylerinin ölçülmesi ve bu parametrelerin, hematolojik malignensisi olan hastalarda remisyona giriş ve remisyonda kalış süresine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, 5 ayrı tanı grubu olarak ayrılan hematolojik malignite hasta grupları arasında bu parametrelerin farklılık gösterip göstermediği de analiz edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler hematopoetik kök hücrelerin anormal çoğalması ve farklılaşması ile karakterize malignitelerdir. Kemik iliğinde normal hücre üretiminin baskılanması sonucu anemi, nötropeni, trombositopeni gibi tablolar ortaya çıkabileceği gibi, bu hücreler dokuda birikim de gösterebilirler.

Akut lösemiler genellikle morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Bununla birlikte moleküler biyoloji ve sitogenetik çalışmalar, lökosit farklılaşmasının anlaşılmasına ve akut lösemik tablonun farklı sınıflandırmalarına izin vermiştir [3]. World Health Organization -Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre akut lösemiler, miyeloid, lenfoid ve serisi belirlenemeyen olmak üzere üç gruba ayrılmıştır [1].

2.1.1. Akut Myeloid (Myelositik) Lösemi

Akut myeloid lösemi (AML) kemik iliğinde veya kanda myeloblastların kontrolsüz çoğalması ile ortaya çıkan klonal bir hematolojik hastalık grubudur [12] . AML erişkin yaşta en sık görülen akut lösemi türüdür ve tüm akut lösemilerin %80'ini oluşturmaktadır [13]. Hastalığın insidansı yaşlanma süreciyle birlikte artar [13]. Hastanın yaşı, performans skoru, lösemik klonun moleküler ve sitogenetik özellikleri hastalığın seyrini etkileyen ve prognozu belirleyen parametrelerdir [12]. Myelodisplastik sendrom (MDS), kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH), Fankoni anemisi gibi hematolojik bozukluklar, çevresel maruziyetler ve bazı ilaç kullanımları AML'nin oluşumunda rol oynamaktadır. AML sınıflandırmasında morfolojik (FAB), sitokimyasal, sitogenetik sınıflandırma, immunfenotipleme ve moleküler çalışmalar ile yapılabilir. FAB sınıflaması ile M0 (Minimal Diferansiye AML), M1 (Az Diferansiye AML), M2 (Maturasyonun Olduğu AML), M3 (Akut Promyelositik Lösemi), M4 (Miyelomonositik Lösemi), M5 (Monositik Lösemi), M6 (Eritrolösemi), M7 (Megakaryositik Lösemi) şeklinde sınıflandırılır [14]. Günümüzde AML sınıflandırmasında 2016 WHO klasifikasyonu kullanılmaktadır [1] (Tablo 1).

Akut myeloid lösemi tedavisinde sitozin-arabinozid, idarabusin, fludarabin, mitaksantronlu rejimler, allojenik ve otolog kök hücre nakli kullanılmaktadır [15].

Tablo 1. WHO 2016 AML Klasifikasyonu

Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve İlgili Neoplaziler
Tekrarlayan Genetik Anormallikleri olan AML • t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 ile AML • inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 ile AML • PML-RARA ile APL • t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A ile AML • t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 ile AML • inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2) ile AML; GATA2, MECOM • t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1 ile AML (megakaryoblastik) • Geçici varlık: BCR-ABL1 ile AML • Mutasyona uğramış NPM1 ile AML • CEBPA'nın bialelik mutasyonları olan AML • Geçici varlık: mutasyona uğramış RUNX1 ile AML
Miyelodisplazi ile İlgili Değişikliklerle Birlikte AML
Tedaviye Bağlı Miyeloid Neoplaziler
AML, NOS • Minimum farklılaşma ile AML • Maturasyonun olmadığı AML • Matür AML • Akut miyelomonositik lösemi • Akut monoblastik/monositik lösemi • Saf eritroid lösemi • Akut megakaryoblastik lösemi • Akut bazofilik lösemi • Miyelofibrozlu akut panmiyeloz • miyeloid sarkom • Down sendromuna bağlı miyeloid proliferasyonlar • Geçici anormal miyelopoez (TAM) • Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi

2.1.2. Akut Lenfoid Lösemi

Akut lenfoid lösemi (ALL) kemik iliği ve lenfoid organlarda lenfoblastların kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalıktır [16]. ALL çocukluk çağında en sık görülen lösemi türüdür. Erişkin yaşta görülen akut lösemilerin ise yaklaşık %20' sini oluşturmaktadır [17]. Lenfoid öncüller çeşitli ekstramedüller odaklarda, özellikle gonadlar, meninks, timus, karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde birikim gösterebilir

[18]. ALL etyolojisinde kemoterapötik ilaçlar, radyasyon, benzen, kromozom anomalileri rol oynamaktadır [19]. ALL immünolojik, sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerle sınıflandırılabilir. FAB sınıflaması hastalığı hücrelerin büyüklüğü, hücre çekirdeğinin şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili oranını esas alarak lenfoblastları L1, L2 ve L3 olarak üç alt gruba ayırmaktadır [20]. Günümüzde WHO 2016 akut lösemiler sınıflandırması kullanılmaktadır [1] (Tablo 2).

Tablo 2 ALL 2016 WHO Klasifikasyonu

Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi
Belirsiz soydan gelen akut lösemiler • Akut farklılaşmamış lösemi • t(9;22)(q34.1;q11.2) ile karışık fenotip akut lösemi (MPAL); BCR-ABL1 • t(v;11q23.3 ile MPAL); KMT2A yeniden düzenlendi • MPAL, B/miyeloid, NOS • MPAL, T/miyeloid, NOS • B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
Tekrarlayan genetik anormallikleri olan B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1 ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • t(v;11q23.3);KMT2A yeniden düzenlenmiş B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • B-lenfoblastik lösemi/lenfoma ile t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 • Hiperdiploidi ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • Hipodiploidi ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma • B-lenfoblastik lösemi/lenfoma ile t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 • Geçici varlık: B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL1 benzeri • Geçici varlık: iAMP21 ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma • Geçici varlık: Erken T hücre öncüsü lenfoblastik lösemi • Geçici varlık: Doğal öldürücü [21] hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

2.2. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar

Kronik myeloproliferatif hastalıklar farklılaşma ve olgunlaşmanın korunmasına rağmen hücre serilerinde klonal çoğalma ile karakterize hemopoetik kök hücre hastalıklarıdır [1]. Kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer myelofibrozis (PM) en sık görülen kronik myeloproliferatif hastalıklardır.

2.2.1. Kronik Myeloid Lösemi

Myeloid öncü hücrelerin anormal klonal çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Kronik myeloid lösemide 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9. kromozomun q34 bandına lokalize ABL geninin birleşmesi sonucu BCR/ABL füzyon geni oluşur. Bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu füzyon genine philedelphia kromozomu adı verilir. KML hastalarının %95 inden fazlasında philedelphia kromozomu pozitifliği saptanmıştır. Philedelphia pozitifliği hücre klonunun kontrolsüz çoğalmasına ve lökostaza sebep olur [4]. KML'nin kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere üç evresi vardır. Eskiden KML tedavisinde tek kalıcı tedavi yöntemi kök hücre nakli iken; tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmasıyla bu ilaçlar ilk basamak tedavinin temelini oluşturmuştur. Tirozin kinaz inhibitörü olarak kullanıma ilk giren ajan imatinibtir. İmatinib KML patogenezinde etkili olan BCR/ABL geninin tirozin kinaz aktivitesine sahip ürünü olan proteini inhibe etmektedir. İmatinib tedavisinin kronik evrede kullanımı oldukça başarılıdır, blastik ve akselere evrede ise ümit verici olmakla beraber kronik evrede olduğu kadar başarılı değildir. İmatinib direnci gelişen, imatinib tedavisi esnasında yan etki görülen hastalarda dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib de tedavide kullanılmaktadır [22].

2.2.2. Polisitemia Vera

Polisitemia vera eritrositlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir myeloproliferatif hastalıktır. Her üç hücre serisinde de artış ile karakterize olmakla birlikte en belirgin artış eritrosit kitlesindedir. Hastalığa bağlı komplikasyonlar da polisitemi nedeniyle görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 60'tır [23]. Polisitemia vera olgularının çoğundan Janus Kinaz 2 (JAK 2) pozitifliği sorumludur [24].

Tablo 3. PV 2016 WHO Tanı Kriterleri [25]

Major Ölçütler
1. Erkeklerde hemoglobin (Hb)> 16,5 g/dL, kadınlarda Hb > 16 g/dL ya da erkeklerde hematokrit (Hct) > %49, kadınlarda Hct > %48 ya da beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi
2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, matür megakaryositlerle megakaryositik proliferasyonu içeren; her 3 seride yaşa göre hiperselülarite olması (panmyelozis)
3. JAK2V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
Minör Ölçütler
1.Subnormal serum eritropoietin (EPO) seviyesi
*****Bu kriterlere göre üç majör kriter ya da ilk iki majör kriter ile minör kriterin bir arada olması ile PV tanısı konulmaktadır.

2.2.3. Esansiyel Trombositoz

Primer trombositoz olarak da adlandırılan esansiyel trombositoz, trombosit (PLT) sayısının ≥ 600.000/mm³ olması ile beraber kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi, splenomegali) ve hemorajik ve/veya trombotik ataklarla karakterize bir klinik tablodur [26]. Esansiyel trombositoz olgularının bir kısmından da JAK-2 mutasyonu pozitifliği sorumludur. JAK 2 negatif vakalarda MPL ve CALR mutasyonu bakılmalıdır [27].

2.2.4. Primer Myelofibrozis

Agnojenik myelofibrozis veya idyopatik myelofibrozis olarak da bilinen kemik iliğinde fibrozis, splenomegali, periferik kanda lökoeritroblastozis, göz yaşı şeklinde eritrositler ve ekstramedüller hematopoez ile seyreden bir myeloproliferatif hastalıktır. Sıklıkla ilerleyici kemik iliği yetmezliğine neden olmaktadır. Lösemiye dönüşüm, ilk 10 yılda yaklaşık %20 hastada izlenmektedir [28].

2.3. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLPH), matür lenfositlerin klonal ve çoğalmaları ile karakterize hematolojik neoplazilerdir. Hücre tiplerine göre B hücreli ve T hücreli lenfoproliferatif neoplaziler olmak üzere iki ana grupta incelenirler.

2.3.1. Kronik Lenfositik Lösemi

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), matür B lenfositlerin klonal çoğalması ile karakterize kemik iliğinin neoplastik hastalığıdır. KLL erişkin yaşta en sık görülen lösemi türüdür [29]. Tanı anında görülme yaşı ortalama 72'dir [30]. KLL insidansı yaşla birlikte artmaktadır [30]. Hastalığın evrelemesi Binet evrelemesi ve RAİ veya modifiye RAİ evrelemesine göre yapılmaktadır. Her iki evreleme sistemi de laboratuvar kriterleri olarak mutlak lenfositoz, anemi ve trombositopeni; klinik bulgular olarak lenfadenomegali ve splenomegali kriterleri göz önüne alınarak oluşturulmuştur. Hastalığın tedavi ve prognozunu belirlemede her iki evreleme sistemi de kullanılmaktadır [31,32].

2.3.2. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma, özellikle servikal bölge lenf nodları olmak üzere lenf nodlarında tutulum, tümöral olmayan inflamatuar zeminde dağılmış az sayıda mononükleer ya da multinükleer tümör hücreleri (Hodgkin ve Reed Stenberg hücreleri) ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterize bir hastalıktır. Hodgkin lenfoma, 20'li yaşlarda ve 55 yaşından büyük hastalarda benzer bir artmış insidans ile bimodal bir hastalık dağılımına sahiptir [33]. Hodgkin lenfoma evrelemesinde Ann Arbor evreleme sistemi ve çeşitli uyarlamaları kullanılır [34] (Tablo 3).

Tablo 3. Ann Arbor Evreleme Sistemi (Costwold Uyarlaması)

Evre I	Tek lenf nodu alanı(I) veya bir ekstra lenfatik alan (IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) veya diyafragmanın tek tarafında lokal ekstra lenfatik yayılımla birlikte bir veya daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümübölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutuluma dalak tutulumu eşlik ediyorsa IIISE
Evre IV	Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A: Sistemik semptom yok. B: Son 6 ay içinde bazal ağırlığın %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri. Kitlesel (bulky) hastalık: >7 cm	

2.3.3. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) histopatolojik özellikleri ve kliniği nedeniyle heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Bu heterojenite, NHL hastalığının B ve T hücre serilerinin herhangi bir maturasyon aşamasında oluşmasına bağlı olarak meydana gelmektedir [35]. Hastalık tanı anında lokal hastalık şeklinde veya yaygın olabilir. Vakaların yaklaşık dörtte biri ekstranodal tutulum ile tanı almaktadır [36]. NHL sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında revize ettiği sınıflandırma kullanılmaktadır [37] (Tablo 4).

Tablo 4. Matür lenfoid neoplaziler Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Matür B Hücreli Neoplaziler
Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma
Monoklonal B Hücreli Lenfositoz
B Hücreli Prolenfositik Lösemi
Dalak Marjinal Bölge Lenfoması
Tüylü Hücreli Lösemi
Splenik B Hücreli Lenfoma/Lösemi, Sınıflandırılamaz
Dalak Diffüz Kırmızı Pulpa Küçük B Hücreli Lenfoma
Tüylü Hücreli Lösemi Varyantı
Lenfoplazmasitik Lenfoma
Waldenström Makroglobulinemi
Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati (MGUS), Igm
μ Ağır Zincir Hastalığı
γ Ağır Zincir Hastalığı

Tablo 4. (Devamı)

α Ağır Zincir Hastalığı
Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati (MGUS), Igg/A
Plazma Hücreli Miyelom
Kemiğin Soliter Plazmasitomu
Ekstraosseöz Plazmasitoma
Monoklonal İmmünoglobulin Birikimi Hastalıkları
Mukoza İle İlişkili Lenfoid Dokunun Ekstranodal Marjinal Bölge Lenfoması (MALT Lenfoma)
Nodal Marjinal Bölge Lenfoması
Pediatrik Nodal Marjinal Bölge Lenfoması
Foliküler Lenfoma
Yerinde Foliküler Neoplazi
Duodenal Tip Foliküler Lenfoma
Pediatrik Tip Foliküler Lenfoma
IRF4 Yeniden Düzenlemeli Büyük B Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz Folikül Merkezi Lenfoma
Manto Hücreli Lenfoma
Yerinde Manto Hücre Neoplazisi
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), NOS
Germinal Merkez B Hücre Tipi
Etkinleştirilmiş B Hücre Tipi
T Hücreli/Histiyositten Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma
Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) Birincil DBBHL'si
Birincil Kutanöz DLBCL, Bacak Tipi
Ebv Dbbhl, Nos
EBV + Mukokutanöz Ülser
Kronik İnflamasyon İle İlişkili DBBHL
Lenfomatoid Granülomatozis
Primer Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma
İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma
ALK Büyük B Hücreli Lenfoma
Plazmablastik Lenfoma
Primer Efüzyon Lenfoma
Hhv8 + Dbbhl, Nos
Burkitt Lenfoma
11q Aberasyonlu Burkitt Benzeri Lenfoma
MYC Ve *BCL2* Ve/Veya *BCL6* Yeniden Düzenlemeleri İle Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma
Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma, NOS
DBBHL Ve Klasik Hodgkin Lenfoma Arasında Ara Özelliklere Sahip, Sınıflandırılamayan B Hücreli Lenfoma
Matür T Ve NK Neoplazileri
T Hücreli Prolenfositik Lösemi
T Hücreli Büyük Granüler Lenfositik Lösemi
NK Hücrelerinin Kronik Lenfoproliferatif Bozukluğu
Agresif NK Hücreli Lösemi
Çocukluk Çağının Sistemik EBV T Hücreli Lenfoması
Hidroa Aşı Benzeri Lenfoproliferatif Bozukluk

Tablo 4. (Devamı)

Yetişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma
Ekstranodal NK-/T-Hücreli Lenfoma, Nazal Tip
Enteropati İle İlişkili T Hücreli Lenfoma
Monomorfik Epitelyotropik İntestinal T Hücreli Lenfoma
Gastrointestinal Sistemin Tembel T Hücreli Lenfoproliferatif Bozukluğu
Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma
Deri Altı Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma
Mikoz Mantarları
Sezary Sendromu
Primer Kutanöz CD30 T Hücreli Lenfoproliferatif Bozukluklar
Lenfomatoid Papüloz
Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz Γδ T Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz CD8 + Agresif Epidermotropik Sitotoksik T Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz Akral CD8 + T Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz CD4 + Küçük/Orta T Hücreli Lenfoproliferatif Bozukluk
Periferik T Hücreli Lenfoma, NOS
Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma
Foliküler T Hücreli Lenfoma
TFH Fenotipli Nodal Periferik T Hücreli Lenfoma
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, ALK
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, ALK
Göğüs İmplantıyla İlişkili Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
Hodgkin Lenfoma
Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
Klasik Hodgkin Lenfoma
Nodüler Skleroz Klasik Hodgkin Lenfoma
Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma
Karışık Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma
Lenfositten Yoksun Klasik Hodgkin Lenfoma
Transplant Sonrası Lenfoproliferatif Bozukluklar (PTLD)
Plazmasitik Hiperplazi PTLD
Enfeksiyöz Mononükleoz PTLD
Florid Foliküler Hiperplazi PTLD
Polimorfik PTLD
Monomorfik PTLD (B- Ve T-/NK-Hücre Tipleri)
Klasik Hodgkin Lenfoma PTLD
Histiositik Ve Dendritik Hücreli Neoplazmalar
Histiositik Sarkom
Langerhans Hücreli Histiyositoz
Langerhans Hücre Sarkomu
Belirsiz Dendritik Hücre Tümörü
Araya Giren Dendritik Hücre Sarkomu
Foliküler Dendritik Hücre Sarkomu
Fibroblastik Retiküler Hücreli Tümör
Yaygın Jüvenil Ksantogranülom
Erdheim-Chester Hastalığı

2.4. Plazma Hücre Hastalıkları

Plazma hücre diskrazileri monoklonal immunglobulin üreten plazma hücrelerinin anormal ve klonal proliferasyonu ile seyreden hematolojik malignitelerdir. Multipl myelom, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS), POEMS sendromu, amiloidoz, Waldeström Makroglobulinemisi, ağır ve hafif zincir hastalıkları dahil olmak üzere geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır.

2.4.1. Multipl Myelom

Multiple myelom (MM), kemik iliğinde plazma hücre birikimi, çoğalması ve monoklonal immunglobulin sekresyonu ile karakterize klonal bir hastalıktır. Plazma hücre birikimi nadiren ekstramedüller dokularda olabilir [38]. Tüm hematolojik malignitelerin %10 unu oluşturmaktadır [5]. Hastalığın ortalama görülme yaşı 69'tir [39]. MM osteolitik kemik lezyonları, anemi, renal fonksiyon bozuklukları, hipogamaglobulinemi, hiperviskozite ile seyretmektedir. Semptomlar hatalı üretilen hücrelerden hedef dokuda birikimine, tümörün kitle etkisine veya myelom hücrelerinden sitokin salınımına bağlı olarak meydana gelmektedir [40]. MM evrelemesinde en sık Uluslararası Evreleme Sistemi kullanılmaktadır [25]. ISS evreleme sisteminde serum β2 mikroglobulin ve albümin kullanılır. Tanı anında serum β2 mikroglobulin düzeyi 3,5 mg/L'den az ve serum albümin düzeyi 3,5 g daha fazla ise evre I; serum β2 mikroglubulin düzeyi 5,5 mg veya daha fazla ise evre III kabul edilmektedir. Evre II ise, evre I veya III'ün özelliklerine sahip olmayan ve bu iki evre arasındaki evredir.

2.4.2. Plazma Hücreli Lösemi

Plazma hücreli lösemi (PCL), lösemi ve plazma hücre diskrazisinin nadir ve agresif bir şeklidir. PCL, daha önce teşhis edilen multipl miyelom (MM) sonrasında birincil PCL (PCL) ve ikincil PCL (sPCL) olarak ikiye ayrılabilir; ikincisi tipik olarak MM'nin geç ve ileri bir aşamasında meydana gelir. PCL nadirdir, ancak farklı popülasyonlarda bildirilen insidansta bazı farklılıklar vardır. Bugüne kadar klinikte,

birincil PCL, sPCL'den daha yaygın olmuştur. Ancak son yıllarda sPCL vakalarının sayısı artmıştır [41].

2.5. Myelodisplastik Sendrom

Myelodisplastik Sendrom (MDS), klonal bir kök hücre hastalığıdır. Periferik sitopeniler, displastik kan hücreleri ve inefektif eritropoez ile karakterizedir. Primer MDS genelde ileri yaş hastalığıdır. Hastalığın ortalama görülme yaşı 70'tir. Bununla beraber kemoterapi ve radyoterapiyi takiben sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle kemik iliği yetmezliğine sekonder gelişen komplikasyonlar ve akut myeloid lösemi (AML) dönüşümü nedeniyle kaybedilir [6].

2.6. Kan Lipid Parametreleri ve Hematolojik Maligniteler ile İlişkisi

Kolesterol temel olarak hayvansal yağlardan alınan ve pek çok doku tarafından sentez edilen bir lipit türüdür. Karaciğer lipit metabolizmasındaki en önemli organdır. Kolesterol hücre zarının yapıtaşıdır ve organizmada pek çok maddenin yapıtaşı olarak görev yapar. Kolesterolün önemli bir görevi de özellikle steroid hormonların öncül maddesi olmasıdır. Vücudumuzdaki enerji dengesinin sağlanmasında önemli rolü olan serbest yağ asitleri de trigliseritlerin esas yapıtaşlarıdır. Trigliseritler esas olarak diyet kaynaklıdır [42]. Kolesterol, kolesterol esterleri ve trigliseritler, dolaşımda esas olarak apolipoproteinlere bağlanarak oluşturdukları lipoprotein adı verilen bileşikler halinde taşınmaktadır. Bu taşınmada karaciğerden periferik dokulara ve periferik dokulardan karaciğere doğru olmak üzere iki yönlü bir dolaşım söz konusudur [42].

Kolesterol panelinde bozulma, kronik hastalıklarda ve malignitelerde görülebilen bir metabolizma bozukluğudur. Erişkin ve pediatrik hematolojik malignitelerde çeşitli dislipidemi profilleri gösterilmiştir.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda anemi, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik ve karaciğer yetmezliği varsa hipokolesterolemi görülebilir [43]. De novo üretilen yağ asitlerinin hücre zarı üretimi, enerji temini ve kanser hücrelerinin

çoğalmasında kullanıldığı düşünülmektedir [44,45]. Hızlı çoğalmayan kanser türlerinde apoptoza karşı lipid ihtiyacı artar [46]. Endojen lipogenez, kanser hücrelerinde yağ asitlerinin ana kaynağı olarak kabul edilirken, elde edilen son kanıtlar, kanser hücrelerinin yağ asitlerini lipoliz yoluyla da elde ettiklerini göstermektedir [45,47].

Lipoprotein lipaz sağlıklı lenfositlerde bulunmazken, kanser hücrelerinin kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda hücrelere daha fazla sayıda lipoprotein sokarak dislipidemiye neden olduğu bildirilmiştir [48]. Dislipidemi bu hastalarda trigliserit yüksekliği, LDL ve HDL değişiklikleri gibi durumlarla kendini gösterebilir. Yapılan çalışmalarda, kanser hastalarında dislipidemi varlığının tedavi yanıtı için bir gösterge olarak ele alınabileceği raporlanmıştır [49].

2.7. D Vitamini ve Parathormonun Hematolojik Malignite ile İlişkisi

D vitamini yağda çözünen vitaminler arasındadır ve esas olarak ciltte sentezlenir. Dermal D vitaminin enzimatik aktivasyonu karaciğer ve böbreklerde meydana gelmektedir [50]. Aktif D vitamini işlevini hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. D vitamini reseptörleri, barsak, kemik ve böbrek dışındaki dokularda da mevcuttur. D vitamini reseptörünün hematopoietik kök hücrelerde, aktive B ve T lenfositlerde, monositlerde ve timositlerde varlığı gösterilmiştir [51]. Hayvan çalışmalarında, D vitamini reseptörleri işaretlenen farelere D vitamini replasmanı yapılmasınn, hematopoetik kök hücrelerde olgunlaşma sağladığı gösterilmiştir. D vitamini reseptörleri çıkarılan farelerde ise bu etkinin gözlenmediği gösterilmiştir [52].

Kalsiyum homeostazı ve kemik mineralizasyonundaki kritik rolü ile yaygın olarak bilinen D vitamini, son zamanlarda hematolojik malignitelerin patogenezinde araştırma konusu olmuş ve anti-kanser tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriolün öncüsü olan 25-OH-vitamininin serum seviyeleri, hematolojik hastalığı olan hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla sıklıkla daha düşüktür. Yapılan araştırmalarda, malign hematolojik hastalığı olanların D vitamini düzeylerinin daha da düşük olduğunu göstermektedir [53]. Ayrıca, malign hücreler tipik olarak, çoklu in vivo ve in vitro kanser modellerinde gözlemlenen

birçok anti-kanser etkisi için gerekli olan D vitamini reseptörünü yüksek oranda eksprese ederler [54]. Anormal hematolojik hücrelerde, D vitamini takviyesi apoptozu teşvik eder, farklılaşmayı indükler, proliferasyonu inhibe eder, tümör hücrelerini diğer anti-kanser tedavilerine karşı duyarlı hale getirir ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu etkileri elde etmek için gereken D vitamini dozu insanlarda hiperkalsemiyi indükleyebilmesine rağmen, bu yan etkiyi önlemek için analoglar ve kombine tedaviler geliştirilmiştir. D vitamini ve analogları klinik çalışmalarda iyi tolere edilmektedir ve tedavi edici bir ajan olarak kullanımı gündeme sıklıkla gelmektedir (88). D vitamini eksikliğinin KLL hastalarında daha düşük sağkalım zamanı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [55]. Tüm bu çalışmalardan yola çıkılarak D vitamini eksikliği olabilecek malignite hastalarına D vitamini tedavisi verilmesi önerisi gündeme getirilmiş ve literatürde tartışılmıştır., fakat henüz yeterli kanıt düzeyinde çalışma bulunmadığı için klinik pratikte malignite tedavisinde kullanılmamaktadır [56-59]. Nitekim ALL tanısı olan çocuk hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, 1 yıllık süreyle kalsitriol verilerek izlenen olgularda kemik kitlesi üzerine olumlu bir etki gösterilememiştir [60].

Vitamin D esas olarak kalsiyum (Ca) dengesinin ve kemik yapısının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. D vitamininin plazma konsantrasyonunda düşüşüne bağlı olarak artan parathormon (PTH) düzeyi ile 1,25-OH D vitamini üretimi artmakta, 1-25 OH D vitamini ise negatif regülasyon ile PTH salgılanmasını baskılamaktadır [61]. PTH, Ca ve fosfat metabolizmasını D vitamini ile düzenleyen esas hormondur. PTH sekresyonu paratiroid bezi üzerinde Ca düzeyini algılayan özel reseptörler ile düzenlenmektedir [62]. PTH' un ayrıca kardiyovasküler, gastrointestinal, hematopoetik ve nöromüsküler sistem üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir [63].

PTH sadece osteoblastik hücrelerin farklılaşmasında değil, aynı zamanda kemik iliğinde kan hücresi üretiminde de önemli roller oynar. Sürekli yüksek dolaşımdaki PTH seviyelerinin, esas olarak hematopoez bölgesini sınırlayan miyelofibroz yoluyla anemi, immünosupresyon ve trombositopeniye neden olduğu bilinmektedir [64]. Öte yandan, son araştırmalar ayrıca PTH'nin hematopoietik hücrelerin proliferasyonunu ve mobilizasyonunu hızlandırdığını ve bunun kemik iliği transplantasyonunda sonucun iyileşmesine katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur [65]. PTH'nin bu faydalı etkileri, kemik iliği stromal hücrelerinin ve

osteoblastlar dahil olmak üzere kemik hücrelerinin desteğini gerektirir. Bu nedenle PTH, kemik hücreleri, hematopoietik kök hücreler ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki karışma için önemli bir aracıdır ve normal hematopoezde çok önemli bir rol oynar [64]. Yapılan bir çalışmada PTH'ın hematopoetik kök hücre üretiminde mikroçevreyi düzenlediğini göstermiştir [66]. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında da PTH'un hematopoetik kök hücre salınımını düzenlediği, ekzojen PTH replasmanının kemik iliğindeki hematopoetik kök hücreleri tüketmeden dolaşımdaki hematopoetik kök hücre sayısını arttırdığı gösterilmiştir [67]. Bununla beraber, D vitamini seviyelerindeki değişimlere ek olarak kanser hastalarında PTH düzeylerinde de değişiklik meydana gelebileceği bildirilmektedir. Hematolojik malignensi olan hastalarda bu değişikliklerin iyi bilinmesi tedavi düzenlenmesi ve takibinde önem arz etmektedir [64].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı, Katılımcıları, Zamanı ve Yöntemi

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde 2014-2020 yılları arasında hospitalize edilen yeni tanı hematolojik malignite hastaları arasında yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

Hastanemize 01.01.2014-31.12.2020 tarihleri arasında başvuran hastaların yapılan fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda, eğer gerekli ise yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), total kolesterol, 25-OH D vitamini, parathormon (PTH) gibi biyokimyasal belirteçleri, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik ve immünohistokimyasal incelemesi, immünfenotipleme ve sitogenetik analizi, kemik iliği biyopsisi, lenf bezi ve organ biyopsi incelemeleri sonucu hematolojik malignite tanısı konmuştur. Hastaların bütün verileri hasta dosyalarından ve elektronik hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

Çalışmamız retrospektif tipte olduğundan, hematolojik malignitesi olan hastalardan herhangi bir yeni tetkik için kan vb. materyal alınmamış ve çalışılmamıştır. Ancak kayıtlarına göre, çalışma amacına uygun olan parametreleri çalışılmış hastalar belirlenmiştir.

3.2. Ölçümler ve Tanımlamalar

Hastanemizde HDL kolesterol homojen kolorimetrik enzim testi yöntemi ile çalışılmakta ve sonuçlar mg/dl birimi ile rapor edilmektedir. Hastane laboratuvarımızın referans HDL değerleri 35-55 mg/dl'dir.

LDL düzeyleri homojen kolorimetrik enzim testi yöntemi ile çalışılmakta ve sonuçlar mg/dl birimi ile rapor edilmektedir. Hastane laboratuvarımızın referans LDL değerleri 0-130 mg/dl'dir.

Trigliserit düzeyleri GPO-PAP enzimatik yöntemi ile çalışılmakta ve sonuçlar mg/dl birimi ile rapor edilmektedir. Hastane laboratuvarımızın referans trigliserit değerleri 0-200 mg/dl'dir.

Total kolesterol düzeyleri CHOD-POD enzimatik yöntemi ile çalışılmakta ve sonuçlar mg/dl birimi ile rapor edilmektedir. Hastane laboratuvarımızın referans total kolesterol değerleri 220-260 mg/dl'dir.

25-OH D vitamini düzeyleri ECLİA yöntemi ile çalışılmakta ve sonuçlar ng/ml birimi ile rapor edilmektedir. Hastane laboratuvarımızın referans 25-OH D vitamini değerleri 0-10 ng/ml (ciddi eksiklik, 10-24 ng/ml (orta düzey eksiklik), 25-80 ng/ml (optimal düzey)'dir.

PTH düzeyleri immunradyometrik (IRMA) yöntemi ile çalışılmakta ve sonuçlar pg/ml birimi ile rapor edilmektedir. Hastane laboratuvarımızın referans PTH değerleri 12-88 pg/ml'dir.

Hastalar HDL düzeyi 40 mg/dl altında ve 40 mg/dl üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır [68]. Hastaların LDL düzeyi 130 mg/dl altında olanlar ve 130 mg/dl üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır [68]. Trigliserit düzeyi 40mg/dl ve altında olan değerler düşük TG düzeyi 40 mg/dl ve 200 mg/dl aralığı normal TG aralığı ve 200 mg/dl üzeri yüksek TG olarak kabul edilmiştir [68]. Total kolesterol düzeyi 120 mg/dl altında olan değerler düşük, 120mg/dl ve 200 mg/dl arası değerler normal total kolesterol düzeyi, 200 mg/dl ve üzeri değerler yüksek total kolesterol düzeyi kabul edilmiştir [68].

Hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri 10 ng/ml altında olanlar şiddetli D vitamini eksikliği, 10-20 ng/ml arasındaki değerleri orta düzey D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml arası D vitamini yetersizliği, 30-50 ng/ml arası optimal düzey kabul edilmiştir [69]. Hastaların PTH düzeyleri 12 pg/ml altı düşük, 12 pg/ml ve 88 pg/ml arası normal PTH ve 88 pg/ml üzeri yüksek PTH düzeyi olarak değerlendirilmiştir [69]. Hastaların klinik durumları nüks ve remisyon olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların

remisyon ile nüks arası geçen süre ay olarak, tanı ile remisyon arası geçen süre gün olarak hesaplanmıştır.

3.3. Hasta Seçiminde Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamızda dahil etme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- ✓ Hematolojik malignite tanısını 01.01.2014-31.12.2020 tarihleri arasında almış olan hastalar
- ✓ Hastane otomasyon sisteminde ve hasta dosyasında çalışma için gerekli veriler elde edilebilen tüm hastalar

Buna karşın belirli özellikleri olan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır. Buna göre;

- ✓ Hematolojik malignite tanısı almış olmasına rağmen hastane otomasyon sisteminde lipid parametreleri, D vitamini ve PTH düzeyleri çalışılmamış olan hastalar,
- ✓ Hematolojik malignite tanısını 2014'ten önce ve 2020'den sonra alan hastalar,
- ✓ Tedavi takibi düzensiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlı

ölçümler varyans analizi ve ikili karşılaştırmaların değerlendirmelerinde Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2014- Aralık 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği' ne yatışı yapılan 545 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 206 tanesi (%37,8) kadın, 339 tanesi (%62,2) erkektir (**Şekil-1**). Hastaların tanı aldıkları sıradaki ortalama yaşları 59,90±17,76 yıl olup yaş dağılımları minimum 18 ve maksimum 99 yıldır.

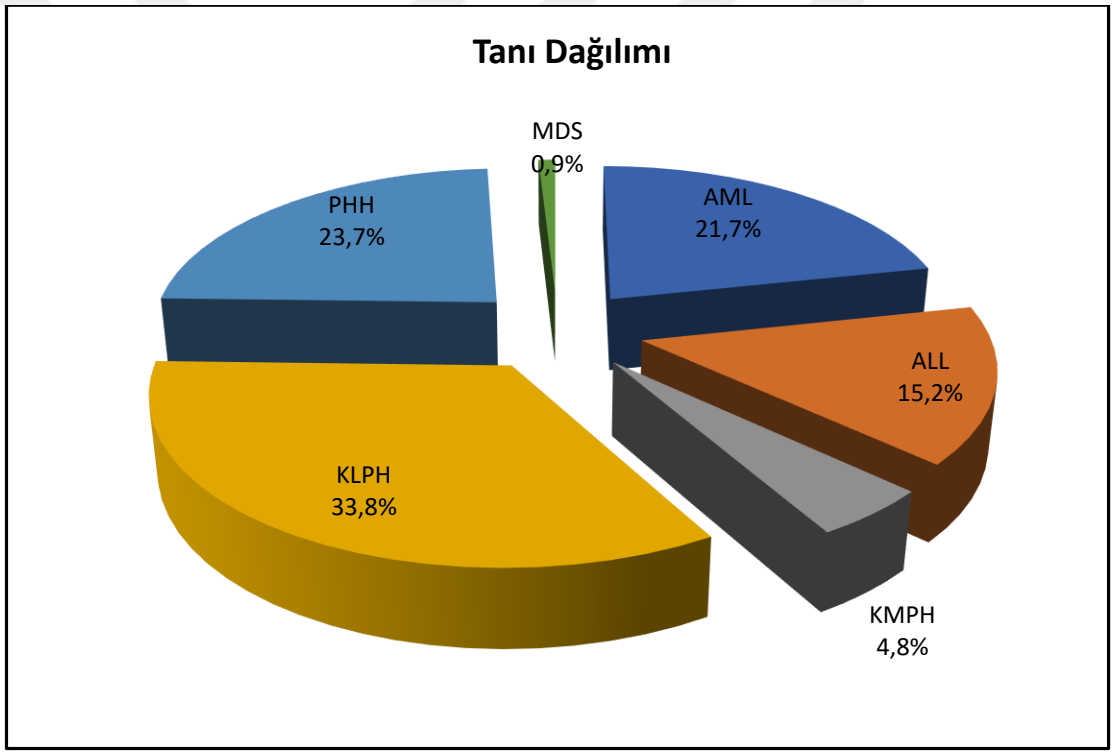


Şekil 1. Cinsiyetlere göre dağılım

Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen hematolojik maligniteler sırasıyla 33,8'i (n=184) kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLPH), %23,7'si (n=129) plazma hücre hastalıkları (PHH), %21,7'si (n=118) akut myeloblastik lösemi (AML), %15,2'si (n=83) akut lenfoblastik lösemi, %4,8'i (n=26) kronik myeloproliferatif hastalık ve %0,9'u (n=5) myelodisplastik sendrom olarak belirlendi. Hastaların tanı dağılımları **Şekil 2**'de gösterilmiştir.

Hastaların %72,3'ünün (n=394) HDL kolesterol değerlerinin 40 mg/dl'nin altında, %27,7'sinin (n=151) 40 mg/dl ve üzerinde olduğu saptanırken; %24,4'ünün (n=133) LDL kolesterol değerlerinin 130 mg/dl ve altında, %75,6'sının (n=412) 130 mg/dl'nin üzerinde olduğu belirlendi. Trigliserit için yapılan değerlendirmede

hastaların %1,1'inin (n=6) TG değerlerinin 40 mg/dl ve altında, %77,1'inin (n=420) 40-200 mg/dl aralığında, %21,8'inin (n=119) 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu, buna karşın total kolesterol değerlerinin, %25'inin (n=136) 120 mg/dl'nin altında, %54,7'sinin (n=298) 120-200 mg/dl aralığında ve %20,4'ünün (n=111) 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu belirlendi. Yine katılımcıların %52,7'sinin (n=287) 25-OH D vitamini değerleri 10 ng/ml'nin altında, %29,9'u (n=163) 10-20 ng/ml aralığında, %11,6'sının (n=63) 20-30 ng/ml aralığında, %5,1'inin (n=28) 30-50 ng/ml aralığında ve %0,7'sinin (n=4) 50 ng/ml ve üzerinde olduğu ve %7,2'sinin (n=39) PTH değerleri 12 pg/ml'nin altında, %80'inin (n=436) 12-88 pg/ml aralığında ve %12,8'inin (n=70) 88 pg/ml ve üzerinde olduğu belirlendi.



Şekil 2. Çalışmamızda incelenen hastaların aldıkları tanıların dağılımı

Hastaların %52,3'ünün (n=285) remisyonda, %47,7'sinde (n=260) nüks kliniğinde olduğu görüldü. Olguların remisyon ile nüks arası geçen süreleri 32,64±23,78 ay (min1 ile max 91 ay), tanı ile remisyon arası geçen süreleri ortalama 35,99±13,97 gün (min 10 ile max 92 gün) olarak belirlendi.

Hastaların tanımlayıcı özellikleri **Tablo 5**'te belirtilmiştir.

Tablo 5. Katılımcılarımızın tanımlayıcı özelliklerine göre değerlendirilmesi

Faktör	Parametre	**n (%)**
Cinsiyet	**Kadın**	206 (37,8)
	Erkek	339 (62,2)
Yaş, yıl	*Ort±Ss*	59,90±17,76
	Medyan (Min-Max)	64 (18-99)
Tanı	**KLPH**	184 (33,8)
	PHH	129 (23,7)
	AML	118 (21,7)
	ALL	83 (15,2)
	KMPH	26 (4,8)
	MDS	5 (0,9)
HDL, mg/dl	**<40**	394 (72,3)
	≥40	151 (27,7)
LDL, mg/dl	**≤130**	133 (24,4)
	>130	412 (75,6)
Trigliserit, mg/dl	**≤40**	6 (1,1)
	40-200	420 (77,1)
	>200	119 (21,8)
Total Kolesterol, mg/dl	**<120**	136 (25)
	120-200	298 (54,7)
	>200	111 (20,4)
D vitamini, ng/ml	**<10**	287 (52,7)
	10-20	163 (29,9)
	20-30	63 (11,6)
	30-50	28 (5,1)
	≥50	4 (0,7)
PTH, pg/ml	**<12**	39 (7,2)
	12-88	436 (80)
	≥88	70 (12,8)
Klinik	**Remisyon**	285 (52,3)
	Nüks	260 (47,7)
Remisyon ile nüks arası geçen süre (ay)	*Ort±Ss*	32,64±23,78
	Medyan (Min-Max)	28 (1-91)
Tanı ile remisyon ile arası geçen süre (gün)	*Ort±Ss*	35,99±13,97
	Medyan (Min-Max)	31 (0-92)

Kısaltmalar; KLPH: kronik lenfoproliferatif hastalık, PHH: plazma hücre hastalıkları AML: akut myeloblastik lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, KML: kronik myeloproliferatif hastalık, MDS: myelodisplastik sendrom, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, PTH: parathormon.

Çalışma katılımcılarımızın hematolojik tanıları ile tanımlayıcı özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Hastalarımızın tanılarına göre cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,028). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde kadınlara AML tanısı konulma oranı diğer tanılara göre daha yüksektir. Hematolojik tanı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (p=0,001). ALL tanısı konulan olguların yaşları, KMPH, PHH ve KLPH tanısı konulan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (*sırasıyla;* p=0,008; p=0,001; p=0,001). AML tanısı konulan hastaların yaşları, PHH ve KLPH tanısı konulan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (*sırasıyla*; p=0,001; p=0,001).

Hastalarımızın tanılarına göre HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). PHH tanısı konulan olguların HDL değerleri, KMPH, ALL ve KLPH tanısı konulanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (*sırasıyla*; p=0,007; p=0,001; p=0,001). Olguların LDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,005). KLPH tanısı konulan olguların LDL kolesterol değerleri, KMPH tanısı konulanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,012). Hastaların TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,033). ALL tanısı konulan olguların TG değerleri, PHH tanısı konulanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,004). Hastaların total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,017). KMPH tanısı konulan olguların total kolesterol değerleri KLPH ve PHH hastalarına ait total kolesterol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (*sırasıyla;* p=0,033; p=0,034).

Tanılarına göre olguların 25- OH D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Tanılarına göre olguların PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). PHH tanısı konulanların PTH değerleri, AML, ALL, KMPH ve KLPH tanısı konulanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla; p=0,022; p=0,001; p=0,001; p=0,012). Hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin tanılara göre karşılaştırılması **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Tanılara Göre Karşılaştırılması

		Tanı						
		AML (n=118)	**ALL (n=83)**	**KMPH (n=26)**	**KLPH (n=184)**	**PHH (n=129)**	**MDS (n=5)**	***p***
Cinsiyet	**Erkek**	59 (50,0)	59(71,1)	17 (65,4)	122 (66,3)	78 (60,5)	4 (80)	***0,028***
	Kadın	59 (50,0)	24 (28,9)	9 (34,6)	62 (33,7)	51 (39,5)	1 (20)	
Yaş	*Ort±Ss*	52,5±17,29	46,8±20,3	62,5±17,55	66,58±15,16	64,66±12,36	70,2±14,96	***0,001***
	Medyan (Min-Max)	56 (19-82)	47 (18-84)	64 (27-89)	70 (20-99)	65 (31-88)	75 (45-82)	
HDL, mg/dl	*Ort±Ss*	34,9±13,6	30±9,79	29,31±14,29	31,91±10,8	38,97±12,72	39,4±19,44	***0,001***
	Medyan (Min-Max)	33 (10-83)	30 (10-53)	28,5 (8-59)	31 (10-83)	38 (12-81)	36 (17-70)	
	<40	82 (69,5)	68 (81,9)	18 (69,2)	148 (80,4)	75 (58,1)	3 (60)	
	≥40	36 (30,5)	15 (18,1)	8 (30,8)	36 (19,6)	54 (41,9)	2 (40)	
LDL, mg/dl	*Ort±Ss*	102,2±35,4	100,7±39	87,19±36,39	111,23±33,7	107,53±44,9	109±55,97	***0,005***
	Medyan (Min-Max)	98(45-213)	101(18-221)	83,5(32-184)	111(21-196)	101(26-229)	91 (58-204)	
	≤130	98 (83,1)	68 (81,9)	23 (88,5)	131 (71,2)	88 (68,2)	4 (80)	
	>130	20 (16,9)	15 (18,1)	3 (11,5)	53 (28,8)	41 (31,8)	1 (20)	
Trigliserit, mg/dl	*Ort±Ss*	151±100,9	174,5±101,9	161,46±84,1	160,2±96,64	141,86±96	117,6±58,84	***0,033***
	Medyan (Min-Max)	124(13-631)	140(54-509)	140 (73-437)	137(39-728)	114(39-634)	79 (76-207)	
	≤40	4 (3,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0)	
	40-200	88 (74,6)	58 (69,9)	20 (76,9)	141 (76,6)	109 (84,5)	4 (80)	
	>200	26 (22,0)	25 (30,1)	6 (23,1)	42 (22,8)	19 (14,7)	1 (20)	
Total kolestrol, mg/dl	*Ort±Ss*	154,3±48,9	150,8±51,95	129,54±52	160,59±45,2	164,98±58,9	153,4±58,33	***0,017***
	Medyan (Min-Max)	146(65-277)	148(59-292)	123 (51-247)	158(34-283)	159(47-314)	148 (91-245)	
	<120	32 (27,1)	24(28,9)	13 (50,0)	36 (19,6)	29 (22,5)	2 (40,0)	
	120-200	65 (55,1)	47(56,6)	10 (38,5)	111 (60,3)	63 (48,8)	2 (40,0)	
	>200	21 (17,8)	12(14,5)	3 (11,5)	37 (20,1)	37 (28,7)	1 (20,0)	
D vitamini, ng/ml	*Ort±Ss*	11,28±8,3	11,95±8,59	10,35±7,85	11,9±10,67	12,98±11,75	9±6,6	0,944
	Medyan (Min-Max)	9 (0-39)	10 (1-37)	8 (1-32)	9 (0-94)	9 (0-70)	8 (3-20)	
	<10	64 (54,2)	39 (47,0)	16 (61,5)	95 (51,6)	69 (53,5)	4 (80,0)	
	10-20	37 (31,4)	29 (34,9)	7 (26,9)	63 (34,2)	27 (20,9)	0 (0)	
	20-30	12 (10,2	10 (12,0)	2 (7,7)	19 (10,3)	19 (14,7)	1 (20,0)	
	30-50	5 (4,2	5 (6,0)	1 (3,8)	4 (2,2)	13 (10,1)	0 (0)	
	≥50	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,6)	1 (0,8)	0 (0)	
PTH, pg/ml	*Ort±Ss*	55,64±41,3	49,35±32,9	63,77±57,2	54,48±49,45	41,26±46,69	40,6±24	***0,001***
	Medyan (Min-Max)	46 (2-275)	40 (3-165)	46,5 (10-264)	44 (4-505)	28 (1-323)	37(21-82)	
	<12	1 (0,8)	2 (2,4)	1 (3,8)	5 (2,7)	30 (23,3)	0 (0)	
	12-88	101 (85,6)	70 (84,3)	22 (84,6)	157 (85,3)	81 (62,8)	5 (100)	
	≥88	16 (13,6)	11 (13,3)	3 (13,3)	22 (12,0)	18 (14,0)	0 (0)	

Karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

Hastalarımızın klinik durumlarının remisyonda mı, nüks mü olduğuna göre tanımlayıcı özellikleri de ayrıca karşılaştırıldı.

Klinik duruma göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Kliniği nüks olan hastaların ortalama yaşı 54,19±17,22 olarak,

kliniği nüks olan hastaların ortalama yaşı 66,17±16,18 olarak saptandı. Nüks olan hastaların yaşları, remisyonda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001). Remisyonda olan hastaların HDL kolesyerol değerleri, nüks olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,003). Remisyonda olan hastaların LDL kolesterol değerleri, nüks olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,003). Hastaların TG değerleri arasında kliniğe göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Kliniği nüks olan olguların total kolesterol değerleri, remisyonda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,037). Kliniklere göre olguların 25-OH D vitamini ve PTH değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin kliniklere göre karşılaştırılması **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Olgulara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere Göre Karşılaştırılması

		Klinik		
		Remisyon (n=285)	**Nüks (n=260)**	***p***
Cinsiyet	**Kadın**	112 (39,3)	94 (36,2)	0,450
	Erkek	173 (60,7)	166 (63,8)	
Yaş	*Ort±Ss*	54,19±17,22	66,17±16,18	***0,001***
	Medyan (Min-Max)	56 (18-99)	69 (21-92)	
HDL, mg/dl	*Ort±Ss*	35,4±11,91	32,21±12,83	***0,003***
	Medyan (Min-Max)	34 (10-81)	31 (8-83)	
	<40	193 (67,7)	201 (77,3)	
	≥40	92 (32,3)	59 (22,7)	
LDL, mg/dl	*Ort±Ss*	107,32±36,74	103,77±40,11	***0,003***
	Medyan (Min-Max)	106 (18-221)	98,5 (26-229)	
	≤130	209 (73,3)	203 (78,1)	
	>130	76 (26,7)	57 (21,9)	
Trigliserit, mg/dl	*Ort±Ss*	155,21±99,61	156,39±95,71	0,669
	Medyan (Min-Max)	126 (13-728)	133 (38-634)	
	≤40	1 (0,4)	5 (1,9)	
	40-200	224 (78,6)	196 (75,4)	
	>200	60 (21,1)	59 (22,7)	
Total kolesterol, mg/dl	*Ort±Ss*	161,25±50,02	152,83±52,53	***0,037***
	Medyan (Min-Max)	157 (51-292)	150 (34-314)	
	<120	61 (21,4)	75 (28,8)	
	120-200	164 (57,5)	134 (51,5)	
	>200	60 (21,1)	51 (19,6)	
D vitamini, ng/ml	*Ort±Ss*	12,42±10,6	11,39±9,33	***0,227***
	Medyan (Min-Max)	10 (0-94)	9 (0-70)	
	<10	142 (49,8)	145 (55,8)	
	10-20	95 (33,3)	68 (26,2)	
	20-30	26 (9,1)	37 (14,2)	
	30-50	20 (7,0)	8 (3,1)	
	≥50	2 (0,7)	2 (0,8)	
PTH, pg/ml	*Ort±Ss*	48,51±44,44	54,02±46,35	***0,361***
	Medyan (Min-Max)	40 (1-505)	42 (2-277)	
	<12	13 (4,6)	26 (10,0)	
	12-88	243 (85,3)	193 (74,2)	
	≥88	29 (10,2)	41 (15,8)	

Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

Bir sonraki aşamada hastaların tanımlayıcı özellikleri ile remisyon-nüks arasında geçen süre (ay) arasındaki ilişki incelendi. Çalışmaya alınan 545 hastanın 258'i remisyonda takip edilmekteyken, 260'ı nüks kliniği ile takip edilmekte olduğu görüldü. Hastaların yaşları ile remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında ilişki korelasyon analizi ile incelendi ve yaş ile remisyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (r=-0,086; p=0,054). Cinsiyetlerine göre hastaların remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Ancak, hastalık tanılarına göre remisyon ile nüks arası geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Anlamlılık incelendiğinde KLPH grubunda remisyondan nüks olana kadar geçen süre, AML ve ALL grubundaki hastalardan anlamlı düzeyde uzun saptandı (*sırasıyla* p=0,020; p=0,015). Hastaların HDL kolesterol değerleri 40 mg/dl üzerinde olan kişilerin remisyon ile nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,004). Hastalardan LDL kolesterol değerleri 130 mg/dl'nin üzerinde olanların remisyon ile nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısadır (p=0,001). Hastaların TG değerlerine göre remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların total kolesterol düzeylerine göre remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). Kolesterol düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan olguların remisyondan nükse kadar geçen süreleri diğer iki gruptan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (sırayla; p=0,001; p=0,010). Hastaların 25-OH vitamin D değerlerine göre remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların PTH düzeylerine göre remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,048). PTH düzeyi 12 pg/ml altında olan olguların remisyon ile nüks arası geçen süreleri, PTH düzeyi 2-88 pg/ml arasında olanlardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (p=0,050). Hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin remisyon ile nüks arası geçen süre ile ilişkisi **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin remisyon ile nüks arası geçen süre ile ilişkisi

		Remisyon ile nüks arası geçen süre (ay)		**p**
Yaş	**r**	-0,086		0,054
		Ort±Ss	***Medyan (Min-Max)***	
Cinsiyet	**Kadın**	33,06±23,58	29,5 (1-83)	0,680
	Erkek	32,39±23,93	26 (1-91)	
TANI	**[1]AML**	27,6±22,8	21(2-91)	***0,018***
	[2]ALL	30,1±26,2	24(1-83)	
	[3]KMPH	35,8±25,2	29(1-78)	*4>1*
	[4]KLPH	36,7±24,8	34(1-83)	*4>2*
	[5]PHH	32,7±20,3	29(2-82)	
	[6]MDS	28,2±24,2	37(3-57)	
HDL, mg/dl	**<40**	30,9±23,5	25(1-91)	***0,004***
	>40	37,1±24,0	32(1-83)	
LDL, mg/dl	**<130**	39,5±23,6	37(3-83)	***0,001***
	>130	30,4±23,5	24(1-91)	
Trigliserit, mg/dl	**<40**	13,0±7,2	11(6-26)	0,115
	40-200	33,0±23,8	28(1-91)	
	>200	32,4±23,9	29(1-83)	
Total kolesterol, mg/dl	**[1]<120**	29,2±23,7	22,5(1-91)	***0,001***
	[2]120-200	31,8±23,5	27(1-83)	*3>1*
	[3]>200	39,2±23,7	35(1-83)	*3>2*
D vitamini, ng/ml	**<10**	31,7±23,8	27(1-91)	0,058
	10-20	34,8±23,9	30(1-83)	
	20-30	27,0±21,1	21(1-77)	
	30-50	41,8±24,3	43,5(1-79)	
	>50	36,0±33,7	29(4-82)	
PTH, pg/ml	**[1]<12**	23,5±18,6	19(2-80)	***0,048***
	[2]2-88	33,7±24,0	29,5(1-91)	1<2
	[3]>88	31,3±23,8	24(1-82)	

Karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

Çalışmanın bir sonraki analizinde, hastalar tanı gruplarına göre tek tek ele alınmış ve tanımlayıcı özelliklerin kliniklere, remisyon ve nüks ile tanı ve remisyon arasında geçen sürelerle ilişki gösterip göstermediği değerlendirilmiştir.

Bu bağlamda ilk ele alınan grup AML'li hasta grubudur. Toplam 118 hastadan oluşan AML grubunda, kliniklere göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Nüks olan hastaların yaşları kliniği remisyon olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,001). Kliniklerine göre hastaların HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların yaşları ile remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında negatif yönlü, yaş arttıkça, remisyon ile nüks arası geçen süre azalan şekilde, istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf düzeyde ilişki saptandı (r=-0,292; p=0,001). Cinsiyetlere ve HDL kolesterol ölçümlerine göre olguların remisyon ve nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). LDL kolesterol ölçümü 130 mg/dl ve altında olan hastaların remisyon ve nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,017). HDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini ölçümlerine göre remisyon ve nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların yaşları ile tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Cinsiyetlerine göre hastaların tanı ve remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). HDL kolesterol değeri 40 mg/dl'nin altı olan hastaların tanı ve remisyon arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,045). AML tanısı alan hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin klinik duruma, remisyon ile nüks ve tanı ile remisyon arası geçen sürelere göre değerlendirilmesi **Tablo 9'**da gösterilmiştir.

Tablo 9. AML Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

AML		**Klinik**		***p***	**Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre (ay)**		***p***	**Tanı ile Remisyon arası geçen süre (gün)**		***p***
		Remisyon (n=53)	**Nüks (n=65)**		***r***			***r***		
Yaş	*Ort±Ss*	44,87±16,67	58,72±15,28	***0,001***	-0,292		***0,001*****	0,180		***0,051***
	Medyan (Min-Max)	44 (19-79)	64 (21-82)		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***	
Cinsiyet	**Kadın**	28 (52,8)	31 (47,7)	***0,579***	28,1±23,67	21 (2-91)	***0,914***	31,12±8,96	31 (0-61)	***0,209***
	Erkek	25 (47,2)	34 (52,3)		27,02±22,11	21 (2-81)		30,98±6,95	31 (0-61)	
HDL (mg/dl)	**<40**	32 (60,4)	50 (76,9)	***0,052***	27,39±22,99	19,5 (2-91)	***0,797***	32,07±8,17	31 (0-61)	***0,045***
	≥40	21 (39,6)	15 (23,1)		27,94±22,72	21 (3-81)		28,72±7,11	30,5 (0-31)	
LDL (mg/dl)	**≤130**	11 (20,8)	9 (13,8)	***0,320***	41,3±28,38	41,5 (6-81)	***0,017***	28,95±6,86	31 (0-31)	***0,371***
	>130	42 (79,2)	56 (86,2)		24,76±20,57	17,5 (2-91)		31,48±8,16	31 (0-61)	
Trigliserit	**≤40**	1 (1,9)	3 (4,6)	***0,341***	10±4,32	9 (6-16)	***0,126***	30,5±1	31 (29-31)	***0,729***
(mg/dl)	**40-200**	43 (81,1)	45 (69,2)		29,47±23,51	22 (2-91)		30,23±7,33	31 (0-61)	
	>200	9 (17,0)	17 (26,2)		23,81±20,8	17 (3-73)		33,92±10,01	31 (28-61)	
Total kolesterol	**<120**	12 (22,6)	20 (30,8)	***0,570***	24,09±25,13	11,5 (2-91)	***0,072***	31,56±9,45	31 (0-61)	***0,369***
(mg/dl)	**120-200**	30 (56,6)	35 (53,8)		26,02±19,23	21 (2-78)		31±8,53	31 (0-61)	
	>200	11 (20,8)	10 (15,4)		37,62±27,36	30 (6-81)		30,43±0,75	31 (28-31)	
D vitramini	**<10**	27 (50,9)	37 (56,9)	***0,175***	27,31±24,07	17 (2-91)	***0,093***	30,97±6,68	31 (0-61)	***0,218***
(ng/ml)	**10-20**	19 (35,8)	18 (27,7)		28,08±21,12	23 (2-75)		30,49±10,18	31 (0-61)	
	20-30	3 (5,7)	9 (13,8)		17,75±14,45	11,5 (3-50)		33,33±8,72	31 (30-61)	
	30-50	4 (7,5)	1 (1,5)		50,4±23,75	62 (21-74)		30,8±0,45	31 (30-31)	
	≥50	0±0	0 (0-0)		0±0	0 (0-0)		0±0	0 (0-0)	
PTH	**<12**	0 (0)	1 (1,5)	***0,883***	11±0	11 (11-11)	***0,364***	61±0	61 (61-61)	***0,122***
(pg/ml)	**12-88**	45 (84,9)	56 (86,2)		28,73±23,08	21 (2-91)		30,85±6,84	31 (0-61)	
	≥88	8 (15,1)	8 (12,3)		21,19±20,93	14,5 (2-81)		30,44±11,15	30,5 (0-61)	

Karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

Bir sonraki hasta grubu, 83 hastadan oluşan ALL hastalarıdır. Bu hastalarda klinik gruplarına göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Nüks olan hastaların yaşları kliniği remisyonda olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,001). Nüks olan hastaların HDL kolesterol ölçümleri 40 mg/dl ve altında olma oranı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,007). Hastaların remisyon ve nüks durumu ile LDL kolesterol, TG, Total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Olguların yaşları ile remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). HDL kolesterol değeri 40 mg/dl üzerinde olan olguların remisyon ile nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,017). Cinsiyetlerine, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümleri ile remisyona girişten nüks edene kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Olguların yaşları ile tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında negatif yönlü, yaş arttıkça, tanı ile remisyon arası geçen süre azalan, istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde ilişki saptandı (r=-0,243; p=0,027). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümlerine ve hastaların tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). ALL tanısı alan hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin klinik duruma, remisyon ile nüks ve tanı ile remisyon arası geçen sürelere göre değerlendirilmesi **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

Tablo 10. ALL Tanısı Alan Olgulara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

ALL		**Klinik**		***p***	**Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre (ay)**		***p***	**Tanı ile Remisyon arası geçen süre (gün)**		***p***
		Remisyon (n=46)	**Nüks (n=37)**		r			r		
Yaş	*Ort±Ss*	40,35±18,24	54,81±20,09	***0,001***	0,040		***0,722***	-0,243		***0,027***
	Medyan (Min-Max)	36,5 (18-73)	57 (22-84)		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***	
Cinsiyet	**Kadın**	11 (23,9)	13 (35,1)	***0,262***	31,53±26,16	24 (1-83)	***0,360***	50,98±16,45	61 (28-92)	***0,828***
	Erkek	35 (76,1)	24 (64,9)		26,58±26,61	16 (1-83)		51,75±16,56	60 (30-90)	
HDL (mg/dl)	**<40**	33 (71,7)	35 (94,6)	***0,007***	26,84±25,33	17 (1-83)	***0,017***	51,26±16,77	60 (28-92)	***0,468***
	>40	13 (28,3)	2 (5,4)		44,87±25,96	46 (3-83)		50,93±15,05	61 (30-62)	
LDL (mg/dl)	**<130**	7 (15,2)	8 (21,6)	***0,451***	35,2±27,43	25 (3-83)	***0,341***	52,4±14,64	61 (28-62)	***0,742***
	>130	39 (84,8)	29 (78,4)		28,97±26,03	20,5 (1-83)		50,94±16,83	60 (28-92)	
Trigliserit (mg/dl)	**40-200**	36 (78,3)	22 (59,5)	***0,063***	30,79±26,54	24 (1-83)	***0,858***	49,78±16,77	60,5 (28-92)	***0,260***
	>200	10 (21,7)	15 (40,5)		28,48±25,94	15 (2-82)		54,52±15,26	61 (28-90)	
Total kolesterol (mg/dl)	**<120**	16 (34,8)	8 (21,6)	***0,455***	31,5±25,26	24,5 (1-76)	***0,403***	51,88±18,85	59,5 (28-92)	***0,929***
	120-200	24 (52,2)	23 (62,2)		27,6±26,19	17 (1-83)		51±15,59	61 (28-90)	
	>200	6 (13,0)	6 (16,2)		37,08±28,99	24,5 (5-83)		50,67±15,48	61 (28-62)	
D vitamini (ng/ml)	**<10**	21 (45,7)	18 (48,6)	***0,084***	30,13±26,98	20 (1-83)	***0,687***	53,13±15,08	61 (30-90)	***0,333***
	10-20	17 (37,0)	12 (32,4)		30,28±25,02	24 (1-83)		49,9±16,51	59 (28-90)	
	20-30	3 (6,5)	7 (18,9)		23±23,74	15 (1-70)		45,5±16,59	45 (28-62)	
	30-50	5 (10,9)	0 (0)		43±34,67	48 (1-76)		55,2±25,76	61 (30-92)	
	>50	0 (0)	0 (0)		0±0	0 (0-0)		0±0	0 (0-0)	
PTH (pg/ml)	**[1]<12**	0 (0)	2 (5,4)	***0,247***	8±1,41	8 (7-9)	***0,528***	60±1,41	60 (59-61)	***0,374***
	[2]2-88	41 (89,1)	29 (78,4)		30,11±26	24 (1-83)		49,89±16,42	59,5 (28-92)	
	[3]>88	5 (10,9)	6 (16,2)		34±29,35	37 (2-72)		58±16,15	61 (30-90)	

Karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

KMPH hastaları için klinik gruplarına göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Nüks olan hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,001). HDL kolesterol ölçümleri 40 mg/dl ve altında olan hastalarda nüks olma oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,040). Klinik gruplarına göre olguların total kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,012). Klinik gruplarına göre olguların LDL kolesterol, TG, 25-OH D vitamini, PTH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Olguların yaşları ile remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümleri ile olguların remisyondan nüks edene kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların yaşları ile tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümlerine göre olguların tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). KMPH tanısı alan hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin klinik duruma, remisyon ile nüks ve tanı ile remisyon arası geçen sürelere göre değerlendirilmesi **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 11. KMPH Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

KMPH		**Klinik**			**Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre (ay)**		**p**	**Tanı ile Remisyon arası geçen süre (gün)**		***p***
		Remisyon (n=15)	**Nüks (n=11)**	***p***	r			r		
Yaş	*Ort±Ss*	53,53±14,50	74,73±13,81	***0,001***	-0,142		***0,489***	0,215		***0,292***
	Medyan (Min-Max)	52 (27-78)	76 (37-89)		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***	
Cinsiyet	**Kadın**	5 (33,3)	4 (36,4)	***0,873***	29,76±24,64	23 (1-78)	***0,107***	39,35±20,9	31 (0-90)	***0,263***
	Erkek	10 (66,7)	7 (63,6)		47,11±23,48	57 (7-76)		51±26,56	31 (30-92)	
HDL (mg/dl)	**<40**	8 (53,3)	10 (90,9)	***0,040***	31,44±25,09	25 (1-78)	***0,177***	40,67±21,19	31 (0-92)	***0,461***
	≥40	7 (46,7)	1 (9,1)		45,5±24,21	48,5 (14-76)		49,5±27,69	31 (30-92)	
LDL (mg/dl)	**≤130**	2 (13,3)	1 (9,1)	***0,738***	58,67±31,77	76 (22-78)	***0,113***	40,67±17,62	31 (30-61)	***0,940***
	>130	13 (86,7)	10 (90,9)		32,78±23,45	26 (1-76)		43,74±24,11	31 (0-92)	
Trigliserit (mg/dl)	**40-200**	12 (80,0)	8 (72,7)	***0,664***	35,8±25,58	31,5 (1-76)	***0,951***	41,05±24,79	31 (0-92)	***0,160***
	>200	3 (20,0)	3 (27,3)		35,67±26,33	28 (4-78)		51,17±16,02	61 (30-62)	
Total kolesterol (mg/dl)	**<120**	4 (26,7)	9 (81,8)	***0,012***	32,62±25,67	26 (1-76)	***0,683***	44,54±27,07	31 (0-92)	***0,984***
	120-200	9 (60,0)	1 (9,1)		37,1±25,89	28 (4-78)		42,7±21,02	31 (30-90)	
	>200	2 (13,3)	1 (9,1)		45±27,87	37 (22-76)		40,67±17,62	31 (30-61)	
D vitamini (ng/ml)	**<10**	10 (66,7)	6 (54,5)	***0,410***	37,56±25,51	38 (1-76)	***0,800***	44±27,13	31 (0-92)	***0,717***
	10-20	4 (26,7)	3 (27,3)		36,86±30,14	24 (9-78)		43,29±16,91	31 (28-62)	
	20-30	0 (0)	2 (18,2)		29±4,24	29 (26-32)		45,5±21,92	45,5 (30-61)	
	30-50	1 (6,7)	0 (0)		13±0	13 (13-13)		30±0	30 (30-30)	
PTH (pg/ml)	**<12**	0 (0)	1 (9,1)	***0,359***	32±0	32 (32-32)	***0,178***	61±0	61 (61-61)	***0,142***
	12-88	14 (93,3)	8 (72,7)		32,14±24,89	23,5 (1-78)		40,09±21,85	31 (0-92)	
	≥88	1 (6,7)	2 (18,2)		63,67±11,24	61 (54-76)		61,67±30,5	62 (31-92)	

Karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

KLPH hastaları için klinik gruplarına göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Nüks olan hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,001). Hastaların remisyon ve nüks durumu ile hastaların HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p>0,05). Hastaların yaşları ile remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde ilişki saptandı (r=-0,243; p=0,001). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümlerine göre olguların remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Olguların yaşları ile tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümlerine ve olguların tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). KLPH tanısı alan hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin klinik duruma, remisyon ile nüks ve tanı ile remisyon arası geçen sürelere göre değerlendirilmesi **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

Tablo 12. KLPH Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

KLPH		**Klinik**		***p***	**Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre (ay)**		***p***	**Tanı ile Remisyon arası geçen süre (gün)**		***p***
		Remisyon (n=106)	**Nüks (n=78)**		***r***			***r***		
Yaş	*Ort±Ss*	61,21±15,26	73,87±11,62	***0,001***	-0,243		***0,001***	0,106		***0,152***
	Medyan (Min-Max)	64,5 (20-99)	76 (25-92)		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***	
Cinsiyet	**Kadın**	35 (33,0)	27 (34,6)	***0,821***	36,48±25,12	34 (1-83)	***0,870***	33,21±10,27	31 (0-62)	***0,253***
	Erkek	71 (67,0)	51 (65,4)		37,08±24,23	34 (1-83)		30,44±7,8	31 (0-61)	
HDL (mg/dl)	**<40**	86 (81,1)	62 (79,5)	***0,781***	34,99±24,14	31 (1-83)	***0,079***	32,34±8,8	31 (0-62)	***0,801***
	≥40	20 (18,9)	16 (20,5)		43,64±26,36	44,5 (1-83)		32,03±12,44	31 (0-61)	
LDL (mg/dl)	**≤130**	31 (29,2)	22 (28,2)	***0,878***	40,49±23,85	38 (3-83)	***0,161***	33,34±10,86	31 (0-62)	***0,346***
	>130	75 (70,8)	56 (71,8)		35,15±25,04	31 (1-83)		31,85±9,02	31 (0-61)	
Trigliserit (mg/dl)	**≤40**	0 (0)	1 (1,3)	***0,635***	26±0	26 (26-26)	***0,933***	31±0	31 (31-31)	***0,792***
	40-200	82 (77,4)	59 (75,6)		36,57±24,68	33 (1-83)		32,59±9,27	31 (0-61)	
	>200	24 (22,6)	18 (23,1)		37,31±25,54	36,5 (1-83)		31,26±10,72	31 (0-62)	
Total kolesterol (mg/dl)	**<120**	17 (16,0)	19 (24,4)	***0,164***	29,17±22,72	23 (1-71)	***0,114***	32,03±6,81	31 (28-60)	***0,365***
	120-200	70 (66,0)	41 (52,6)		37,98±25,12	35 (1-83)		31,84±9,5	31 (0-62)	
	>200	19 (17,9)	18 (23,1)		40,11±24,75	38 (1-83)		33,84±11,94	31 (0-61)	
D vitamini (ng/ml)	**<10**	50 (47,2)	45 (57,7)	***0,653***	35,43±25,22	31 (1-83)	***0,586***	31,98±10,24	31 (0-62)	***0,674***
	10-20	38 (35,8)	25 (32,1)		40,3±24,22	38 (1-83)		32,52±9,19	31 (0-61)	
	20-30	13 (12,3)	6 (7,7)		31,47±23,1	28 (4-77)		32,16±7,03	31 (28-61)	
	30-50	3 (2,8)	1 (1,3)		30,75±23,47	35,5 (1-51)		30,5±0,58	30,5 (30-31)	
	≥50	2 (1,9)	1 (1,3)		41,33±39,11	38 (4-82)		39,67±17,67	31 (28-60)	
PTH (pg/ml)	**<12**	2 (1,9)	3 (3,8)	***0,139***	35,6±30,8	35 (5-80)	***0,507***	30,2±0,45	30 (30-31)	***0,223***
	12-88	95 (89,6)	62 (79,5)		37,53±24,94	35 (1-83)		32,41±9,51	31 (0-62)	
	≥88	9 (8,5)	13 (16,7)		30,91±22,37	22 (1-71)		31,82±11,22	31 (0-61)	

Karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

PHH grubunda erkeklerin nüks olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,009). Nüks olan hastaların yaşları kliniği remisyon olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,001). Klinik gruplarına göre olguların HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, 25-OH D vitamini ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Klinik gruplarına göre olguların TG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,042). TG ölçümleri 40-200 mg/dl arasında olanların nüks olma oranı daha yüksek iken, 200 mg/dl'nin üzerinde olan hasta grubunun nüks olma oranı daha düşüktür. Olguların yaşları ile remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, ölçümlerine göre olguların remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). PTH ölçümlerine göre olguların remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,006). PTH değeri 12 mg/dl'nin altında olanların remisyon ile nüks arası geçen süreleri PTH değeri 12-88 mg/dl aralığında olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,006). Olguların yaşları ile tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Cinsiyetlerine, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, total kolesterol, 25-OH D vitamini, PTH ölçümlerine ve olguların tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). PHH tanısı alan hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin klinik duruma, remisyon ile nüks ve tanı ile remisyon arası geçen sürelere göre değerlendirilmesi **Tablo 13**'te gösterilmiştir.

Tablo 13. PHH Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Kliniklere, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

PHH		**Klinik**			**Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre (ay)**		***p***	**Tanı ile Remisyon arası geçen süre (gün)**		***p***
		Remisyon (n=65)	**Nüks (n=64)**	***p***	***r***			***r***		
Yaş	*Ort±Ss*	60,28±9,93	69,11±13,04	***0,001***	-0,042		***0,635***	-0,024		***0,790***
	Medyan (Min-Max)	60 (37-87)	69 (31-88)		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***		***Ort±Ss***	***Medyan (Min-Max)***	
Cinsiyet	**Kadın**	33 (50,8)	18 (28,1)	***0,009***	30,35±19,78	25,5 (2-79)	***0,120***	33,67±10,65	31 (0-62)	***0,945***
	Erkek	32 (49,2)	46 (71,9)		36,33±20,83	32 (4-82)		33,47±9,2	31 (28-61)	
HDL (mg/dl)	**<40**	34 (52,3)	41 (64,1)	***0,176***	30,29±19,6	28 (2-74)	***0,134***	34,16±11,22	31 (0-62)	***0,893***
	≥40	31 (47,7)	23 (35,9)		36,07±21,04	31,5 (2-82)		32,8±8,23	31 (28-62)	
LDL (mg/dl)	**≤130**	25 (38,5)	16 (25,0)	***0,101***	36,93±18,56	33 (10-82)	***0,057***	33,46±9,37	31 (28-62)	***0,969***
	>130	40 (61,5)	48 (75,0)		30,75±20,92	25,5 (2-80)		33,65±10,43	31 (0-62)	
Trigliserit (mg/dl)	**≤40**	0 (0)	1 (1,6)	***0,042***	12±0	12 (12-12)	***0,278***	31±0	31 (31-31)	***0,655***
	40-200	51 (78,5)	58 (90,6)		32,32±20,68	28 (2-82)		33,02±9,49	31 (0-62)	
	>200	14 (21,5)	5 (7,8)		36,05±18,39	38 (5-71)		37±12,88	31 (30-62)	
Total kolesterol (mg/dl)	**<120**	12 (18,5)	17 (26,6)	***0,343***	32,14±21,95	28 (2-74)	***0,055***	32,55±7,91	31 (28-61)	***0,487***
	120-200	31 (47,7)	32 (50,0)		29,38±19,75	25 (2-80)		34,46±11,64	31 (0-62)	
	>200	22 (33,8)	15 (23,4)		38,84±19,12	35 (10-82)		32,92±8,7	31 (28-62)	
D vitamini (ng/ml)	**<10**	34 (52,3)	35 (54,7)	***0,368***	30,86±18,65	28 (2-82)	***0,243***	33,99±11,26	31 (0-62)	***0,643***
	10-20	17 (26,2)	10 (15,6)		35,59±22,53	32 (2-74)		33,96±9,89	31 (28-62)	
	20-30	7 (10,8)	12 (18,8)		28,53±21,19	18 (4-72)		33,68±9,66	31 (28-61)	
	30-50	7 (10,8)	6 (9,4)		43,69±21,38	41 (10-79)		30,85±0,38	31 (30-31)	
	≥50	0 (0)	1 (1,6)		20±0	20 (20-20)		30±0	30 (30-30)	
PTH (pg/ml)	**<12**	11 (16,9)	19 (29,7)	***[a]0,032***	22,7±16,52	19 (2-69)	***0,006***	31,63±9,87	31 (0-62)	***0,332***
	12-88	48 (73,8)	33 (51,6)		36,2±20,29	34 (2-80)		34,2±10,19	31 (28-62)	
	≥88	6 (9,2)	12 (18,8)		33,72±21,81	29 (5-82)		34,11±9,99	31 (28-62)	

Karşılaştırmalarda Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney U tesi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik olarak gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji poliklinik/servisinde hematolojik malignite teşhisi konan ve hematoloji kliniğinde takip edilen 545 hasta grubu üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların 206'sı (%37.8) kadın, 339'u (%62.2) erkektir. Çalışmaya alınan olguların %52.3ü (n=285) remisyon kliniğinde, %47.7 si (n=260) nüks kliniğinde idi. Remisyonda olan hastaların HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol değeri; kliniği nüks olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Hematolojik malignite tanısı konan hastalarda, hastalığın remisyona girişine ve remisyonda kalış süresine kan lipid parametrelerinin, PTH ve 25-OH D vitamini düzeylerinin etkisinin araştırıldığı çalışmamızda elde edilen bulgular literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

WHO 2018 verilerine göre hematolojik malignitelerin görülme sıklığı tüm kanserler içerisinde beşinci, kansere bağlı ölümler arasında ise ikinci sırada yer almaktadır. Amerikan kanser cemiyetinin her yıl düzenli olarak yayınladığı istatistiklere göre hematolojik kanserlerin erkeklerden daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur [70]. Ferlay J. ve arkadaşları tarafından 135 ülkenin istatistiklerinin değerlendirildiği çok merkezli bir derlemede hematolojik malignitelerin insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [71]. Hossain M. Ve arkadaşları tarafından 5013 hematolojik malignite tanılı hastanın dahil edildiği, çok merkezli bir başka retrospektif çalışmada hematolojik malignite görülme sıklığının erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [72]. Hematolojik maligniteler konusunda ülkemizde yeterli tanımlayıcı istatistiksel veriler bulunmamakla birlikte çalışmamızda hematolojik malignitesi olan hastaların daha çok erkek cinsiyette oldukları görülmüştür, çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Choi T. ve arkadaşları tarafından 40 yaş ve yukarısında 3.527.776 kişi üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada multipl myelom tanısı olan hastalarda daha düşük total kolesterol ve daha yüksek HDL kolesterol düzeyi saptanmıştır [73]. Jeong S. M. ve arkadaşlarının 20 yaş ve yukarısında 9.596.145 hematolojik malignite

tanısı olan hasta arasında yaptıkları retrospektif bir çalışmada düşük HDL kolesterol düzeyinin prognoz için bağımsız bir risk faktörü ve tanı öncesi iyi bir klinik belirteç olduğu gösterilmiştir [74]. Unhee L. ve arkadaşları tarafından 27.074 sağlıklı insan üzerinde yaptıkları diğer bir kohort çalışmasında HDL ile NHL arasındaki ilişki araştırılmış ve takip eden 10 yılda yüksek HDL düzeyi olan kişilerde NHL gelişme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır [75]. Ahn J. ve arkadaşları tarafından 29.093 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında da yine yüksek HDL düzeyinin hematopoetik kanser riskini azalttığı gösterilmiştir [76]. Çalışmamızda HDL düzeyi ile hematolojik malignite tanısı alan hastaların tanı anından tedavi sonrası remisyona giriş süresi, remisyonda kalış süresi incelendiğinde; HDL düzeyi ile remisyona giriş süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Olguların remisyon sonrası nüks olana kadar geçen süre karşılaştırıldığında düşük HDL düzeyi ile nüks arasında korelasyon saptanmıştır. Özellikle plazma hücre hastalıkları tanısı konulan olguların HDL değerleri diğer hematolojik hastalıklardan daha yüksek bulunmuştur. Hematolojik tanı alan tüm olgular arasında; olguların HDL düzeyi ile tanı ile remisyon arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış, remisyonda olan olguların HDL değerleri, nüks olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Shor R. ve arkadaşlarının 203 hastanın dahil edildiği retrospektif bir bir çalışmada düşük LDL düzeyi (<70 mg/dl) ile hematolojik hastalık riski arasında ilişki incelenmiştir. LDL düzeyinde 1 mg/dl'lik artışın hematolojik hastalık riskini % 2.4 azalttığı gösterilmiştir [77]. Öztürk E. tarafından yapılan 1213 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hematolojik malignite tanısı alan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek TG düzeyi ile düşük .HDL, LDL ve total kolesterol düzeyi saptanmış olup rastlantısal saptanan hipolipidemilerde malignite tetkik edilmesi önerilmiştir [78]. Malzorgata K. ve arkadaşlarının 238 hasta ile yaptığı diğer bir retrospektif çalışmada hematolojik tanısı olan hastaların lipid düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LDL ve total kolesterol düzeyi daha düşük saptanmıştır [43]. Yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında 4130 olgu üzerinde 13.5 yıllık takip sonrası düşük LDL kolesterol değeri saptanan hastalarda artmış hematolojik kanser

insidansı saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek HDL kolesterol düzeyine sahip olgularda azalmış hematolojik malignite insidansı görülmüştür [79]. Çalışmamızda LDL düzeyi ile hematolojik malignite tanısı alan hastaların tanı anından tedavi sonrası remisyona giriş süresi, remisyonda kalış süresi incelendiğinde; LDL düzeyi ile remisyona giriş süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamış, remisyonda olan olguların LDL değerleri, nüks olanlara göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. LDL değerleri 130 mg/dl'nin üzerinde olan kişilerin remisyon ile nüks arası geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Tanılarına göre olguların LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; KLPH tanısı konulan olguların LDL değerleri, KMPH tanısı konulanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar KMPH tanısı alan hastalarda hipokolesteroleminin sıklıkla eşlik ettiği gösterilmiştir. [80,81]. Yapılan çalışmalarda KMPH tanısı alan olguların median yaş aralıkları 40-60 yaş iken [82,83], KLPH için ise; KLL' nin median yaşı 72 olup, daha ileri yaşın hastalığı olarak bilinmektedir [30]. Bu farklılık KLPH tanısı olanların KMPH tanısı olanlara oranla daha yaşlı olması ile ilişkilendirilebilir. HL ve NHL için ise ortalama tanı yaşı sırasıyla 45 ve 60' tır [84,85] . Çalışmamızda da benzer olarak KMPH tanısı alan hastaların ortalama yaşı 62, KLPH tanısı alan hastaların ortalama yaşı 66 olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Mogensen P.R. ve arkadaşları tarafından yaş aralığı 1-18 yıl arasında olan toplam 127 hastanın dahil edildiği, retrospektif bir çalışmada ALL ve hiper TG ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada tanı anında yüksek TG düzeyinin kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiş, TG düzeyleri ile vücut kitle indeksleri arasında ilişkili saptanmamıştır [86]. Çalışmamızda ALL tanısı konulan olguların TG değerleri, plazma hücre hastalıkları tanısı konulanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda olguların TG değerlerine göre remisyonda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. TG düzeyi ile hematolojik malignite tanısı alan hastaların tanı anından tedavi sonrası remisyona giriş süresi, remisyonda kalış süresi incelendiğinde; TG düzeyi ile tanı sonrası remisyona giriş süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

PV tanılı hastalarda lipid profilinin incelendiği bir çalışmada, PV'li hastalarda serum total kolesterol seviyeleri PV olmayan eritrositozu olan hastalara göre daha düşük olarak saptanmıştır. PV ile ilişkili hipokolesterolemi, dolaşımdaki kolesterolün artan sayıda eritrosit içine sekestrasyonuna bağlanmıştır [80]. Kolesterolün kanser hücresinin çekirdeğinde yaptığı değişiklikleri inceleyen bir çalışmada hiperkolesterolemi varlığında kolesterolün, antioksidan proteinleri kodlayan gen ekspresyonunu aktive ettiği ve nükleer lipid mikro bölgelerine ulaştığını göstermektedir [87]. Pugliese L. Ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada düşük kolesterol düzeyi ile seyreden hematolojik malignitelerde, kanser hücresi lenfositlerinde, kolesterol düzeyinin serumdan daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu sonuç in vitro olarak desteklenmiştir. Bu sonuç kolesterolün hücre proliferasyonunda oynadığı anahtar rol ile ilişkili olarak, neoplastik hücrelerin yüksek kolesterol talepleri ile ilişkilendirilmiştir [88]. Hiroyasu I. ve arkadaşlarının hematolojik malignite hastalarını da dahil ederek 33.368 olgu üzerinde yaptığı prospektif kohort çalışmasında da düşük kolesterol düzeyi ile artmış malignite riski arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür [89]. Yine 172.210 hastanın 19 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir kohort çalışmasında kolesterol düzeyi düşük olan hastalarda hematolojik malignite riskinin arttığı gösterilmiştir [90]. Serum kolesterol düzeyi ile malignite riski arasındaki ilişkinin incelendiği diğer bir çalışmada, düşük lipid düzeyinin erkeklerde malignite riskini %30 arttırdığı, kadınlarda ise %5-10 arasında arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hiperkolesterolemi nedeniyle tedavisiz izlemin de prognoza ayrıca bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [91]. Kolesterol düzeyi ile tüm malignitelere ait riskin incelendiği bir çalışmada olguların düşük kolesterol düzeyi ile mortalite ve nüks riskinde artış incelenmiştir. Bu çalışmada düşük kolesterol düzeyi olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir [92]. 70 yıllık prospektif kohort çalışması olan Framingham çalışmasının verilerinin incelendiği diğer bir çalışmada, başlangıçta ölçülen düşük serum kolesterolünün 18 yıllık süreçte malignite gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu veriler ile düşük kolesterol seviyesinin muhtemel hastalığın öncüsü olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, tümör büyümesinin metabolik sonuçlarıyla tutarlı olarak bazı kanser vakalarında, kanser teşhisi zamanına yakın yapılan ölçümlerde serum kolesterolünün düştüğü de gösterilmiştir [93]. Serum kolesterol düzeyi ile kanser mortalitesi arasındaki ilişkinin

incelendiği, 350.977 kişinin dahil edildiği, 12 yıl süren, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) prospektif kohort çalışmasında düşük kolesterol değerinin malignite tanısı alan hastalarda mortaliteyi ilk beş yılda arttığı gösterilmiştir [94]. Diğer bir prospektif kohort çalışma 92.710 malignite tanısı olan hasta arasında 20 yıl süre ile yapılmıştır ve düşük kolesterol düzeyi ile mortalite arasında ilk beş yılda anlamlı ilişki saptanmıştır. [95]. 10 yıl süren, 39.268 hastanın dahil edildiği diğer bir kohort çalışmasında, düşük kolesterol düzeyinin malignite riskini arttırdığı görülmüştür [96]. Schatzkin A. ve arkadaşları tarafından 12.488 olgu üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında kolesterol düzeyi ile tüm malignite grupları arasındaki ilişki 10 yıl boyunca araştırılmış ve düşük kolesterol düzeyi ile lösemi riskini artırdığı gösterilmiştir [97]. Çalışmamızda olguların total kolesterol düzeylerine göre remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde olan olguların remisyona giriş sonrası nüks olana kadar geçen süreleri, diğer iki gruptan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Mevcut sonuç ile LDL yüksekliği ile remisyonda kalış süresi arasındaki ilişki ve düşük HDL düzeyi ile nüks arasındaki ilişki ile birbirini destekler niteliktedir. Çalışmamızda total kolesterol düzeyi ile hematolojik malignite tanısı alan hastaların tanı anından, tedavi sonrası remisyona giriş süresi, remisyonda kalış süresi incelendiğinde; total kolesterol düzeyi ile tanı sonrası remisyona giriş süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; KMPH tanısı konulan olguların total kolesterol değerleri KLPH ve plazma hücre hastalığı tanısı alan olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Tüm olgular dikkate alındığında, nüks olan olguların total kolesterol değerleri, remisyonda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç hastaların diğer lipid profili Friedewald formülü ile hesaplandığında diğer lipid profili ile korele olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde 25-OH D vitamini ile malignite seyri ilişkisi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların ortak sonucu olarak D vitamini düzeyinin düşük olmasının kanser riskini artışı ve tanı sonrası kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [53,54,58,98]. 25-OH D vitamini düzeyi ile hematolojik malignite tanısı

alan hastaların tanı anından, tedavi sonrası remisyona giriş süresi, remisyonda kalış süresi incelendiğinde; 25-OH D vitamini düzeyi ile tanı sonrası remisyona giriş süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tanılarına göre olguların 25-OH D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kliniklerinin remisyon ve nüks olmasına göre olguların 25-OH D vitamini değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Olguların 25-OH D vitamini değerlerine göre remisyon ile nüks arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olmayan sonucun sebeplerinden en önemlisi çalışmaya alınan hastaların %82,6'sının 25-OH D vitamini düzeylerinin 20 ng/ml ve altında olması olarak değerlendirilmiştir. D vitamini tedavisinin maliyetindeki düşüklük ve tedavinin bilinen güvenilirliği; hematolojik malignite hastalarında D vitamini replasmanını ve D vitamininin tedavide kullanılması yönünde yapılacak araştırmaları gerekli kılmaktadır.

PTH düzeyi ile hematolojik malignite tanısı alan hastaların tanı anından, tedavi sonrası remisyona giriş süresi, remisyonda kalış süresi incelendiğinde; PTH düzeyi ile tanı sonrası remisyona giriş süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların kalsiyum düzeyleri değerlendirilmemiş olup malign tanılı hastalarda düşük PTH düzeyi ile seyreden hiperkalsemi tablosu olduğu bilinmektedir [99]. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunu ise PTH düzeyi normal hastalar oluşmaktadır. PHH tanısı alan hastalarda PTH değerleri, AML, ALL, KMPH ve KLPH tanısı konulanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Mevcut sonuç PHH tanısının eşlik eden kemik lezyonları, myelom ilişkili hiperkalsemi veya malign hiperkalsemi ile seyretmesine bağlı olabileceği düşünülmüş olup literatürde bununla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunların ilki çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif doğası ve homojen dağılım göstermeyen bir hasta grubunda yapılmış olmasıdır. İkinci bir kısıtlama da çalışmamızda hastaların hematolojik tanı anından itibaren değerlendirilmiş olmaları ve hastaların eşlik eden hastalıkları, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, obezite düzeyleri ve beslenme şekilleri gibi hiperlipidemi üzerine etkileri olabilecek faktörlerin dikkate alınmamış olmasıdır. Bütün bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız güçlü tarafı ülkemizde bu konuda

yapılmış olan en geniş çalışma olmasıdır. Bu yönüyle araştırmamızın, ülkemizde ileride yapılacak olan prospektif tipte çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hematolojik malignite tanısı alan hastalarda kan lipid parametreleri, parathormon düzeyleri ve 25-OH D vitamini düzeylerinin araştırıldığı ve remisyona giriş ile remisyonda kalış süresini nasıl etkilediğinin incelendiği çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Hastaların %52,3'ü remisyonda iken, %47,7'sinde nüks kliniğinde olduğu görülmüştür. Remisyon ve nüks gruplarının cinsiyet dağılımı benzer iken, nüks olan hastaların yaşları daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Remisyonda olan hastaların hem HDL ve LDL düzeyleri hem de total kolesterol düzeyleri nüks grubundan daha yüksektir. Parathormon ve D vitamini düzeyleri ise nüks ve remisyon gruplarında benzerdir.
- Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kadınlarda AML tanısı konma oranının erkeklerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Yaşa göre yapılan değerlendirmede ALL tanısı konanların yaşları diğer tanılara kıyasla anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır.
- Laboratuar değerlerine göre yapılan değerlendirmede, HDL kolesterol düzeylerinin PHH tanısı konanlarda en yüksek olduğu; LDL kolesterol düzeylerinin KLPH tanısı konanlarda en yüksek olduğu; trigliserit düzeylerinin ALL tanısı konanlarda en yüksek olduğu ve total kolesterol düzeylerinin KMPH tanısı konan hastalarda en yüksek olduğu belirlenmiştir.
- 25-OH D vitamini ile tanı grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. PTH düzeyi ise PHH tanı grubunda en düşük düzeydedir.
- Remisyon ile nüks arasında geçen süre incelendiğinde bu sürenin KLPH grubunda en uzun olduğu belirlenmiştir. HDL düzeyi daha yüksek olan hastaların remisyon ile nüks arasında sürelerinin de daha uzun olduğu belirlenmiştir. LDL düzeyi daha düşük hastalarda nüks daha kısa sürede meydana gelmektedir.

- Çalışmamız sonuçlarına göre lipid parametreleri, hematolojik hastalıkların seyrinde hastalığın prognozunu belirlemede belirteç olarak kullanılabilir.
- Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut olsa da elde edilen verilerin literatüre katkı sağlayarak gelecekte yapılacak araştırmalara ışık tutacağına inanıyoruz.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda şu önerilerde bulunulması uygundur:

- Hematolojik malignite tanısı alan hastalarda ilk başvuru anındaki lipid düzeylerinin, hastalığın seyrine etkisinin araştırılması ve tanıların farklılıklarının karşılaştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Özellikle lipid parametrelerinin hematolojik malignitesi olan hastalardaki belirleyici özelliğinin ortaya konması için ileride yapılacak geniş kapsamlı, çok merkezli prospektif kohort çalışmaları yapılmalıdır.
- Vitamin D düzeyleri ve bununla ilişkili bir parametre olan parathormon düzeyleri ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişki daha kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir. Remisyon ve nüks hastaların D vitamini ve PTH düzeylerinin farklılık gösterip göstermediği, bu hastalarda D vitamini eksikliğinde takviye D vitamini vermenin remisyona girmeye ve remisyonda kalış süresine etki edip etmediği de daha kapsamlı çalışmalar sonucunda ortaya konmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.
3. Devine SM, Larson RA. Acute leukemia in adults: recent developments in diagnosis and treatment. CA Cancer J Clin 1994;44:326-52.
4. Kantarjian H, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2000:90-109.
5. Ishida T, Dorfman HD. Plasma cell myeloma in unusually young patients: a report of two cases and review of the literature. Skeletal Radiol 1995;24:47-51.
6. Mutlu H, Akca Z, Teke HU, Ugur H. Evaluation of peripheral blood smear for myelodysplasia in breast cancer patients who received adjuvant antracycline. The Eurasian journal of medicine 2011;43:173.
7. Referral Guidelines for Suspected Cancer in Adults and Children. London2005.
8. Erber WN.,Erber WN. Diagnostic Techniques in Hematological Malignancies. Cambridge University Press2010. p. 111-126.
9. Inbar M, Shinitzky M. Cholesterol as a bioregulator in the development and inhibition of leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1974;71:4229-31.
10. Yavasoglu I, Sargin G, Yilmaz F, et al. Cholesterol Levels in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. J Natl Med Assoc 2017;109:23-7.
11. Jackmann N, Mäkitie O, Harila-Saari A, Gustafsson J, Nezirevic Dernroth D, Frisk P. Vitamin D status in children with leukemia, its predictors, and association with outcome. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28163.
12. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. Int J Lab Hematol 2013;35:358-66.
13. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J 2016;6:e441.

14. Catovsky D, Matutes E. The classification of acute leukaemia. Leukemia 1992;6 Suppl 2:1-6.

15. Medinger M, Heim D, Halter JP, Lengerke C, Passweg JR. Diagnosis and Therapy of Acute Myeloid Leukemia. Ther Umsch 2019;76:481-6.

16. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foa R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Oncol 2006;18:652-9.

17. Little MP, Wakeford R, Borrego D, et al. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. Lancet Haematol 2018;5:e346-e58.

18. Miller DR. Acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am 1980;27:269-91.

19. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am 2015;62:47-60.

20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976;33:451-8.

21. Kim M, Mirandola L, Pandey A, et al. Application of vitamin D and derivatives in hematological malignancies. Cancer Lett 2012;319:8-22.

22. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020;34:966-84.

23. Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. Am Fam Physician 2004;69:2139-44.

24. Buyukasik Y, Al IR, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. Turk J Med Sci 2018;48:698-710.

25. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev 2016;30:453-9.

26. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers 2020;12:1746.

27. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. JAMA Oncol 2015;1:97-105.

28. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2018;93:1551-60.

29. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. J Clin Exp Hematop 2020;60:146-58.

30. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2018;391:1524-37.

31. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:279-84.

32. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2002;116:341-5.

33. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2015;90:1574-83.

34. Brockelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. Dtsch Arztebl Int 2018;115:535-40.

35. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-32.

36. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003;362:139-46.

37. Steven H. Swerdlow EC, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, Elaine S. Jaffe. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood (2016) 127 (20): 2375–2390 2016;127.

38. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. Semin Oncol Nurs 2017;33:225-36.

39. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel) 2021;9.

40. Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int 2016;113:470-6.

41. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2009;113:5412-7.

42. Ceyhan C, Sivri F. Lipid therapy in young and elderly. 2020;3:16-9.

43. Kuliszkiewicz-Janus M, Malecki R, Mohamed AS. Lipid changes occuring in the course of hematological cancers. Cell Mol Biol Lett 2008;13:465-74.

44. Kuemmerle NB, Rysman E, Lombardo PS, et al. Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation. Mol Cancer Ther 2011;10:427-36.

45. Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. Nat Rev Cancer 2007;7:763-77.

46. Rysman E, Brusselmans K, Scheys K, et al. De novo lipogenesis protects cancer cells from free radicals and chemotherapeutics by promoting membrane lipid saturation. Cancer Res 2010;70:8117-26.

47. Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle NB, Kinlaw WB, Swinnen JV, Smans K. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. Prog Lipid Res 2013;52:585-9.

48. Heintel D, Kienle D, Shehata M, et al. High expression of lipoprotein lipase in poor risk B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2005;19:1216-23.

49. Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, Barr RD. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1998;83:379-84.

50. Kulda V. [Vitamin D metabolism]. Vnitr Lek 2012;58:400-4.

51. Hall AC, Juckett MB. The role of vitamin D in hematologic disease and stem cell transplantation. Nutrients 2013;5:2206-21.

52. Brown G, Choudhry MA, Durham J, Drayson MT, Michell RH. Monocytically differentiating HL60 cells proliferate rapidly before they mature. Exp Cell Res 1999;253:511-8.

53. Kulling PM, Olson KC, Olson TL, Feith DJ, Loughran TP, Jr. Vitamin D in hematological disorders and malignancies. Eur J Haematol 2017;98:187-97.

54. Carlberg C, Munoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. Semin Cancer Biol 2020.

55. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2011;117:1492-8.
56. Luong QT, Koeffler HP. Vitamin D compounds in leukemia. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:195-202.
57. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. Ann N Y Acad Sci 2013;1287:45-58.
58. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. Int J Mol Sci 2018;19.
59. Harrison JS, Bershadskiy A. Clinical experience using vitamin d and analogs in the treatment of myelodysplasia and acute myeloid leukemia: a review of the literature. Leuk Res Treatment 2012;2012:125814.
60. Diaz PR, Neira LC, Fischer SG, et al. Effect of 1,25(OH)2-vitamin D on bone mass in children with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:15-9.
61. Portale AA, Halloran BP, Morris RC, Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. J Clin Invest 1989;83:1494-9.
62. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med 1995;333:234-40.
63. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. Endocr Rev 2005;26:78-113.
64. Whitfield JF. Parathyroid hormone (PTH) and hematopoiesis: new support for some old observations. J Cell Biochem 2005;96:278-84.
65. Pacifici R. Osteoimmunology and its implications for transplantation. Am J Transplant 2013;13:2245-54.
66. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. Nature 2003;425:841-6.

67. Zhu J, Garrett R, Jung Y, et al. Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells. Blood 2007;109:3706-12.
68. Altay M, Aslan İ, Aydoğdu A, Bayram F, Bozkırlı E, Can S. TEMD dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018.
69. Sozen T, Gogas Yavuz D, Akalın A. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2014;1:19-27.
70. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 2021;71:209-49.
71. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer 2021.
72. Hossain MS, Iqbal MS, Khan MA, et al. Diagnosed hematological malignancies in Bangladesh - a retrospective analysis of over 5000 cases from 10 specialized hospitals. BMC Cancer 2014;14:438.
73. Choi T, Choi IY, Han K, et al. Lipid Level, Lipid Variability, and Risk of Multiple Myeloma: A Nationwide Population-Based Study of 3,527,776 Subjects. Cancers (Basel) 2021;13.
74. Jeong SM, Choi T, Kim D, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol level and risk of hematologic malignancy. Leukemia 2021;35:1356-64.
75. Lim U, Gayles T, Katki HA, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk of non-hodgkin lymphoma. Cancer Res 2007;67:5569-74.
76. Ahn J, Lim U, Weinstein SJ, et al. Prediagnostic total and high-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2814-21.
77. Shor R, Wainstein J, Oz D, et al. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. Ann Clin Lab Sci 2007;37:343-8.
78. Ozturk E. The Relationship Between Hematological Malignancy and Lipid Profile. Medeni Med J 2021;36:146-51.

79. Liu Y, Liu F, Zhang L, et al. Association between low density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality: results from the NHANES 1999-2014. Sci Rep 2021;11:22111.
80. Fujita H, Hamaki T, Handa N, Ohwada A, Tomiyama J, Nishimura S. Hypocholesterolemia in patients with polycythemia vera. J Clin Exp Hematop 2012;52:85-9.
81. Gilbert HS, Ginsberg H, Fagerstrom R, Brown WV. Characterization of hypocholesterolemia in myeloproliferative disease: Relation to disease manifestations and activity. The American journal of medicine 1981;71:595-602.
82. Brunstein CG, McGlave PB. The biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. Oncology (Williston Park) 2001;15:23-31; discussion -2, 5.
83. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc 2003;78:174-94.
84. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. Acta Oncol 2006;45:258-71.
85. Tunalı A ÖV. Turkiye Klinikleri J Hematol 2004;2(1):71-82 2004.
86. Mogensen PR, Grell K, Schmiegelow K, et al. Dyslipidemia at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. PLoS One 2020;15:e0231209.
87. Codini M, Cataldi S, Lazzarini A, et al. Why high cholesterol levels help hematological malignancies: role of nuclear lipid microdomains. Lipids Health Dis 2016;15:4.
88. Pugliese L, Bernardini I, Pacifico N, et al. Severe hypocholesterolaemia is often neglected in haematological malignancies. Eur J Cancer 2010;46:1735-43.
89. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S, Group JS. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. Int J Cancer 2009;125:2679-86.
90. Strasak AM, Pfeiffer RM, Brant LJ, et al. Time-dependent association of total serum cholesterol and cancer incidence in a cohort of 172,210 men and women: a prospective 19-year follow-up study. Ann Oncol 2009;20:1113-20.
91. Kritchevsky SB, Kritchevsky D. Serum cholesterol and cancer risk: an epidemiologic perspective. Annu Rev Nutr 1992;12:391-416.

92. Tamakoshi A, Ohno Y, Suzuki S, Kawamura T, Wakai K, Nakamura R. Epidemiological remarks on low serum cholesterol level and cancer risk of all sites. Nihon Koshu Eisei Zasshi 1994;41:393-403.

93. Sorlie PD, Feinleib M. The serum cholesterol-cancer relationship: an analysis of time trends in the Framingham Study. J Natl Cancer Inst 1982;69:989-96.

94. Delahaye F, Bruckert E, Thomas D, Emmerich J, Richard JL. Serum cholesterol and cancer. Is there a causal relationship?. Arch Mal Coeur Vaiss 1992;85 Spec No 3:37-45.

95. Tornberg SA, Holm LE, Carstensen JM, Eklund GA. Cancer incidence and cancer mortality in relation to serum cholesterol. J Natl Cancer Inst 1989;81:1917-21.

96. Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, Heliovaara M, Hakulinen T, Hakama M. Serum cholesterol and risk of cancer in a cohort of 39,000 men and women. J Clin Epidemiol 1988;41:519-30.

97. Schatzkin A, Hoover RN, Taylor PR, et al. Site-specific analysis of total serum cholesterol and incident cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Cancer Res 1988;48:452-8.

98. Thomas X, Chelghoum Y, Fanari N, Cannas G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with prognosis in hematological malignancies. Hematology 2011;16:278-83.

99. Barstow C, Braun M. Electrolytes: Calcium Disorders. FP Essent 2017;459:29-34.