

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KOLESTEROL
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yücel KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK

ZONGULDAK
2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KOLESTEROL
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yücel KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK

ZONGULDAK
2023

TEŞEKKÜR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladığım asistanlıktan, iç hastalıkları uzmanlığına geçiş sürecinde tezimi tamamlamış bulunmaktayım. Tezimde, kolesterol seviyeleri ile hematolojik maligniteler, remisyon ve nüks süreleri arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledim.

Uzmanlık eğitimimde hem asistanlık hem tez süreci boyunca yardımını esirgemeyen, bilgi birikimi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan çok değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Müzeyyen ASLANER AK'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a şükranlarımı sunarım.

Eğitimimde katkıları bulunan sayın Genel Dahiliye Bilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Muammer Bilici, Gastroenteroloji Bilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Yücel Üstündağ ve Prof. Dr. Selim Aydemir, Endokrinoloji Bilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu, Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu, Dr. Öğr. Üyesi Sakin Tekin ve Genel Dahiliye Bilim Dalı hocam Dr. Öğr. Üyesi Güray Ceylan'a teşekkürlerimi sunarım.

Severek çalıştığım ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve fedakarlığı ile hep yanımda olan, desteğini hiç bir zaman esirgemeyen hayattaki en büyük şansım eşim Bilge KILIÇ'a ve beni büyütüp bugünlere getiren sevgili babam Ali İhsan KILIÇ ve sevgili annem Şaziye KILIÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Zonguldak, 2023

Dr. Yücel KILIÇ

ÖZET

Yücel KILIÇ, Hematolojik Malignitelerde Kolesterol Seviyelerinin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Giriş ve Amaç: Hematolojik maligniteler, hematopoietik ve lenfoid dokuların aşırı kontrolsüz gelişmesinden kaynaklanır. Bu maligniteler morfolojik, genetik, immünofenotipik ve klinik özelliklere göre sınıflandırılır. Akut veya kronik lösemiler, lenfomalar ve plazma hücre diskrazileri başlıca hematolojik malignite tipleridir. Bu kanserler, ABD ve Avrupa'daki kanserlerin yaklaşık %9.0'u iken, tüm dünya kanserlerin %6.5'ini oluşturmaktadır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan birçok çalışmada çeşitli laboratuvar parametreleri ile hematolojik maligniteler arasında bir bağ olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu çalışmada, hematolojik malignite tanısı alan hastaların, tanı almadan önce alınan kan örneği ile değerlendirilen lipid parametreleri (yüksek dansite lipoprotein, düşük dansite lipoprotein, trigliserit ve total kolesterol) ile başlıca hematolojik maligniteler (akut lösemiler, kronik lösemiler, lenfomalar ve multiple myelom) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada lipid parametrelerinin, hastalığın remisyona giriş ve remisyonda kalma süresine etkisinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2015 - 31.12.2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde hematolojik malignite tanısı alan 131 hasta çalışmaya alındı. Hastaların malignite tipleri, yaşı, cinsiyeti, HDL, LDL, TG, total kolesterol değerleri ve remisyona giriş ile remisyonda kalış süreleri saptandı. Hematolojik malignite tipleri, lipid değerleri ile remisyona giriş ve remisyonda kalış süreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 131 hasta dahil edildi. Hastaların %51,9'u erkek ve %48,1'i kadın idi. Ortalama yaş $66,12 \pm 13,78$ olarak saptandı. Hastaların %12,9'una akut lösemi, %25,1'ine kronik lösemi, %32'sine MM ve %29,7'sine lenfoma tanısı konuldu. Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın 53'ü (%40,5) remisyon, 78'i (%59,5) nüks kliniğinde idi.

Bu çalışmada hastalara ait HDL (mg/dl) değerlerinin remisyon ve nüks gruplarının ortalamalarına göre anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). Remisyon klinik grubunda bulunan hastaların HDL (mg/dl) değerleri nüks grubunda bulunan hastalara göre

anlamalı ölçüde daha düşüktür. Fakat hastaların LDL, TG ve total kolesterol değerleri ile remisyon ve nüks grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmada hastalara ait tanı gruplarının (akut lösemi, kronik lösemi, MM ve lenfoma) remisyon ile nüks arası geçen süre (ay) değerleri arasında anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). İlişkiye göre kronik lösemi grubuna ait remisyon ile nüks arasında geçen süre (ay) akut lösemi, MM ve lenfoma gruplarına göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Bu çalışmada kronik lösemi hastalarında tanı ile remisyon arasında geçen süre ile hastaların yaş değerleri ile arasında anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$). İlişki incelendiğinde kronik lösemi tanı grubuna ait tanı ile nüks arası geçen süre (ay) ve yaş değerleri arasında pozitif yönlü orta şiddetli bir ilişki bulunmaktadır. Hastalara ait diğer istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı ilişkiler saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda hematolojik malignite tanı grupları ile lipid seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak lipid seviyeleri ile hematolojik malignite tanılı remisyon ve nüks grubundaki hastalar arasında ilişki saptanmıştır. İlişki incelendiğinde remisyon grubundaki hastaların nüks grubundaki hastalara göre HDL düzeyleri anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda lipid parametrelerinin remisyon ve nüks süreleri üzerinde etkili olabileceği ve belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Lipid parametreleri ile hematolojik kanserler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yapılması daha net veriler elde edilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmanın sonuçları ele alındığında gelecekteki daha geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalara katkı sağlayacağını düşünebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji, Malignite, Kolesterol, Remisyon, Nüksetme

ABSTRACT

Yücel KILIÇ, Evaluation of Cholesterol Levels in Hematological Malignancies, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2023

Intraduction and Objective: Hematological malignancies result from excessive uncontrolled development of hematopoietic and lymphoid tissues. These malignancies are classified according to morphological, genetic, immunophenotypic, and clinical features. Acute or chronic leukemias, lymphomas, and plasma cell dyscrasias are the main types of hematological malignancies. While these cancers are approximately 9.0% of cancers in the USA and Europe, they constitute 6.5% of all cancers in the world. In many studies conducted in patients with hematological malignancies, it has been investigated whether there is a relationship between various laboratory parameters and hematological malignancies.

This study aims to investigate the relationship between lipid parameters evaluated with a blood sample taken before diagnosis (high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, triglyceride, and total cholesterol) and major hematological malignancies (acute leukemia, chronic leukemia, lymphomas, and multiple myeloma) in patients diagnosed with hematological malignancies. The research aims to evaluate the effect of lipid parameters on the onset and duration of disease in remission.

Material and Method: One hundred thirty-one patients diagnosed with hematological malignancy at Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center were included in the study between 01.01.2015 and 31.12.2021. The patients' malignancy types, age, gender, HDL, LDL, TG, total cholesterol values, and the duration of entering remission and staying in remission were determined. The relationship among hematological malignancies types, lipid values, the duration of entry into remission, and the duration of stay in remission was examined.

Results: 131 patients were included in the study. 51.9% of the patients were male and 48.1% were female. The mean age was 66.12 ± 13.78 years. 12.9% of the patients were diagnosed with acute leukemia, 25.1% with chronic leukemia, 32% with MM, and 29.7% with lymphoma. 53 (40.5%) of the 131 patients included in the study were in remission and 78 (59.5%) were in the relapse clinical group.

In this study, a significant correlation was found in the HDL (mg/dl) values of the patients according to the mean of the remission and relapse groups ($p < 0.05$). The HDL (mg/dl) values of the patients in the remission clinical group were significantly lower than the patients in the relapse group. However, no significant correlation was found between the LDL, TG, and total cholesterol values of the patients and the remission-relapse groups ($p > 0.05$).

In the study, a significant difference was found between the elapsed time (months) of the remission and the relapse of the patients' diagnosis groups (acute leukemia, chronic leukemia, MM, and lymphoma) ($p < 0.05$). According to the relationship, the elapsed time between remission and relapse (months) in the chronic leukemia group was significantly higher than in the acute leukemia, MM, and lymphoma groups. In this study, a significant difference was found in the elapsed time between diagnosis and remission in chronic leukemia patients and the age values of the patients ($p < 0.05$). When the relationship is examined, there is a positive and moderate relationship in the chronic leukemia diagnosis group between the elapsed time (months) of the diagnosis and the relapse and age values of the patients. No significant relationships were found in other statistical evaluations of the patients ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, no correlation was found between hematological malignancy diagnosis groups and lipid levels. However, a relationship was found between lipid levels and patients in the remission and relapse group with a diagnosis of hematological malignancy. When the relationship was examined, the HDL levels of the patients in the remission group were found to be significantly lower than those in the relapse group. In line with these data, it was concluded that lipid parameters can be effective on remission and recurrence times and can be used as a marker. It is important to carry out studies examining the relationship between lipid parameters and hematological cancers in order to obtain clearer data. Considering the results of this study, it can be thought that it will contribute to larger-scale and multicenter studies in the future.

Keywords: Hematology, Malignancy, Cholesterol, Remission, Relapse

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması	3
2.2. Akut Lösemilerin Sınıflandırılması	6
2.3. Akut Miyeloid Lösemi (AML)	8
2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	8
2.3.2. Klinik Bulgular	9
2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	10
2.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	10
2.4.2. Klinik Bulgular	10
2.5. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar	11
2.5.1. Kronik Miyelositer Lösemi (KML)	11
2.5.1.2. Klinik Bulgular	12
2.5.2. Polisitemia Vera (PV)	12
2.5.3. Esansiyel Trombositemi (ET)	13
2.5.4. Primer Myelofibrozis	13
2.6. Lenfoproliferatif Hastalıklar	14
2.6.1. Kronik Lenfositer Lösemi (KLL)	14
2.6.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	14
2.6.1.2. Klinik Bulgular	15
2.6.1.3. Klinik Evreleme	15
2.6.2. Hodgkin Lenfoma (HL)	16
2.6.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	16

2.6.2.2. Klinik Bulgular	17
2.6.2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Klinik Evreleme	17
2.6.3. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)	18
2.6.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	18
2.6.3.2. Klinik Bulgular	19
2.6.3.3. Histopatolojik Sınıflama	19
2.7. Plazma Hücre Bozuklukları	23
2.7.1. Multiple Miyelom (MM)	23
2.7.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	24
2.7.1.2. Klinik Bulgular	24
2.7.2. Plazma Hücreli Lösemi (PCL)	25
2.8. Miyelodisplastik Sendrom (MDS)	25
2.9. Kan Lipid Parametreleri ve Hematolojik Maligniteler ile İlişkisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Tasarımı, Katılımcıları, Zamanı ve Yöntemi	28
3.2. Ölçümler ve Tanımlamalar	28
3.3. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	29
3.4. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER	60
Ek 1: Etik Kurul Kararı	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler/Kısaltmalar	Açıklamalar
ACML	Atipik kronik miyeloid lösemi
ALL	Akut lenfositik lösemi
AML	Akut miyelositik lösemi
CMML	Kronik miyelomonositik lösemi
CNL	Kronik nötrofilik lösemi
CNS	Merkezi sinir sistemi
DLBCL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
EBV	Epstein-Barr virüs
EPO	Eritropoietin
ET	Esansiyel trombositemi
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C virüs
HDL	High density lipoprotein (Yüksek dansite lipoprotein)
HHV-8	Human herpes virus tip-8 (İnsan herpes virüs tip-8)
HIV	Human immunodeficiency virus (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü)
HL	Hodgkin lenfoma
Htc	Hemotokrit
HTVL-1	Human t-cell lymphotropic virus tip-1 (İnsan t hücreli lenfotropik virüs tip-1)
ISS	Uluslararası evreleme sistemi
JMML	Juvenil miyelomonositik lösemi
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KML	Kronik miyelositik lösemi
LAP	Lenfadenopati
LDL	Low density lipoprotein (Düşük dansite lipoprotein)
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue (Mukoza ile ilişkili lenfoid doku)

MDS	Miyelodisplastik sendromlar
MDS-RS	Halka sideroblastlı miyelodisplastik sendromlar
MGUS	Belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati
MM	Multiple myelom
MPH	Myeloproliferatif hastalıklar
MPN	Miyeloproliferatif neoplazmalar
NHL	Non-hodgkin lenfoma
NK	Natural killer (Doğal öldürücü hücreler)
NOS	Kronik eozinofilik lösemi
PCL	Plazma hücreli lösemi
PMF	Birincil miyelofibroz
PTLD	Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar
PV	Polisitemi vera
TAM	Geçici anormal miyelopoez
TG	Trigliserid
WHO	Dünya sağlık örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Miyeloid Neoplazmalar ve Akut Lösemi Sınıflandırması	4
2	Akut Lösemi 2016 WHO Sınıflaması	7
3	Akut Miyeloid Lösemide Sitogenetik Risk Grupları	9
4	Polisitemia Vera 2016 WHO Tanı Kriterleri	13
5	Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi	15
6	Binet Evreleme Sistemi	16
7	Ann Arbor Evreleme Sistemi (Costwold Uyarlaması)	18
8	Matür Lenfoid Neoplaziler 2016 WHO Sınıflaması	20
9	Multiple Miyelom Tanı Kriterleri	24
10	Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	25
11	Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Ait Bulgular	31
12	Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Tanılara Göre Karşılaştırılması	33
13	Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Gruplarına Göre Karşılaştırılması	34
14	Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre ile İlişkisi	35
15	Akut Lösemi Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi	37
16	Kronik Lösemi Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi	39
17	MM Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi	41
18	Lenfoma Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematoloji, sağlıklı veya patolojik durumlarda kan hücrelerini, bu hücreleri oluşturan organları ve bu organların hastalıklarını inceleyen bilim dalıdır. Hematoloji, birçok alanda olduğu gibi multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç duyulan bir alandır (1).

Hematoloji bilim dalı, hastalıkları benign ve malign olmak üzere iki ana grupta inceler. Benign hastalıklara; orak hücreli anemi, talasemi (akdeniz anemisi), kanama ve pıhtılaşma bozuklukları gibi hastalıklar örnek olarak gösterilebilir (2).

Hematolojik maligniteler, hematopoetik ve lenfoid dokuların kontrolsüz bir şekilde çoğalmasından kaynaklanır. Miyeloid maligniteler kemik iliğindeki eritrosit, monosit, megakaryosit ve granülosit öncü hücrelerinden, lenfoid maligniteler ise B ve T lenfositlere, plazma hücrelerine dönüşen öncü lenfositlerden meydana gelir (3). Bu maligniteler; morfolojik, genetik, immüfenotipik ve klinik özelliklere göre sınıflandırılır ve beş ana başlıkta incelenebilir (4). Birinci grup olan akut lösemiler grubunda akut miyeloid ve lenfoid lösemiler bulunurken kronik miyeloproliferatif bozukluklar grubunda kronik miyelositer lösemi, esansiyel trombositoz, polisitemia vera ve primer miyelofibrozis yer almaktadır (4). Üçüncü grup olan kronik lenfoproliferatif bozukluklar grubunda kronik lenfositler lösemi, hodgkin ve non-hodgkin lenfoma bulunmaktadır. Plazma hücre bozuklukları grubunda ise multiple myelom ve plazma hücreli lösemi bulunur. Beşinci ve son grup miyelodisplastik sendromdur (5, 6). Bu kanserler, ABD ve Avrupa'daki kanserlerin yaklaşık %9.0'u iken, tüm dünya kanserlerinin %6.5'ini oluşturmaktadır (7).

Hematolojik maligniteye sahip hastalar; kilo kaybı, gece terlemesi, ateş, kaşıntı, halsizlik, yorgunluk, kemik ağrıları, karın ağrısı, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, depresyon, lenfadenopati (LAP) ve splenomegali gibi semptom ve bulgular gösterebilir (8).

Hematolojik malignite alanında yapılan çalışmalarda, çeşitli laboratuvar parametreleri ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Literatürlerdeki çalışmalarda özellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşük seviyede olması, hematolojik malignitelerin gelişmesi açısından risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ise lipid parametreleri (yüksek dansite lipoprotein, düşük dansite lipoprotein, trigliserit ve total kolesterol) ile hematolojik maligniteler

arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak lipid parametrelerinin, hastalığın relaps ve remisyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürlerin sayıları yeterli değildir.

Bu çalışmada, hematolojik malignite tanısı alan hastaların, tanı almadan önce alınan kan örneği ile değerlendirilen lipid parametreleri (HDL, LDL, TG, total kolesterol) ile başlıca hematolojik maligniteler (akut lösemiler, kronik lösemiler, lenfomalar ve multiple myelom) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada lipid parametrelerinin, hastalığın remisyona giriş ve remisyonunda kalma süresine etkisinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması

Hematopoetik malignitelerin sınıflandırılması, uygun tedavi kararlarının alınması ve hastalık seyrinin doğru yorumlanması için gereklidir. Başlıca hematolojik maligniteler; lenfomalar, lösemiler, mast hücreli/miyeloproliferatif kanserler, histiositik tümörler, plazma ve dendritik hücreli neoplazmalardır. Geçmiş zamanlardaki sınıflandırmalar morfoloji ile sitolojiyi esas alıyordu. Ancak 1990 yılından itibaren immünofenotipik, sitolojik, moleküler ve genetik keşifler sayesinde daha güncel ve çağdaş sınıflandırmalar oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmalar; Gall ve Mallory, Rappaport, Kiel, Lukes-Collins, Revize edilmiş Avrupa-Amerika, Fransız-Amerikan-İngiliz sistemi ve en son 2016 yılında yenilenen ve de patologlar, radyologlar, onkologlar ile hematologlar arasında uluslararası bir fikir birliği oluşmasına yardımcı olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO-2016) sınıflandırmasıdır (9, 10) (Tablo 1).

Hematolojik maligniteler, üç temel özelliğine göre sınıflandırılır. Bunlar:

- Hastalığın başlangıç süresi (akut veya kronik),
- Hastalığın geliştiği hücre tipi (lenfoid veya miyeloid),
- Tutulum yerine (kan-kemik iliği veya doku tutulumu) göre hematolojik maligniteler sınıflandırılır (6).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Miyeloid Neoplazmalar ve Akut Lösemi Sınıflandırması (11).

Miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN)
Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL1 +
Kronik nötrofilik lösemi (CNL)
Polisitemi vera (PV)
Birincil miyelofibroz (PMF)
▪ PMF, prefibrotik/erken evre
▪ PMF, açık fibrotik evre
Esansiyel trombositemi (ET)
Kronik eozinofilik lösemi, başka türlü tanımlanmamış (NOS)
MPN, sınıflandırılmayan
Mastositoz
Eozinofili ve PDGFRA , PDGFRB veya FGFR1'in yeniden düzenlenmesi veya PCMI -JAK2 ile birlikte miyeloid/Lenfoid neoplazmalar
PDGFRA yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/Lenfoid neoplazmalar
PDGFRB yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/Lenfoid neoplazmalar
FGFR1 yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmalar
Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif neoplazmalar (MDS/MPN)
Kronik miyelomonositik lösemi (CMML)
Atipik kronik miyeloid lösemi (ACML), BCR-ABL1 -
Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML)
Halka sideroblastlı ve trombositozlu MDS/MPN (MDS/MPN-RS-T)
MDS/MPN, sınıflandırılmaz
Miyelodisplastik sendromlar (MDS)
Tek soy displazili MDS
Halka sideroblastlı MDS (MDS-RS)
▪ MDS-RS ve tek soy displazisi
▪ MDS-RS ve multilineage displazi
Multilineage displazili MDS
Aşırı patlamalı MDS
İzole del(5q) ile MDS
MDS, sınıflandırılmaz
Germ hattı yatkınlığı olan miyeloid neoplazmalar
Akut miyeloid lösemi (AML) ve ilgili neoplazmalar
Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML
▪ t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
▪ inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) ile AML; CBFB-MYH11
▪ PML-RARA ile APL
▪ t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
▪ t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
▪ inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2) ile AML; GATA2 , MECOM

▪ t(1;22)(p13.3;q13.3) ile AML (megakaryoblastik); RBM15-MKL1
▪ Mutasyona uğramış NPM1 ile AML
▪ CEBPA'nın bialelik mutasyonları olan AML
Miyelodisplazi ile ilgili değişikliklerle birlikte AML
Tedaviye bağlı miyeloid neoplazmalar
AML, NOS
▪ Minimum farklılaşma ile AML
▪ Olgunlaşma olmadan AML
▪ Olgunlaşma ile AML
▪ Akut miyelomonositik lösemi
▪ Akut monoblastik/monositik lösemi
▪ Saf eritroid lösemi
▪ Akut megakaryoblastik lösemi
▪ Akut bazofilik lösemi
▪ Miyelofibrozu akut panmiyeloz
Miyeloid sarkom
Down sendromuna bağlı miyeloid proliferasyonlar
▪ Geçici anormal miyelopoez (TAM)
▪ Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi
Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm
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) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; BCR-ABL1
t(v;11q23.3) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; KMT2A yeniden düzenlendi
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
t(1;19)(q23;p13.3) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; TCF3-PBX1
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL1 benzeri
iAMP21* ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
Geçici varlık: Erken T hücre öncüsü lenfoblastik lösemi
Geçici varlık: Doğal öldürücü (NK) hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

2.2. Akut Lösemilerin Sınıflandırılması

Akut lösemiler, kemik iliğinde blast hücrelerin malign transformasyonu sonucu oluşan bir hastalıktır. Kanser hücreleri, transformasyon ve olgunlaşma bozukluğu sonucu kemik iliğinde aşırı ve kontrolsüz proliferasyona sebep olmaktadır. Bu durumda kemik iliğinde normal hücrelerin yapılmasına engel olmaktadır. Ayrıca periferik kan ve dokuları işgal etmektedir (12).

Akut lösemilerin tanı ve tedavisinde genetik olayların giderek önem kazanması sonucu 2016 yılında WHO tarafından yeni bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya, morfolojiye ilave olarak genetik sapmalar ve immünoloji dahil edilmiştir. Tablo 2’de gösterilen sınıflandırmada, akut miyeloblastik lösemilerde genetik, akut lenfoblastik lösemilerde ise hem immünolojik hem de genetik bulgular esas alınmıştır (13).

Tablo 2: Akut Lösemi 2016 WHO Sınıflaması (14).

Akut Miyeloid Lösemi 1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML - t(8;21) (q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML - Kemik iliğinde anormal eozinofil ve inv(16) (p13q22) veya t(16;16) (p13;q22), (CBF/MYH11) ile birlikte olan AML - t(15;17) (q22;q12), (PML/RARα) ve varyantları ile birlikte olan akut promyelositer lösemi - 11q23 (MLL) anormallikleri ile birlikte seyreden AML 2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML - MDS veya MDS/MPH'ı takiben - Önceden MDS veya MDS/MPH olmayan ancak iki veya fazla miyeloid seriye ait hücrelerin en az % 50'sinde displazi gösteren AML 3. Tedaviye ikincil AML ve MDS - Alkilleyici ajan/radyasyon ile ilişkili - Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili - Diğerleri 4. Yukarıda tanımlanan gruplara girmeyen AML - Minimal farklılaşma gösteren AML - Olgunlaşma göstermeyen AML - Olgunlaşma gösteren AML - Akut miyelomonositer lösemi - Akut monoblastik/akut monositer lösemi - RARα rearrajmanı göstermeyen akut promyelositer lösemi - Akut eritroid lösemi (eritroid/mieloid ve saf eritrolösemi) - Akut megakaryoblastik lösemi - Akut bazofilik lösemi - Myelofibrozis ile seyreden akut panmyelozis - Myeloid sarkom
Akut Lenfoblastik Lösemi - Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma - Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma - Burkitt lenfoma/lösemi
Serisi Belirsiz Akut Lösemi - Bifenotipik akut lösemi - Farkılaşmamış akut lösemi

2.3. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

AML, miyeloid kök hücrelerinin (kırmızı kan hücreleri, platelet, monosit, eizonofil, nötrofil ve bazofil) malignitesidir. Diğer bir tanımla kan hücrelerindeki kalıtsal değişimler sonucu ortaya çıkan neoplastik kök hücrelerin aşırı çoğalması ile karakterize kemik iliği hastalığıdır. AML, çoğu kanser gibi neoplastik transformasyona ve klonal proliferasyona neden olan genetiksel değişimlerden meydana gelmektedir (15). AML’li hastalarda remisyondan sonra kısa sürede nüks gelişmesi, hastaların tedavi edilmesini oldukça zorlaştırmaktadır. Hastalar tedavi edilemez ise kanser hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu sonucu, kemik iliğinde yetmezlik oluşabilmektedir. Bu yetmezlik sonucunda gelişen enfeksiyona veya kanamaya bağlı ölümler görülebilmektedir. Tedavi edildiğinde ise hastaların durumu iyileşmeye kadar giden geniş bir yelpazede sonuçlanabilmektedir (16).

2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Yetişkinlerde lösemiler arasında en çok tanı alan AML’dir. Kırk yaşından sonra gelişme olasılığı hızlı yükseliş gösteren lösemi tipidir. AML, ABD’de her yıl yeni kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %1,2’sini oluşturmaktadır. Bu oran 20.000’den fazla vaka anlamına gelmektedir. 10.000’den fazla insan ise bu nedenle ölmektedir. Batı ülkelerinde 18 yaş üstü görülen tüm lösemilerin %25’ini AML oluşturur. Vakaların erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2’dir (17).

AML’nin meydana gelmesi, bazı risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörleri AML vakalarının küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu faktörler; genetik bozukluklar olması, kimyasal ve çevresel etmenlerin bulunması, daha önce kemoterapi alma öyküsü olması ve radyasyona maruz kalması olarak dört ana başlık altında toplanır. Genetik bozukluklara; down ve klinefelter sendromu, ataksi-telenjektazi, nörofibromatozis ve fanconi anemisi örnek olarak verilebilir. Kimyasal etmenlere; benzen, sigara ve tarım ilaçları gibi örnekler verilebilir. Kemoterapik ajanlara; antrasiklinler, taksanlar, topoizomeraz-2 inhibitörleri ve alkilleyici ajanlar örnek olarak verilebilir (18).

2.3.2. Klinik Bulgular

AML hastalarında klinik bulgular fazla çeşitlilik gösterebilir. Bunun nedeni, lösemik hücrelerin kemik iliğini invaze etmesi sonucu periferik kanda normal hücre seviyelerinde düşüşe sebep olmasıdır. Başlıca görülen semptomlar; ateş, yorgunluk, halsizlik, kolay morarma, nefes darlığı, kanama, çarpıntı ve enfeksiyondur. Genellikle ateş ve enfeksiyon nötropeniye, kolay morarma ve kanamalar trombositopeniye bağlı gelişirken; halsizlik, çabuk yorulma ve çarpıntı ise anemi sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca lökositozu fazla olan hastalarda lökostataz sonucu takipne, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve bilişsel değişiklikler görülebilir. Lökostataz ve tümör lizisin acil tedavi edilmesi gerekmektedir. Tümör lizis gelişmesi halinde; hiperkalemi, hiperürisemi, azotemi, asidoz, hipokalsemi ve hiperfosfatemi görülebilir. Ayrıca fizik muayenede diş eti hipertrofisi, LAP, hepatomegali, splenomegali gibi visseromegali görülebilmektedir. Ancak bu bulgular genellikle hafif veya asemptomatiktir (19, 20).

AML sitogenetik olarak üç risk grubuna ayrılır. AML'nin sitogenetik risk grupları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Akut Miyeloid Lösemide Sitogenetik Risk Grupları (21).

Karyotip	Sıklık (%)	Tam remisyon (%)	5 yıllık hastalıksız yaşam (%)
<u>İyi</u>			
t(8;21)	5-10	90	70
inv(16)	5-10	90	60-70
t(15;17)	5-10	80-90	60-70
<u>Intermediate</u>			
Diploid, -Y	40-50	70-80	30-40
<u>Kötü</u>			
-5/-7	20-30	50	5-10
+8	10	60	10
11q23, 20q-, diğer	10-20	60	10-20

2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

ALL çocukluk döneminde çok sık tanı alan, yetişkinlerde ise akut lösemilerin yaklaşık %20-25'ni oluşturan lösemi tipidir. ALL, hücre döngüsü ve gelişiminden sorumlu olan genlerdeki mutasyonlar ve translokasyonların etkisi ile B ve T lenfoid öncül hücrelerin malign transformasyonu sonucu gelişir. B-ALL ve T-ALL olmak üzere iki tipi vardır. B-ALL vakaların %75'ni oluşturur (22).

2.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

ALL, çocukluk dönemi tümörlerin %20-25'ni, lösemilerin ise %75'ni oluşturmaktadır. Yetişkinlerde ise tüm lösemilerin ortalama %20-25'ni oluşturmaktadır. 2019 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada ALL'nin, tüm kanserlerin yaklaşık % 0,3'ünü oluşturduğu belirtilmiştir. ALL'de genellikle beş yaş altı ve elli yaş üstü kişilerde bimodal insidans görülür (23).

ALL etiyojisinde; çevresel faktörlere (endüstriyel çevrede yaşamak ve manyetik alanlara maruziyet vb.), sosyoekonomik duruma, bazı enfeksiyöz ajanlara ve genetik faktörlere dair çeşitli araştırmalar yapılsa da kesin sonuçlar elde edilememiştir. Ancak genetiğin etiopatogeneizde rol oynayabileceğine dair bulgular mevcuttur. Örneğin trizomi 21 genine sahip (down sendromu) bir kişide ALL gelişme olasılığının, sağlıklı popülasyona göre 20-30 kat daha artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca monozygotik kardeşlerden biri ALL hastası ise, diğerinde bir yıl içinde ALL gelişme riski yaklaşık %20-25 oranında artar iken bu durum dizigotik ikizlerde diğer kardeşte 4 kat daha artmış olduğu bildirilmiştir (24).

2.4.2. Klinik Bulgular

ALL'nin klinik bulguları non-spesifiktir. Kemik iliğinde, periferik kanda ve ekstramedüller dokularda malign hücrelerin invazyonu sonucu gelişmektedir. Periferik kanda hücrelerin düşmesine bağlı B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri), enfeksiyon, kolay morarma/kanama, nefes darlığı, takipne, taşikardi ve

yorgunluk gibi bulgular ile kendini gösterir. Kemik ve eklem ağrısı çocuklarda ilk başvuru sebebi olabilir (23, 25).

ALL’li hastaların fizik muayenesinde peteşi, solukluk ve ekimoz saptanabilir. Hastaların %20’sinde LAP ve splenomegali görülebilir. Bu bulgular sıklıkla asemptomatiktir. T hücreli ALL hastalarında büyük mediastinal kitlelere bağlı olarak stridor veya vena kava süperior sendromu ortaya çıkabilir (25).

2.5. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kronik miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN), kemik iliğindeki miyeloid kök hücrelerinin bir veya daha fazlasının klonal çoğalması ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. Genellikle hücrelerde farklılaşma ve olgunlaşma eşlik etmektedir (26). Kronik miyeloid lösemi (KML), primer miyelofibrozis (PM), esansiyel trombositoz (ET) ve polisitemia vera (PV) sıklıkla görülen kanserlerdir (27).

2.5.1. Kronik Miyelositer Lösemi (KML)

Miyeloid kök hücrelerin aşırı ve anormal çoğalması sonucu oluşan hematolojik malignite türüdür. Kromozom 22’de BCR geni ile kromozom 9’daki ABL geninin translokasyonu sonucu BCR/ABL füzyon geni (philedelphia kromozomu) meydana gelir (28). Ortaya çıkan BCR/ABL1 kimerik proteini, aktif bir tirozin kinaz olup malign dönüşüme yol açan çoklu sinyal yollarını aktive etmektedir. KML tanılı hastaların yaklaşık %95’inde philedelphia kromozomu saptanmaktadır. Philedelphia pozitifliği hücrelerin anormal şekilde artmasına ve lökostaza neden olmaktadır (29).

KML’nin 3 fazı vardır. Birinci faz, kemik iliğinde olgunlaşmış ve artmış beyaz kan hücreleri ile karakterize olan kronik fazdır. Kronik fazda fazla komplikasyon görülmez ancak hastaların çoğu bu dönemde tanı alır. İkinci faz, birinci faz tedavi edilemez veya tedaviye yanıt alınamaz ise hızlanmış yani akselere fazdır. Bu faz yaklaşık 3 yıl sürer. Üçüncü faz ise, blastik fazdır. Kronik fazın başarılı bir şekilde tedavi edilmesine rağmen ilk iki yıl içinde yaklaşık %10 ‘unun ikinci faza ilerlediği görülebilmektedir (30).

KML insidansı yaklaşık 1.5/100.000 vakadır. Yetişkinlerde tüm lösemi vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 3/2 oranında daha fazla görülmektedir. Görülme yaşı ortalama 45-55 olup hastaların %30 kadarı 60 yaş üstüdür (30, 31).

KML için kesin bir etiyoloji saptanamamıştır. Etiyolojide yüksek ihtimal ile nedenin iyonize radyasyon olduğu belirtilmektedir. Kimyasal maddelerin, enfeksiyöz ajanların ve genetik geçişin rolü tespit edilememiştir (32).

2.5.1.2. Klinik Bulgular

Klinik bulgular hastalık fazına göre değişkenlik gösterebilir. Hastaların ortalama %80'i kronik fazda tanı almaktadır ve bunların da yaklaşık %40-50'si asemptomatiktir. Geri kalan hastaların %10'u akseler diğer %10'u ise blastik fazda iken tanı almaktadır. Kronik faz, miyeloid hiperplazi ve splenomegali ile karakterizedir. Hastalar tedavi alamadığında/almadığında veya tedaviye yanıt vermediği zaman genellikle akselere ve ardından akut lösemi karakterini taşıyan blastik faza geçerler. Blastik faz agresif ilerler ve birkaç ay sonra hastalar genellikle ölür. KML'de görülebilen semptomlar; anemiye bağlı (halsizlik, yorgunluk, eforla azalma, çarpıntı), splenomegaliye bağlı (karında şişlik ve bazen ağrı), metabolizmanın hızlanmasına bağlı (ateş, kilo kaybı), trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı (hemoraji, ekimoz, tromboemboli, retinopati), hiperlökositoz ve hiperviskositeye bağlı (kulak çınlaması, görme bozukluğu, dispne) olarak değişmektedir. Fizik muayenede ise %70-90 splenomegali, %10-20 hepatomegali saptanabilir. Blastik fazda B semptomları (kilo kaybı, gece terlemesi) ve kemik ağrısı olabilir. Ayrıca ileri evrelerde veya lenfoblastik dönüşümde LAP saptanabilir (33, 34).

2.5.2. Polisitemia Vera (PV)

Eritrositlerin aşırı ve kontrolsüz çoğalması sonucu gelişen bir hastalıktır. Özellikle eritrositlerde yükseklik ile karakterize olsa bile her üç hücre serisinde artış mevcuttur. Genellikle komplikasyonlar polisitemiye bağlı gelişir. İleri yaş hastalığıdır

ve genellikle 60 yaş civarında görülür. Hastalarda janus kinaz-2 (JAK-2) mutasyonu sıklıkla saptanır (35, 36). Hastalığın tanı kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Polisitemia Vera 2016 WHO Tanı Kriterleri (37)

Majör Ölçütler	1. Erkeklerde hemoglobin (Hb) > 16,5 g/dL, kadınlarda >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 megakaryositlerde megakaryositik proliferasyonu içeren; her üç seride yaşa göre hiperselülerite olması
	3. JAK2 V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyon 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.	

2.5.3. Esansiyel Trombositemi (ET)

Bilinen diğer ismi primer trombositozdur. Kadın cinsiyette daha sık görülür. Trombosit sayısı $\geq 450.000/\text{mm}^3$ olması ile birlikte kemik iliğinde olgun megakaryositlerin sayılarında artma ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların 15 yıllık yaşam şansı %80 civarındadır. Morbiditenin ve mortalitenin en sık nedenleri tromboz veya kanama riskidir (38). Hastaların bir kısmında JAK-2 mutasyonu saptanır. JAK-2 negatif hastalarda MPL veya CALR mutasyonu araştırılmalıdır (39).

2.5.4. Primer Myelofibrozis

İdyopatik miyelofibrozis veya agnojenik miyelofibrozis bilinen diğer isimleridir. Kemik iliğinde ileri derece fibrozis, periferik kanda lökoeritroblastlar ve gözyaşı hücreleri, ekstramedüller hematopoez ile karakterize bir neoplazmadır. Hepatosplenomegali görülebilir. JAK-2, MPL veya CARL mutasyonları eşlik eder.

Genellikle kemik iliğinde ilerleyici bir yetmezliğe sebep olur. İlk 10 yılda ortalama %20 hastada lösemiye ilerleme görülebilir (40).

2.6. Lenfoproliferatif Hastalıklar

Lenfoproliferatif hastalıklar; monoklonal lenfositoz ile LAP'a neden olan ve kemik iliğini infiltre eden olgun lenfositlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar hücre tipine göre B ve T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar şeklinde incelenir. Ayrıca bağışıklığı düşük kişilerde daha sık görülür (41).

2.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

KLL, batı ülkelerinde yetişkinlerde en sık görülen lösemidir. Olgun görünümlü ufak B veya T lenfositlerin klonal çoğalması sonucu meydana gelen kemik iliği malignitesidir. KLL vakalarının yaklaşık %95'i B hücre kökenlidir (42).

2.6.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

ABD'de 4.1/100.000 kişi oranı ile KLL, batıda erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir. KLL'li hastaların ortalama tanı yaşı 70'dir. İleri yaş hastalığı olarak da bilinir. Erkek/kadın görülme oranı 1.7/1 şeklindedir. İnsidansı yaşla birlikte artmaktadır (43).

KLL'nin etiyolojisi hakkında yapılan çalışmalarda kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Radyasyon, virüsler, kimyasal ajanlar gibi çeşitli çevresel faktörlerin varlığı, genetik geçişin bulunması ve Asya kıtasında yaşayan kişilerde daha sık görülmesi gibi etiyoloji üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış ancak neden-sonuç ilişkisi saptanamamıştır (44).

2.6.1.2. Klinik Bulgular

Genellikle teşhis anında hastaların birçoğu semptom göstermemektedir. Çoğu hastaya farklı sebeplerle bakılan tam kan sayımı sonucunda erken evrede teşhis konulur. Hastaların başlıca şikayetleri; yorgunluk, halsizlik ve B semptomlarıdır. Hastaların fizik muayenesinde çoğunlukla ağrısız, genellikle 1 cm'den büyük, mobil, elastik kıvamda LAP'a rastlanır. LAP'ın bulunduğu bölgeler sıklık sırasına göre servikal, supraklavikuler, aksiller ve inguinal bölge şeklinde sıralanabilir. Sıklıkla splenomegali nadir olarak da hepatomegali saptanabilir. Hastalığın ileri evrelerinde anemi ve trombositopeni eşlik edebilir ve bunlara bağlı semptomlar görülebilir (45, 46).

2.6.1.3. Klinik Evreleme

KLL'nin klinik olarak evrelemesinde, Binet veya Rai/Modifiye Rai evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 5,6). Bu evreleme sistemleri, tanı anında prognozu belirleme ve tedaviye başlama kararı açısından kullanılır. Her iki evreleme sistemi; lenfositoz, anemi, trombositopeni, lenfadenomegali ve splenomegali varlığına bakılarak geliştirilmiştir (47, 48).

Tablo 5: Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi (48).

Rai		Modifiye Rai*	
Evre 0	Tek başına lenfositoz (perifer kanda > 5000/mm ³ , kemik iliğinde > % 40)	Düşük risk	Evre 0
Evre I	Evre 0 + lenfadenomegali	Orta risk	I ve II. evreler
Evre II	Evre 0 veya Evre I + splenomegali ve/veya hepatomegali		
Evre III	Evre 0 veya I veya II + anemi (E<11 gr/dl, K<10 gr/dl)	Yüksek risk	III ve IV. evreler
Evre IV	Evre 0 veya I veya II veya III + trombositopeni		

* Güncel olarak modifiye Rai sistemi kullanılmaktadır.

Tablo 6: Binet Evreleme Sistemi (48).

Evre	Bulgular
A	-Çevre kanı ($>5000/\text{mm}^3$) ve kemik iliğinde ($>\%40$) lenfositoz -Lenfoid tutulum 3 bölgeden az -Anemi veya trombositopeni yok
B	-Çevre kanı ($>5000/\text{mm}^3$) ve kemik iliğinde ($>\%40$) lenfositoz -Lenfoid tutulum 3 bölgeden fazla -Anemi veya trombositopeni yok
C	-Çevre kanı ($>5000/\text{mm}^3$) ve kemik iliğinde ($>\%40$) lenfositoz -Anemi ($E<11 \text{ gr/dl}$, $K<10 \text{ gr/dl}$) veya trombositopeni ($100000/\text{mm}^3$) var -Lenfadenomegali veya splenomegali veya hepatosplenomegali olabilir veya olmayabilir

2.6.2. Hodgkin Lenfoma (HL)

HL, ilk adı hodgkin hastalığı olan ve 1832 yıllarında Thomas Hodgkin'in LAP ve splenomegaliye sahip hastalarda yaptığı otopsiler sonucu tanımladığı bir hastalıktır. 1990 yıllarında ise germinal veya postgerminal merkez B hücrelerinden kaynaklanan malignite olduğu anlaşıncaya adı HL olarak değiştirilmiştir. HL, B lenfositlerin klonal transformasyonundan kaynaklanan ve lenfosit, eozinofil, nötrofil, histiyosit ve plazma hücrelerini de içeren reaktif bir inflamatuvar hastalıktır. Çift çekirdekli veya büyük mononükleer hücreler olan Reed-Sternberg hücreleri HL için patognomoniktir (49, 50).

2.6.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Tüm malignitelerin %1-2'si ve lenfomaların da %20-25'i HL'dir. Dünyada yıllık olarak 80.000 vaka insidansı olan bir hastalıktır (51, 52). HL'nin, ortalama 20'li ve 55'li yaşlarda olmak üzere bimodal insidansa sahiptir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (53).

HL etiyolojisi için net veriler yoktur. Ancak Epstein-Barr virüs (EBV) ve Human immunodeficiency virüs (HIV)'in neden olduğuna dair veriler gösterilmiştir

(54). Bunun yanında HL'nin yüksek sosyo-ekonomiye sahip ve eğitimli kişilerde daha fazla görüldüğünü destekleyen bulgular mevcuttur (55).

2.6.2.2. Klinik Bulgular

HL'li hastalar genellikle servikal ve supraklaviküler LAP ile başvururlar. Bazen anterior mediastinal, aksiller ve daha nadir olarak inguinal LAP ile de başvurabilirler. Genellikle büyümüş lenf bezleri lastik kıvamında, hareketli ve ağrısızdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde son altı ayında %10 ve daha fazla kilo kaybı, 38 °C'den yüksek ateş ve gece terlemesi mevcuttur. Ayrıca kronik kaşıntı bazı hastalarda ilk ve tek belirti olabilir. Yaklaşık %5-10 oranında ektranodal (dalak, akciğerler, karaciğer ve kemik iliği) dokuları tutulabilir (56, 57).

2.6.2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Klinik Evreleme

2016 WHO sınıflamasına göre HL; nodüler lenfosit baskın HL ve daha yaygın görülen klasik HL olarak 2 sınıfta incelenmektedir. HL'nin tanısı eksizyonel biyopsi ile konulmaktadır. Çok çekirdekli dev Reed-Sternberg hücreleri klasik tip HL için patogonamiktir. Nodüler lenfosit baskın HL'de ise Reed-Sternberg hücreleri yoktur. Fakat katlanmış, lobüle çekirdekli, daha iri lenfositik ve histiyositik hücreler bulunmaktadır (58, 59).

2017'de revize edilmiş WHO'ya göre klasik HL:

- a) Nodüler skleroz
- b) Lenfositten zengin
- c) Karışık selülarite
- d) Lenfositten fakir olarak ayrılır.

Bu alt tipler hücre morfolojisi ve tümör hücre yoğunluğu ile birbirinden ayrılmaktadır (60).

Hastalığın tanısı konulduktan sonra anatomik yaygınlık derecesinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla günümüzde yaygın olarak Tablo 7'de gösterilen Ann Arbor sınıflaması Costwold Uyarlaması kullanılmaktadır (61).

Tablo 7: Ann Arbor Evreleme Sistemi (Costwold Uyarlaması) (62).

Evre I	Tek lenf nodu alanı(I) veya bir ekstralenfatik alan (IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (II) veya diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımı birlikte bir veya daha fazla lenf düğümü bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa IIIE, dalak tutulumu varsa IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumla 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	

2.6.3. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)

NHL; histopatolojik, biyolojik ve klinik özellikleri ile heterojen bir hastalık grubudur. NHL'de heterojenitenin sebebi, gelişiminin farklı aşamalarında olan B ve T lenfositlerden ve köken aldıkları hücrenin özelliklerini yansıtmamasından dolayıdır (63).

NHL'nin, HL'ye göre öngörülebilirliği daha az olmakla beraber ektranodal tutulum eğilimi ise daha fazladır. NHL vakaları, ortalama %25 oranında ektranodal tutulum ile ortaya çıkabilir. Sık karşılaşılan NHL alt tipleri ise; diffüz büyük B hücreli lenfoma (ortalama %30) ve foliküler lenfomadır (ortalama %20) (64).

2.6.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

NHL, dünyada en sık görülen hematolojik malignitedir. Ölüm nedenlerinin yaklaşık %3'üdür ve dünyada en sık yedinci sırada görülen kanserdir. ABD'de kansere bağlı ölümlerde altıncı sırada yer almaktadır. Erkeklerde, 65 yaş üstünde ve otoimmün hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir (65).

NHL etiyolojisi, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak 2 grupta incelenebilir. Değiştirilemez risk faktörleri olarak; 65 yaş üstü olması, erkek olması, beyaz

ırk olması, ailede hematolojik malignite öyküsü olması ve otoimmün hastalıklara sahip olması sayılabilir. Değiştirilebilir risk faktörleri ise; radyasyon, kimyasallara maruziyet, sigara ve alkol, obezite, meme implantaları, vitamin D eksikliği ile birlikte EBV, HIV, Human T-cell lymphotropic virüs tip-1 (HTVL-1), Human herpes virüs tip-8 (HHV-8), Hepatit C virüs (HCV) ve Helicobacter pilori (HP) yer almaktadır (65, 66).

2.6.3.2. Klinik Bulgular

Hastalar en sık periferik ağrısız LAP ile başvururlar. B semptomları olarak bilinen gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı ile başvuran kişiler genellikle ilerlemiş hastalığa sahiptirler (67). Diğer semptomlar NHL'nin tiplerine göre değişebilmektedir. Örneğin, burkitt lenfomalı hastalar hızlı ilerleyen tümör kitlesine sahiptir. Mantle hücreli lenfoma hastalarında ise dalak, waldeyer halkası, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve meme gibi ektranodal bölgeler tutulabilir ve bunlara bağlı semptomlar görülebilir. Bir başka örnek olarak merkezi sinir sistemi lenfoma hastaları; baş ağrısı, fokal nörolojik bozukluklar, nöbetler veya lenfomatöz menenjit ile kendini gösterebilir (68).

Hastalarda tutulan tüm lenfoid bölgeler (waldeyer halkası, servikal, supraklaviküler, aksiller, inguinal, femoral) dikkatlice incelenmelidir. Karaciğer ve dalak muayenesi önemlidir (69).

Primer olarak mediastinal büyük B hücreli lenfoma gelişebilir veya sekonder yayılım sonucu mediastinal tutulumu olabilir. Bu hastalarda inatçı öksürük, göğüste rahatsızlık hissi olabilmektedir. Ancak bazı hastalar da klinik semptomlar görülmeyebilir. NHL'nin çoğu alt tipinde retroperitoneal, mezenterik veya pelvik lenf düğümlerinin tutulumu sıktır. Batında lenfatik obstrüksiyon sonucu şilöz assit gelişebilmektedir (69, 70).

2.6.3.3. Histopatolojik Sınıflama

Lenfomalar hücre kökeni ve farklılaşma derecesi temelinde sınıflandırılmaktadır. Günümüzde ise NHL'de 2016 yılında revize edilen WHO'nun sınıflandırması kullanılmaktadır (71) (Tablo 8).

Tablo 8: Matür Lenfoid Neoplaziler 2016 WHO Sınıflaması (72).

Pediyatrik tip foliküler lenfoma
IRF4 yeniden düzenlenmesi olan büyük B hücreli lenfoma
Primer kutanöz folikül merkezi lenfoma
Manto hücreli lenfoma
Yerinde manto hücreli neoplazi
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), NOS
Germinal merkez B hücre tipi
Aktif B hücre tipi
T hücre/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma
Merkezi sinir sisteminin (CNS) birincil DLBCL'si
Birincil kutanöz DLBCL, bacak tipi
EBV+ DLBCL, NOS
EBV+ mukokutanöz ülser
Kronik inflamasyon ile ilişkili DLBCL
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+ DLBCL, NOS
Burkitt lenfoma
11q aberasyonlu Burkitt benzeri lenfoma
MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlemeleri olan yüksek dereceli B hücreli lenfoma
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS
DLBCL ve klasik Hodgkin lenfoma arasında orta özelliklere sahip, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma
Olgun T ve NK neoplazmaları
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif bozukluğu
Agresif NK hücreli lösemi
Çocukluk çağıının sistemik EBV+ T hücreli lenfoması

Hydroa aşı benzeri lenfoproliferatif bozukluk
Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma
Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma
GI kanalının sessiz T hücresi lenfoproliferatif bozukluğu
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Deri altı pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Mikoz fungoides
Sezary sendromu
Birincil kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar
Lenfomatoid papüloz
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Primer kutanöz $\gamma\delta$ 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-
Meme implantı ile ilişkili 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 selülarite klasik Hodgkin lenfoma
Lenfosit tüketen klasik Hodgkin lenfoma
Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar (PTLD'ler)
Plazmasitik hiperplazi PTLD
Enfeksiyöz mononükleoz PTLD

Olgun B hücreli neoplazmlar
Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
Monoklonal B hücreli lenfositoz
B hücreli prolenfositik lösemi
Splenik marjinal bölge lenfoması
Kıllı hücreli lösemi
Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmayan
Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma
Tüylü hücreli lösemi varyantı
Lenfoplazmasitik lenfoma
Waldenström makroglobulinemisi
Belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati (MGUS), IgM
μ Ağır zincir hastalığı
γ Ağır zincir hastalığı
α Ağır zincir hastalığı
Belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati (MGUS), IgG/A
Plazma hücreli miyelom
Kemiğin soliter plazmasitomu
Ekstraosseöz plazmasitom
Monoklonal immünoglobulin depozisyon hastalıkları
Mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal bölge lenfoması (MALT lenfoma)
Nodal marjinal bölge lenfoması
Pediyatrik nodal marjinal bölge lenfoma
Foliküler lenfoma
Yerinde foliküler neoplazi
Duodenal tip foliküler lenfoma

Gösterişli 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
Interdigitating dendritik hücre sarkomu
Foliküler dendritik hücre sarkomu
Fibroblastik retiküler hücreli tümör
Dissemine juvenil ksantogranüloma
Erdheim-Chester hastalığı

2.7. Plazma Hücre Bozuklukları

Bu grup hastalıklar monoklonal immünglobulin üreten plazma hücrelerden kaynaklanır. Bu hücrelerin klonal ve anormal çoğalması sonucu meydana gelen bir grup hastalıktır. Başta multiple myelom olmak üzere waldeström makroglobulinemisi, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, POEMS sendromu, amiloidozis, ağır ve hafif zincir hastalıkları bu grupta bulunan hastalıklardır (73).

2.7.1. Multiple Miyelom (MM)

Multiple miyelom (MM), monoklonal antikor üretimi ve end organ hasarına neden olan plazma hücrelerinin kemik iliğinde, monoklonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir (74). Sıklıkla anemi, böbrek yetmezliği, litik kemik lezyonları ve hiperkalsemiye yol açar (75). MM tanı kriterleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Multiple Miyelom Tanı Kriterleri (76).

İki kriter karşılanmalıdır:
1. Klonal kemik iliği plazma hücreleri %10'dan fazla veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitom
Ayrıca, aşağıdaki miyelomu tanımlayan olaylardan biri veya daha fazlası:
1. Altta yatan plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilen CRAB kriterlerinin varlığı, özellikle:
a) Hiperkalsemi: serum kalsiyumu >11 mg/dl
b) Böbrek yetmezliği: kreatinin klerensi <40 ml/dk veya serum kreatinin >2 mg/dl
c) Anemi: hemoglobin <10 g/dl veya normalin alt sınırının >2 g/dl altında
d) Kemik lezyonları: iskelet radyografisi, CT veya PET-CT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon
2. Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 veya daha fazla
3. İlgili/ilişkisiz serum FLC (serbest hafif zincir) oranı 100 veya daha fazla (ilgili FLC seviyesi 100 mg/L veya daha fazla olmalıdır)
4. MRG çalışmalarında birden fazla fokal lezyon (en az 5 mm boyutunda)

2.7.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

MM, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'udur. Birleşik Krallık'ta yıllık insidansı ortalama 100.000'de 5'tir. Siyah insanlar ve erkeklerde daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 65'tir (77).

Terapötik radyasyonla ilişkisi olmamasına rağmen radyasyon bazı durumlarda risk faktörü olabilir. Endüstriyel veya çevresel toksinlerin ve virüslerin risk faktörü olabileceği düşünülse bile henüz ortaya konulmuş bir kanıt yoktur (78).

2.7.1.2. Klinik Bulgular

MM hastalarında çoğu zaman kemik ağrısı ve ileri yaş hastalarda ise kemik fraktürleri görülebilmektedir. Buna bağlı ani gelişen bel ağrısı, parestezi veya paralizisi görülebilir. Bunun dışında kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen anemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve trombositopeniye bağlı kanamalar en sık rastlanan bulgulardır (79).

MM evrelemesinde sıklıkla Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) kullanılmakta olup bu evreleme sisteminde serum $\beta 2$ mikroglobulin ve albümin düzeyine bakılmaktadır (80) (Tablo 10).

Tablo 10: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (37).

Evre 1	Evre 2	Evre 3
$\beta 2$ -mikroglobulin < 3,5 mg/dl	Evre 1 ve 3 dışında	$\beta 2$ -mikroglobulin > 5,5 mg/dl
Albumin > 35 g/L		

2.7.2. Plazma Hücreli Lösemi (PCL)

Plazma hücre bozuklukları ve lösemnin oldukça nadir görülen ve agresif bir formudur. PCL, MM tanı sonrası gelişen primer ve sekonder PCL olarak iki gruba ayrılır, sekonder form MM'nin ileri aşamasında gelişir. ABD'de görülme insidansı yaklaşık %0,5 iken bu oran Avrupa'da %0,6'dır. PCL tanısı koymak için dolaşımda en az %20 plazma hücresi ve periferik kandaki total plazma hücrelerinin en az $2 \times 10^9/L$ olması gerekmektedir (81).

2.8. Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

MDS, hematopoezin yetersiz olması sonucu sitopenilerin ve anormal hücre morfolojisinin görüldüğü ve AML'ye dönüşme riski olan klonal miyeloid malignitedir. Primer MDS, genellikle 70 yaş civarında görülür ve ileri yaş hastalığı olarak bilinir. Ayrıca radyoterapi veya kemoterapiye sekonder gelişebilmektedir. Hastaların genellikle mortalite nedeni kemik iliği yetmezliğine bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar veya hastalığın AML'ye ilerlemesi sonucu olur (82).

2.9. Kan Lipid Parametreleri ve Hematolojik Maligniteler ile İlişkisi

Kolesterol, insanın yaşamını sürdürebilmesi için hücre fonksiyonları ve metabolizmasında birçok role sahip lipofilik bir moleküldür. Hücre zarının temel bileşenlerinden birisidir ve hücre membran akışkanlığını sağlar. Steroid ve seks

hormonları ile D vitamini sentezinde rol alır. Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri) emilimi için gereklidir. Ayrıca sindirimde gerekli olan safra tuzlarının sentezinde önemli bir bileşendir (83). TG, serbest yağ asitlerinden oluşur ve vücudun enerji dengesini sağlar. TG, kolesterol ve kolesterol esterleri apolipoproteinler ile bağlanır ve dolaşımda lipoprotein adı verilen lipid molekülleri olarak taşınır. Kolesterol sentezi, asetil-CoA ile başlar ve karaciğer kolesterolün de-nova sentezinden sorumlu olan en önemli organdır (84).

Son zamanlarda lipid düzeyleri ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen ve anormal lipid düzeylerinin malignite insidansını arttırdığını gösteren çalışmalar yapılsa da bu çalışmalar yetersiz kalmıştır (85).

Maligniteler ve kronik hastalıklara sahip olan kişilerde metabolizma bozukluğu sonucu kolesterol düzeylerinde değişiklikler görülebilir. Hematolojik maligniteye sahip yetişkin hastalarda dislipidemi geliştiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Çalışmaların birçoğunda lösemik hücrelerde kolesterol sentezinin veya alımının arttığı ve buna bağlı olarak da lösemik hücrelerin çoğalma hızının ve hayatta kalma oranının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca yavaş çoğalan malign hücreler apoptozdan korunmak için hem endojen lipogenez hem de lipoliz yolu ile kendileri için yağ asitlerini temin ederler (86). Bunun dışında eksojen kolesterol seviyesi yetersiz olduğunda kolesterol düzeyini korumak için kolesterol sentez yolağındaki mevalonat sentezi artar. Eksojen kolesterol seviyeleri yükseldiğinde ise negatif geri bildirim ile mevalonik asit üretimi engellenir; ama malign hücrelerde bu negatif geri bildirim mekanizmasının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (87).

Loosen S.H. ve ark'ları (88) tarafında yapılan bir çalışmada düşük HDL seviyesinin özellikle hematolojik kanser gelişme riskini artırdığını ancak LDL ve TG düzeyleri ile ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Bunu sebebi olarak HDL'nin kanser gelişiminde proliferatif ve inflamatuvar yolları etkileyen immünmodülatör, anti-apoptotik, anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkilerinin olmasına rağmen lipitler ile malign hücreler arasındaki patofizyolojik mekanizmaların karmaşık olması ve kısmen biliniyor olması belirtilmiştir.

Wang Ç. ve ark'ları (89) tarafından yapılan çalışmada düşük HDL seviyelerinin maligniteye neden olabileceğini göstermişlerdir. Olası mekanizma olarak malign hücrelerin, çöpçü tip B1 lipoprotein reseptör üretimini hızlandırması

sonucu lipoprotein tüketiminin artması olabileceğini bildirmişlerdir. Bundan dolayı malign hücrelerin çoğalması sırasında HDL kolesterolün kullanıldığını ve dolaşımdaki HDL ölçümlerinin bu nedenle düşük bulunduğunu ancak mekanizmanın tam olarak aydınlatılamadığını ifade etmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı, Katılımcıları, Zamanı ve Yöntemi

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalında 2015-2021 yılları arasında hemotoloji polikliniğinde ve servisinde yeni hematolojik malignite tanısı almış hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Bu çalışma retrospektif tip bir araştırmadır.

Bu çalışma 01.01.2015 - 31.12.2021 tarihlerinde hastanemizin hematoloji polikliniğine başvuru yapan kişilerin fizik muayene ile laboratuvar değerleri sonucuna göre HDL, LDL, TG ve total kolesterol gibi biyokimyasal değerleri alınarak yapılmıştır. Hastalara hematolojik malignite tanısı; periferik yayma, kemik iliği aspirasyon materyallerinin immünohistokimyasal ile morfolojik bakısı, immünofenotiplendirme ile sitogenetik analizi, kemik iliği ve lenf bezi biyopsi neticelerine göre konulmuştur. Hastaların tüm bilgilerine, hasta dosyalarından ve hastane veri sisteminden ulaşılmıştır.

Bu çalışma retrospektif tipte olduğu için hematolojik malignite tanısı alan hastalardan sonradan ek tetkikler alınmamış ve çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.2. Ölçümler ve Tanımlamalar

Hastanemizde HDL kolesterol, spektrofotometrik yöntemi ile otoanalizör cihazında çalışılıp sonuçlar mg/dl birimi ile belirtilmektedir. Laboratuvarımızda HDL değer aralığı 40-100 mg/dl'dir.

LDL kolesterol, friedewald formülü ile hesaplanıp sonuçlar mg/dl birimi ile belirtilmektedir. Laboratuvarımızda LDL değer aralığı 0-130 mg/dl'dir.

TG, spektrofotometrik yöntemi ile otoanalizör cihazında çalışılıp sonuçlar mg/dl birimi belirtilmektedir. Laboratuvarımızda TG değer aralığı 0-200 mg/dl'dir.

Total kolesterol, spektrofotometrik yöntemi ile otoanalizör cihazında çalışılıp sonuçlar mg/dl birimi ile belirtilmektedir. Laboratuvarımızda total kolesterol değer aralığı 0-200 mg/dl'dir.

Hastalar HDL düzeyi 40 mg/dl altında ve üzerinde, LDL düzeyi de 130 mg/dl altında ve üzerinde olarak iki grupta incelenmiştir. TG düzeyi 40 mg/dl ve altındaki değerler düşük, 40-200 mg/dl arasındaki değerler normal, 200 mg/dl üzerindeki değerler yüksek olarak üç gruba ayrılmıştır. Total kolesterol düzeyi 120 mg/dl altında, 120-200 mg/dl arasında ve 200 mg/dl üzerinde olarak üç gruba ayrılmıştır (90).

3.3. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Bu çalışmada hastaların dahil edilme kriterleri:

- ✓ 01.01.2015 - 31.12.2021 tarihlerinde hematolojik malignite tanısı alan hastalar
- ✓ Hastane veri tabanında bu çalışma için gerekli verilere sahip olan hastalar
- ✓ Hastaların 18 yaş üstü olması, gebe veya zihinsel engelli olmaması

Bu çalışmada hastaların dışlanma kriterleri:

- ✓ Hematolojik malignite tanısı almasına rağmen lipid parametreleri çalışılmamış olan hastalar
- ✓ 2015'den önce ve 2021'den sonra tanı alan hastalar
- ✓ Hastaların 18 yaş altı olması, gebe veya zihinsel engelli olması
- ✓ Ecog 3 ve üzeri hasta olması
- ✓ Kolesterol seviyesini etkileyecek hastalığa sahip olması veya ilaç kullanımı olması
- ✓ Tedavisini aksatmış ve takipleri düzenli olmayan hastalar

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analiz aşamasında öncelikle katılımcıların demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Daha sonra araştırma verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden ortalama karşılaştırma testleri ve korelasyon analizleri teknikleri uygulanmıştır. Çalışmada analiz tekniğini seçebilmek için sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Nicel ölçümlerin normallik durumları Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma

uygun olan 2 gruplu verileri için ortalama karşılaştırmalarında bağımsız örneklemeler t-testi ile 3 ve 3'ten fazla gruplu veriler için ANOVA testi uygulanmıştır. Ayrıca normal dağılıma uygun olmayan 2 gruplu verilerin ortalama karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi ve 2'den çok gruplu verilerde ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda ise Bonferroni düzeltmeli Dann testi kullanılmıştır. Veriler arası ilişkileri analiz ederken, normal dağılıma uygun olmayan veriler için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayı değerlendirmesinde “<0,2 ise çok zayıf”, “0,2-0,4 arasında zayıf”, “0,4-0,6 arasında orta”, “0,6-0,8 arasında yüksek”, “0,8> ise çok yüksek derecede korelasyon” kriterleri esas alınmıştır (91). Kategorik değişkenler arasındaki ilişki karşılaştırmaları ise Fisher Exact testi ile değerlendirilmiştir. Hipotez testlerinin tamamında anlamlılık değerleri (p) verilmiştir. Araştırma kapsamında ortaya çıkan hipotez testi sonuçlarını değerlendirmek için hata payı %5 olarak alınmıştır. Uygulamanın tamamı ise IBM SPSS 26 programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 11: Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Ait Bulgular

Değişken	Grup	n	%
Yaş	Ort ± Ss	66,122 ±13,787	
	Medyan (Min-Maks)	67 (21-89)	
Cinsiyet	Erkek	68	51,91
	Kadın	63	48,09
Tanı	ALL+AML	17	12,98
	KLL+KML	33	25,19
	MM	42	32,06
	NHL+HL	39	29,77
HDL (mg/dl)	<40	73	55,73
	≥40	58	44,27
LDL (mg/dl)	≤130	100	76,34
	>130	31	23,66
Total kolesterol (mg/dl)	<120	17	12,98
	120-200	74	56,49
	>200	40	30,53
Trigliserit (mg/dl)	≤40	2	1,53
	40-200	89	67,94
	>200	40	30,53
Klinik	Remisyon	53	40,46
	Nüks	78	59,54
Remisyon ile nüks arası geçen süre (Ay)	Ort ± Ss	55,061 ±48,18	
	Medyan (Min-Maks)	42 (1-204)	
Tanı ile remisyon arası geçen süre (Ay)	Ort ± Ss	6,374 ±4,403	
	Medyan (Min-Maks)	6 (1-24)	

HL+NHL(Lenfoma hasta grubu) AML+ALL(Akut lösemi grubu) KML+KLL(Kronik lösemi grubu)
MM(Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)

Tablo 11’de araştırmaya katılan hastaların demografik ve klinik özelliklerine ait bulgular verilmiştir. Tablo 11 sonuçlarına bakıldığında araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamaları ($66,122 \pm 13,787$)’dir. Çalışmaya katılanların %51,9’u erkek ve %48,1’i kadındır. Hastaların %12,9’una akut lösemi (ALL+AML), %25,1’ine kronik lösemi (KLL+KML), %32’sine MM ve %29,7’sine lenfoma (NHL+HL) tanısı konulmuştur. Tablo 11’e göre hastaların %55,7’sinin HDL (mg/dl) değeri 40 mg/dl’den küçük, %44,3’ünün HDL değeri 40’tan büyük veya eşittir. Hastaların %76,3’ünün LDL (mg/dl) değeri 130’dan küçük veya eşittir, %23,7’sinin LDL değeri 130’dan büyüktür. Hastaların %12,9’unun total kolesterol (mg/dl) değeri 120’den küçük, %56,4’ünün 120-200 arasında ve %30,5’inin ise total kolesterol değeri 200’den büyüktür. Hastaların %1,5’inin TG (mg/dl) değeri 40’tan küçük veya eşittir, %67,9’unun 40-200 arasında ve %30,5’inin ise TG değeri 200’den büyüktür. Tablo 11’deki bulgulara göre araştırmaya katılan hastaların %40,4’ü remisyon ve %59,6’sı ise nüks grubunda bulunmaktadır. Hastaların remisyon ile nüks arası geçen süre (ay) ortalamaları ($55,061 \pm 48,18$) ve tanı ile remisyon arası geçen süre (ay) ortalamaları ise ($6,374 \pm 4,403$)’dir.

Tablo 12: Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Tanılara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Tanı				p
		AML+ALL (n= 17)	HL+NHL (n=39)	KLL+KML (n=33)	MM (n=42)	
Cinsiyet	Erkek	7 (41,18)	18 (46,15)	19 (57,58)	24 (57,14)	0,533 ^F
	Kadın	10 (58,82)	21 (53,85)	14 (42,42)	18 (42,86)	
Yaş	Ort ±Ss	61,940 ± 17,577	65,560 ± 12,955	65,33 ± 14,916	68,95 ± 11,693	0,540 ^{KW}
	Medyan (Min-Maks)	59 (22-85)	66 (33-87)	68 (21-89)	69 (45-89)	
HDL (mg/dl)	Ort ±Ss	36,882 ±15,008	42,641 ±15,571	40,303 ±9,774	40,405 ±12,174	0,625 ^{KW}
	Medyan (Min-Maks)	34 (17-68)	39 (19-88)	38 (21-65)	38 (15-77)	
	<40	11 (64,71)	21 (53,85)	18 (54,55)	23 (54,76)	
	≥40	6 (35,29)	18 (46,15)	15 (45,45)	19 (45,24)	
LDL (mg/dl)	Ort ±Ss	102 ±34,213	115,897 ±43,47	99,636 ±28,1	101,524 ±55,589	0,246 ^{KW}
	Medyan (Min-Maks)	100 (50-181)	112 (38-207)	94 (50-169)	95 (30-308)	
	≤130	15 (88,24)	26 (66,67)	28 (84,85)	31 (73,81)	
	>130	2 (11,76)	13 (33,33)	5 (15,15)	11 (26,19)	
Total kolesterol (mg/dl)	Ort ±Ss	181,353 ±51,519	186,179 ±57,784	166,424 ±39,691	175,786 ±58,796	0,464 ^F
	Medyan (Min-Maks)	180 (96-286)	179 (80-308)	164 (50-247)	167 (72-308)	
	<120	2 (11,76)	5 (12,82)	3 (9,09)	7 (16,67)	
	120-200	10 (58,82)	20 (51,28)	24 (72,73)	20 (47,62)	
	>200	5 (29,41)	14 (35,9)	6 (18,18)	15 (35,71)	
Trigliserit (mg/dl)	Ort+Ss	188,588 ±113,985	157,718 ±65,743	149,909 ±103,716	184,5 ±102,019	0,316 ^{KW}
	Medyan (Min-Maks)	148 (34-419)	151 (50-329)	129 (24-594)	137 (46-470)	
	≤40	1 (5,88)	-	1 (3,03)	27 (64,29)	
	40-200	8 (47,06)	28 (71,79)	26 (78,79)	15 (35,71)	
	>200	8 (47,06)	11 (28,21)	6 (18,18)	6 (18,18)	

HL+NHL (Lenfoma hasta grubu) AML+ALL (Akut lösemi grubu) KML+KLL (Kronik lösemi grubu) MM (Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) p(anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) F (Anova testi) KW (Kruskal-Wallis testi)

Tablo 12’de hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin tanılara göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Tablo 12 sonuçlarına bakıldığında araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyet grupları ile tanı grupları arasında anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastalara ait yaş, HDL, LDL, total kolesterol ve TG değerlerinin tanı grupları ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13: Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Klinik		p
		Remisyon (n=53)	Nüks (n=78)	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	24 (45,28)	44 (56,41)	0,142 ^F
	<i>Kadın</i>	29 (54,72)	34 (43,59)	
Yaş	<i>Ort+Ss</i>	65,736 ±14,552	66,385 ±13,332	0,989 ^t
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	69 (23-89)	67 (21-89)	
HDL (mg/dl)	<i>Ort+Ss</i>	37,792 ±13,814	42,487 ±12,344	0,022 ^U
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	36 (15-68)	39,5 (23-88)	
	<i><40</i>	34 (64,15)	39 (50)	
	<i>≥40</i>	19 (35,85)	39 (50)	
LDL (mg/dl)	<i>Ort+Ss</i>	104,887 ±49,322	105,731 ±39,837	0,619 ^U
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	97 (31-308)	101 (30-206)	
	<i>≤130</i>	41 (77,36)	59 (75,64)	
	<i>>130</i>	12 (22,64)	19 (24,36)	
Total kolesterol (mg/dl)	<i>Ort+Ss</i>	177,943 ±54,826	176,769 ±52,533	0,850 ^U
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	172 (72-308)	171,5 (50-308)	
	<i><120</i>	8 (15,09)	9 (11,54)	
	<i>120-200</i>	29 (54,72)	45 (57,69)	
	<i>>200</i>	16 (30,19)	24 (30,77)	
Trigliserit (mg/dl)	<i>Ort+Ss</i>	186,075 ±99,563	156,295 ±90,68	0,065 ^U
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	162 (34-470)	133,5 (24-594)	
	<i>≤40</i>	1 (1,89)	1 (1,28)	
	<i>40-200</i>	32 (60,38)	57 (73,08)	
	<i>>200</i>	20 (37,74)	20 (25,64)	

HL+NHL(Lenfoma hasta grubu) AML+ALL(Akut lösemi grubu) KML+KLL(Kronik lösemi grubu)
MM(Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)
p(anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) F (Fisher Exact test) U (Mann-Whitney U testi)

Tablo 13'te hastalara ait tanımlayıcı özelliklerin remisyon ve nüks gruplarına göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Tablo 13 sonuçlarına bakıldığında araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyet grupları ile remisyon ve nüks hastaları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Tablo 13 sonuçlarına bakıldığında, hastalara ait yaş, LDL, TG ve total kolesterol değerlerinin tanı gruplarına göre ortalamalarında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Hastalara ait HDL değerlerinin remisyon ve nüks gruplarına bakıldığında ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Bu farklılıklar incelendiğinde remisyon klinik grubunda bulunan hastaların HDL (mg/dl) değerleri nüks grubunda bulunan hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşüktür.

Tablo 14: Hastalara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ile Nüks Arası Geçen Süre ile İlişkisi

Değişken	Grup	Remisyon ile nüks arası geçen süre (ay)		P
		Ort $\pm$ Ss	Medyan (Min-Maks)	
Yaş	r	0,056		0,524 ^S
Cinsiyet	Erkek	55,485 $\pm$ 47,203	42,5 (3-204)	0,706 ^U
	Kadın	54,603 $\pm$ 49,588	40 (1-204)	
Tanı	ALL+AML	24,882 $\pm$ 34,454	8 (3-135)	<0,001 ^{KW}
	KLL+KML	86,939 $\pm$ 59,678	80 (9-204)	
	MM	44,595 $\pm$ 33,366	41,5 (1-145)	
	NHL+HL	52,513 $\pm$ 42,703	39 (5-151)	
HDL (mg/dl)	<40	49,562 $\pm$ 42,872	41 (1-204)	0,317 ^U
	$\geq$ 40	61,983 $\pm$ 53,713	48 (4-204)	
LDL (mg/dl)	$\leq$ 130	53,03 $\pm$ 48,579	41 (1-204)	0,326 ^U
	>130	61,613 $\pm$ 47,044	55 (5-162)	
Total kolesterol (mg/dl)	<120	43,647 $\pm$ 47,078	25 (3-184)	0,281 ^{KW}
	120-200	53,797 $\pm$ 49,09	41,5 (1-204)	
	>200	62,25 $\pm$ 46,956	57,5 (5-162)	
Trigliserit (mg/dl)	$\leq$ 40	93,5 $\pm$ 127,986	93,5 (3-184)	0,445 ^{KW}
	40-200	58,494 $\pm$ 50,253	43 (3-204)	
	>200	45,5 $\pm$ 37,722	41,5 (1-135)	

HL+NHL(Lenfoma hasta grubu) AML+ALL(Akut lösemi grubu) KML+KLL(Kronik lösemi grubu) MM(Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) p(anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) U (Mann-Whitney U testi) KW(Kruskal Wallis test) S(Spearman korelasyon testi) r (korelasyon değeri)

Tablo 14 sonuçlarına bakıldığında, hastalara ait yaş ile remisyondan nüks gelişene kadar geçen süre (ay) değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 14'e bakıldığında araştırmaya katılan hastaların cinsiyet, HDL, LDL, TG ve total kolesterol grupları bazında remisyon ile nüks arası geçen süre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$). Hastalara ait tanı gruplarının remisyon ile nüks arası geçen süre (ay) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu farklılıklar incelendiğinde kronik lösemi grubuna ait remisyon ile nüks arasında geçen süre (ay) akut lösemi, MM ve lenfoma gruplarına göre anlamlı ölçüde daha yüksektir.



Tablo 15: Akut Lösemi Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

AML+ALL	Grup	Klinik		p	Remisyon ile nüks arası geçen süre (Ay)		p	Tanı ile remisyon arası geçen süre (Ay)		p
		Remisyon (n= 12)	Nüks (n= 5)		r			r		
Yaş	Ort ± Ss	66,500 ±16,627	51 ±16,233	0,130 ^U	-0,420		0,093 ^S	-0,032		0,904 ^S
		71 (34-85)	58 (22-59)		Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)		Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	
Cinsiyet	Erkek	5 (41,70)	2 (40)	0,686 ^F	30,710 ±49,009	8 (3-135)	0,740 ^U	6,860 ±5,178	5 (3-18)	0,740 ^U
	Kadın	7 (58,30)	3 (60)		20,800 ±21,545	13,5 (3-72)		5,200 ±2,300	6 (2-10)	
HDL (mg/dl)	<40	7 (58,30)	4 (80)	0,395 ^F	31,450 ±41,079	12 (3-135)	0,525 ^U	6,910 ± 4,206	6 (3-18)	0,062 ^U
	≥40	5 (41,70)	1 (20)		12,830 ±12,432	7 (4-36)		4 ± 1,414	4 (2-6)	
LDL (mg/dl)	≤130	10 (83,30)	5 (100)	0,485 ^F	27,470 ±35,998	12 (3-135)	0,294 ^U	6,130 ±3,889	6 (2-18)	0,441 ^U
	>130	2 (16,70)	0 (0)		5,500 ±0,707	5,5 (5-6)		4 ±0	4 (4-4)	
Total kolesterol (mg/dl)	<120	2 (16,70)	0 (0)	0,612 ^F	9 ±8,485	9 (3-15)	0,711 ^{KW}	12 ±8,485	12 (6-18)	0,166 ^{KW}
	120-200	6 (50)	4 (80)		23,300 ±23,996	10 (3-72)		5,500 ±2,415	6 (2-10)	
	>200	4 (33,30)	1 (20)		34,400 ±56,474	8 (5-135)		4,200 ±1,095	4 (3-6)	
Trigliserit (mg/dl)	≤40	1 (8,30)	0 (0)	1,000 ^F	3,000 ± -	3 (3-3)	0,275 ^{KW}	18,000 ± -	18 (18-18)	0,242 ^{KW}
	40-200	5 (41,70)	3 (60)		24,380 ±22,897	16,50 (3-72)		5 ±1,604	6 (2-6)	
	>200	6 (50)	2 (40)		28,130 ±45,917	7 (5-135)		5,250 ± 2,550	4 (3-10)	

HL+NHL(Lenfoma hasta grubu) AML+ALL(Akut lösemi grubu) KML+KLL(Kronik lösemi grubu) MM(Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) p(anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) U (Mann-Whitney U testi) KW(Kruskal Wallis test) S(Spearmen korelasyon testi) r (korelasyon değeri)

Tablo 15 sonuçlarına bakıldığında, remisyon ($66,500 \pm 16,627$) ile nüks ($51 \pm 16,233$) grupları ile yaş ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks hastalarının cinsiyetleri grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarında bulunan hastaların HDL, LDL, total kolesterol ve TG değerleri ile ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15'e göre akut lösemi tanı grubuna ait remisyon ile nüks arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenleri arasında anlamlı bir bağlantı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Bu çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların remisyondan nüks gelişmesine kadar olan süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 15 sonuçlarına göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların remisyondan nükse kadar geçen süre değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). LDL (mg/dl) değeri 130'un altında ve üstünde olan hastaların remisyon ile nüks arası geçen süre değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) grupları ile remisyondan nüksetmeye kadar geçen süre değerleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). TG (mg/dl) grupları bazında remisyon ile nüks arasındaki süre değerleri açısından bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15'e bakıldığında akut lösemi tanı grubuna ait tanı ile remisyon arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya alınan kadın ve erkek grupları ile tanı anından remisyon gelişene kadar olan süre değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Tablo 15 sonuçlarına göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların tanıdan remisyona kadar geçen süre değerleri incelendiğinde anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$). LDL (mg/dl) düzeyi 130'un altında ve üstünde olan hastaların tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) grupları bazında tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında farklılık yoktur ($p>0,05$). Hastaların TG (mg/dl) gruplarına göre tanıdan remisyon anına kadar geçen süre değerleri arasında ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 16: Kronik Lösemi Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

KLL+KML	Grup	Klinik		p	Remisyon ile nüks arası geçen süre (Ay)		p	Tanı ile remisyon arası geçen süre (Ay)		p
		Remisyon (n=7)	Nüks (n= 26)		r			r		
Yaş					0,074			0,481		
	Ort ± Ss	64,140 ±20,554	65,650 ±13,523	0,880 ^U	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	0,681 ^S	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	0,005 ^S
	Medyan (min-maks)	67 (23-89)	68,50 (21-86)							
Cinsiyet	Erkek	2 (28,60)	17 (65,40)	0,094 ^F	87,890 ±53,162	85 (12-204)	0,602 ^U	5,420 ± 4,550	5 (1-23)	0,627 ^U
	Kadın	5 (71,40)	9 (34,60)		85,640 ± 69,644	65 (9-204)		5 ± 1,617	5 (8-8)	
HDL (mg/dl)	<40	6 (85,70)	12 (46,20)	0,073 ^F	77,330 ±54,135	68,5 (9-204)	0,401 ^U	5 ±1,680	5 (2-8)	0,442 ^U
	≥40	1 (14,30)	14 (53,80)		98,470 ±65,733	94 (9-204)		5,530 ±5,055	5 (1-23)	
LDL (mg/dl)	≤130	5 (71,40)	23 (88,50)	0,282 ^F	83,930 ±60,503	73,5 (9-204)	0,448 ^U	5,290 ±3,809	5 (1-23)	1,000 ^U
	>130	2 (28,60)	5 (15,20)		103,800 ±57,993	128 (18-162)		5 ±2	4 (3-8)	
Total kolesterol (mg/dl)	<120	1 (14,30)	2 (7,70)	0,483 ^F	113 ±63,663	94 (61-184)	0,667 ^{KW}	4,666 ±2,309	6 (2-6)	0,975 ^{KW}
	120-200	4 (57,10)	20 (76,90)		82,080 ±61,245	73,5 (9-204)		5,416 ±4,053	5 (1-23)	
	>200	2 (28,60)	4 (15,40)		93,330 ±57,861	100,5 (18-162)		4,833 ±1,834	4 (3-8)	
Trigliserit (mg/dl)	≤40	0 (0)	1 (3,80)	1,000 ^F	184 ± -	-	0,197 ^{KW}	6 ± -	-	0,651 ^{KW}
	40-200	6 (85,70)	20 (76,90)		89,923 ±61,485	86 (9-204)		5,269 ±4,015	5 (1-23)	
	>200	1 (14,30)	5 (19,20)		57,833 ±30,720	62 (9-100)		5 ±0,894	5 (4-6)	

HL+NHL (Lenfoma hasta grubu) AML+ALL (Akut lösemi grubu) KML+KLL (Kronik lösemi grubu) MM (Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein)

LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) p(anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) U (Mann-Whitney U testi) KW(Kruskal Wallis test) S(Spearmen korelasyon testi)

Tablo 16 sonuçlarına bakıldığında remisyon ($64,140 \pm 20,554$) ile nüks ($65,650 \pm 13,523$) gruplarında bulunanların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarına ait hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarında bulunan hastaların HDL, LDL, total kolesterol ve TG değerleri ile arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16'ya göre kronik lösemi tanı grubuna ait remisyon ile nüks arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenlerinde anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$). Araştırmaya alınan kadın ve erkeklerin remisyon ile nüks arasındaki süre değerlerinde bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 16 sonuçlarına göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların remisyondan nükse kadar olan süre değerlerinde anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). LDL (mg/dl) değeri 130'un altında ve üstünde olan hastaların remisyon ile nüks arası geçen süre değerleri arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) gruplarına göre remisyondan nüks gelişene kadar geçen süre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların TG (mg/dl) gruplarına göre remisyon ile nüksetme arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 16'ya bakıldığında kronik lösemi tanı grubuna ait tanı ile remisyon arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). İlişki incelendiğinde kronik lösemi tanı grubuna ait tanı ile nüks arası geçen süre (ay) ve yaş değerleri arasında pozitif yönlü orta şiddetli bir ilişki bulunmaktadır. Araştırmaya katılan kadın ve erkeklerin tanı anından remisyona kadar geçen süre değerleri ile ilgili ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$). Tablo 16 sonuçlarına göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların tanıdan remisyona kadar geçen süre arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). LDL (mg/dl) seviyesi 130'un altında ve üstünde olan hastaların tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların total kolesterol (mg/dl) gruplarına göre tanıdan remisyon gelişmesine kadar süre değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların TG (mg/dl) gruplarına göre tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: MM Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

MM	Grup	Klinik		p	Remisyon ile nüks arası geçen süre (Ay)		p	Tanı ile remisyon arası geçen süre (Ay)		p
		Remisyon (n=19)	Nüks (n=23)		<i>r</i>			<i>r</i>		
Yaş					0,042			0,273		
	<i>Ort ± Ss</i>	66,840 ±10,895	70,70 ±12,275	0,418 ^s	<i>Ort ± Ss</i>	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,791 ^s	<i>Ort ± Ss</i>	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,080 ^s
	<i>Medyan (min-maks)</i>	69 (47-88)	69 (45-89)							
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	10 (52,60)	14 (60,90)	0,411 ^f	48,130 ±37,787	41,5 (3-145)	0,638 ^u	7,080 ± 5,225	6 (2-24)	0,284 ^u
	<i>Kadın</i>	9 (47,40)	9 (39,10)		39,890 ±26,687	44 (1-87)		8,720 ±5,560	6 (2-22)	
HDL (mg/dl)	<i><40</i>	12 (63,20)	11 (47,80)	0,248 ^f	39,960 ±30,899	40 (1-132)	0,356 ^u	7,350 ±5,060	6 (2-20)	0,364 ^u
	<i>≥40</i>	7 (36,80)	12 (52,20)		50,210 ±36,169	48 (6-145)		8,320 ±5,812	6 (2-24)	
LDL (mg/dl)	<i>≤130</i>	14 (73,70)	17 (73,90)	0,629 ^f	42,060 ±33,416	40 (1-145)	0,396 ^u	7,900 ±5,455	6 (2-24)	0,735 ^u
	<i>>130</i>	5 (26,30)	6 (26,10)		51,730 ±33,749	52 (12-132)		7,450 ±5,355	6 (2-20)	
Total kolesterol (mg/dl)	<i><120</i>	3 (15,80)	4 (17,40)	1,000 ^f	32,860 ±28,181	26 (6-82)	0,360 ^{kw}	7,290 ±3,402	6 (4-12)	0,917 ^{kw}
	<i>120-200</i>	9 (47,40)	11 (47,80)		43,100 ±36,352	41,5 (1-145)		8,300 ±6,400	6 (2-24)	
	<i>>200</i>	7 (36,80)	8 (34,80)		52,070 ±31,540	52 (12-132)		7,330 ±4,806	6 (2-20)	
Trigliserit (mg/dl)	<i>≤40</i>	-	-	0,134 ^f	-	-	0,834 ^{kw}	-	-	0,777 ^{kw}
	<i>40-200</i>	10 (52,60)	17 (73,90)		43,890 ±33,708	40 (3-145)		7,740 ±5,289	6 (2-24)	
	<i>>200</i>	9 (47,40)	6 (26,10)		45,870 ±33,876	44 (1-132)		7,870 ±5,693	6 (2-20)	

HL+NHL (Lenfoma hasta grubu) AML+ALL (Akut lösemi grubu) KML+KLL (Kronik lösemi grubu) MM (Multiple myelom) HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) p(anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) U (Mann-Whitney U testi) KW(Kruskal Wallis test) S(Spearmen korelasyon testi)

Tablo 17'ye bakıldığında remisyon ($66,840 \pm 10,895$) ile nüks ($70,70 \pm 12,275$) gruplarında bulunan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarına ait hastaların cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarında bulunan hastaların HDL, LDL, TG ve total kolesterol değerlerinin gruplar ile arasında ilişki mevcut değildir ($p>0,05$).

Tablo 17'ye bakıldığında MM tanı grubuna ait remisyon ile nüks arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenleri ile arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulgular incelendiğinde araştırmaya dahil edilen kadın ve erkek hastaların remisyon ile nüks arasında geçen süre değerleri açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 17 sonuçlarına göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların remisyon ile nüks arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). LDL (mg/dl) değeri 130'un altında ve üstünde olan hastaların remisyon ile nüks arası geçen süre değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) gruplarında remisyon dan nükse kadar olan süre değerlerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların TG (mg/dl) gruplarına göre remisyon ile nüks arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17'ye bakıldığında MM tanı grubuna ait tanı ile remisyon arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızdaki kadın ve erkek hastalar ile tanı anından remisyon a kadar geçen süre değerleri arasında farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Tablo 17 sonuçlarına göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olanların tanıdan remisyon gelişmesine kadar geçen süre değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). LDL (mg/dl) seviyesi 130'un altında ve üstünde olan hastaların tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) gruplarına göre tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların TG (mg/dl) gruplarına göre tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Lenfoma Tanı Grubuna Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Remisyon ve Nüks Grupları, Remisyon ile Nüks ve Tanı ile Remisyon Arası Geçen Sürelere Göre Değerlendirilmesi

NHL+HL	Grup	Klinik		p	Remisyon ile nüks arası geçen süre (Ay)		p	Tanı ile remisyon arası geçen süre (Ay)		p
		Remisyon (n=15)	Nüks (n= 24)		r			r		
Yaş	Ort ± Ss				0,159			0,052		
	Medyan (Min-Maks)	64,470 ±15,184	66,560 ±11,648	0,765 ^s	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	0,333 ^s	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	0,752 ^s
		66 (33-85)	66 (44-87)							
Cinsiyet	Erkek	7 (46,70)	11 (45,80)	0,609 ^U	40,720 ± 35,718	29,50 (6-151)	0,213 ^U	5,500 ±2,975	4,50 (3-14)	0,321 ^U
	Kadın	8 (53,30)	13 (54,20)		62,620 ± 46,346	53 (5-141)		6,480 ±4,567	6 (2-24)	
HDL (mg/dl)	<40	9 (60)	12 (50)	0,391 ^U	45,760 ±35,160	39 (6-151)	0,606 ^U	5,050 ±2,109	4 (3-11)	0,073 ^U
	≥40	6 (40)	12 (50)		60,390 ±49,998	46 (5-141)		7,170 ±5,113	6 (2-24)	
LDL (mg/dl)	≤130	12 (80)	14 (58,30)	0,147 ^U	47,580 ±41,046	34,5 (6-151)	0,368 ^U	5,500 ±2,421	5,5 (2-12)	0,780 ^U
	>130	3 (20)	10 (41,70)		62,380 ±45,892	60 (5-135)		7,080 ±5,838	5 (3-24)	
Total kolesterol (mg/dl)	<120	2 (13,30)	3 (12,50)	0,297 ^U	31 ±31,914	21 (10-87)	0,193 ^{KW}	6 ±2,250	6 (3-10)	0,880 ^{KW}
	120-200	10 (66,70)	10 (41,70)		45,800 ±37,895	38 (6-151)		5,250 ±1,773	5 (3-11)	
	>200	3 (20)	11 (45,80)		69,790 ±48,471	64 (5-141)		7,140 ±5,960	5,5 (2-24)	
Trigliserit (mg/dl)	≤40	-	-	0,582 ^U	-	-	1,000 ^{KW}	-	-	0,987 ^{KW}
	40-200	11 (73,30)	17 (70,80)		53,140 ±44,287	38 (6-151)		6,070 ±4,259	5,5 (2-24)	
	>200	4 (26,70)	7 (29,20)		50,910 ±40,372	42 (5-135)		5,910 ±2,948	5 (3-12)	

HL+NHL (Lenfoma hasta grubu) AML+ALL (Akut lösemi grubu) KML+KLL (Kronik lösemi grubu) MM (Multiple myelom) **HDL** (yüksek yoğunluklu lipoprotein) LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) p (anlamlılık değeri) n (gözlem sayısı) U (Mann-Whitney U testi) KW (Kruskal Wallis test) S (Spearman korelasyon testi) r (korelasyon değeri)

Tablo 18'e göre remisyon ($64,470 \pm 15,184$) ile nüks ($66,560 \pm 11,648$) gruplarında bulunanların ortalama yaş değerlerinde ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarına ait hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Remisyon ve nüks gruplarında bulunan hastaların HDL, LDL, total kolesterol ve TG değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18'e bakıldığında lenfoma tanı grubuna ait remisyon ile nüks arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenleri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlılık yoktur ($p>0,05$). Çalışmadaki kadın ve erkek hasta gruplarının remisyon ile nüks arasındaki süre değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 18 sonuçlara göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların remisyon ile nüks arasındaki süre değerleri açısından bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). LDL (mg/dl) değeri 130'un altında ve üstünde olan hastaların remisyon ile nüks arası geçen süre değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) gruplarında remisyon ile nüks arasında olan süre değerlerinde istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TG (mg/dl) gruplarına göre remisyondan nüks gelişene kadar geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18'e bakıldığında lenfoma tanı grubuna ait tanı ile remisyon arasında geçen süre ve araştırmaya dahil edilen hastaların yaş değişkenlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılan kadın ve erkek cinsiyet gruplarının tanıdan remisyon anına kadar geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p>0,05$). Tablo 18 sonuçlara göre HDL (mg/dl) değeri 40'ın altında ve üstünde olan hastaların tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). LDL (mg/dl) düzeyi 130'un altında ve üstünde olan hastaların tanı ile remisyon arası geçen süre değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol (mg/dl) gruplarına göre tanı ile remisyon arasında geçen zaman değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların TG (mg/dl) gruplarına göre tanıdan remisyona kadar geçen süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma 01 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hematoloji poliklinik veya kliniğinde hematolojik malignite tanısı alan ve takip edilen 131 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmadaki hastaların 68'i (%51,9) erkek, 63'ü (%48.1) kadındır. Hastalar 4 ana grupta incelenmiştir. Hastaların 17 tanesi (%12,98) akut lösemi (ALL+AML), 33 tanesi (%25,19) kronik lösemi (KLL+KML), 42 tanesi (%32,06) MM ve 39 tanesi de (%29,77) lenfoma (NHL+HL) tanılarını sahiptir. Klinik olarak çalışmaya alınan hastaların %59.6'sı (n=78) nüks döneminde, %40.4'ü (n=53) remisyon döneminde idi.

WHO 2022 yılı verilerine göre hematolojik malignitelerin insidansı tüm maligniteler arasında 5. sıradadır. Ayrıca kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ise 2. sırada görülmektedir (92).

Ferlay ve ark.'ları (93) tarafından 135 ülke verilerinin dahil edildiği çok merkezli bir çalışma ile Hossain ve ark.'ları (94) tarafından 5013 hasta ile yaptığı bir çalışmada hematolojik malignite insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hematolojik malignite tanısı alan hastaların çoğu erkektir ve literatür verileri ile uyumludur.

Gomez ve ark.'ları (95) tarafından yapılan 16 yaş üstü akut lösemi tanılarını sahip 1018 hastanın dahil edildiği çalışmada, cinsiyet grupları ile akut lösemi tanısı arasında istatistiksel bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda da cinsiyet grupları ile tanı grupları arasında bir ilişki olmadığı saptanmış olup literatür verileri ile uyumludur. Jung ve ark.'larının (96) 4261 hematolojik malignite tanılı kadın hastanın dahil edildiği ve kolesterol seviyelerinin incelendiği çalışmasında; lipid parametereleri ile hematolojik malignite grupları arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise hematolojik malignite tanı grupları ile HDL, LDL, TG ve total kolesterol seviyeleri arasında ilişki saptanmayıp literatür verileri ile benzerdir.

Kleinstern ve ark.'ları ve Morimoto Y. ve ark.'larının (97, 98) yapmış oldukları retrospektif çalışmalarda, NHL tanısı alan hastalar ile kolesterol değerleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. NHL tanısı alan remisyondaki hastalarda ise HDL değeri düşük ve TG değerleri yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da remisyon

grubundaki hastaların HDL seviyeleri nüks grubundaki hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu literatür verileri çalışmamızı destekleyici niteliktedir. Gao ve ark.'larının (99) 5 yıl boyunca 761 KLL tanılı hastanın takip edilerek yapıldığı prospektif çalışmasında, kemoterapi sonrası tam veya kısmi remisyona ulaşan KLL hastalarında başlangıça kıyasla TG, HDL ve LDL seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir ve tedavi sonrası HDL ve LDL yükselmesinin olumlu sağkalım ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu literatür verileri ise çalışmamız ile uyumlu değildir.

Karthik'nin (100) AML, KML, NHL ve HL tanılarına sahip 50 hastanın lipid profili ile bunun hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile yapmış olduğu çalışmasında, hasta grupları ile yaş dağılımı arasında bir ilişki olmadığını saptamıştır. Healy ve ark.'larının (101) yapmış oldukları bir çalışmada, KML tanılı hastaların remisyon sürelerinin AML tanılı hastalara göre daha uzun ve sağkalım oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Minciacchi ve ark.'larının (102) 2021'de yapmış oldukları retrospektif çalışmada, yeni tedaviler sayesinde diğer hematolojik malignite tanılarına kıyasla en çok olumlu sonucu KML tanısı alan hastalarda olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da HDL, LDL, TG ve total kolesterol düzeyleri ile tanı konulan kişilerin tanıdan tedavi sonucu remisyona giriş ve remisyondan nüks gelişme süresi incelendiğinde, lipid düzeyleri ile remisyona giriş ve nüks gelişme süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak kronik lösemi grubundaki hastaların remisyonda kalma süresinin diğer hasta gruplarına göre daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu literatür verileri çalışmamız ile uyumludur.

Morel ve ark.'larının (103) yaptığı ALL tanısı almış 80 tane hastanın dahil edildiği çalışma sonucuna göre, ALL'den kurtulan 40 tane hasta ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber hayatta kalan ALL hastalarında HDL değerlerinin düşük, LDL ve TG değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Antony ve ark.'larının (104) santral sinir sistemi tutulumu olan ALL tanılı 33 hastanın dahil edildiği çalışmasında, düşük kolesterol seviyelerinin lösemik hücre proliferasyonunu azalttığını ve apoptozu indüklediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da akut lösemi tanı grubu ile lipid parameterleri arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda remisyon grubundaki hastaların ortalama HDL düzeyinin nüks grubundakilere göre daha düşük olduğu gösterilmiş olup bu literatür verileri çalışmamızı desteklemektedir. Jeong ve ark.'larının (105) 20 yaş üstü

hematolojik malignite tanısına sahip olan 9.596.145 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, HDL düzeyinin düşük olması önemli bir prognostik faktör ve tanı konulmadan önce iyi bir belirteç olabileceği saptanmıştır. Öztürk'ün (106) hematolojik malignite tanısı alan 1213 hastayı dahil ettiği retrospektif bir çalışmada hastaların kontrol grubuna göre HDL, LDL ve total kolesterol seviyelerinin düşük, TG seviyesinin yüksek olduğu saptanmış ve hipolipidemi saptanan kişilerde malignite açısından araştırma yapılması önerilmiştir. Çalışmamızda ise HDL, LDL, TG ve total kolesterol düzeyleri ile akut lösemi grubu ve hastaların remisyona girme ve remisyonda kalma süresine bakıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu literatürlere bakıldığında çalışmamızın sonuçları ile uyum olmadığını söyleyebiliriz.

Nannini ve ark.'larının (107) yapmış oldukları bir çalışmada, yaş artışıyla KLL nüksetmesine kadar geçen süre arasında pozitif bir ilişkili olduğu saptanmıştır. Fresa ve ark.'larının (108) yapmış oldukları bir çalışmada, KLL insidansının 85 yaş üstü hastalarda daha çok arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda kronik lösemi hasta grubunda tanı ile nüks arasındaki süre ile yaş arasında pozitif yönlü orta şiddetli bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamız literatür verileri ile uyumludur. Tian ve ark.'larının (109) yapmış olduğu bir çalışmada, KLL hastaları arasında, genç hastalarda nüksetme oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki kronik lösemi hasta grubunun istatistiksel sonuçlarına göre yaş ile nüks ilişkisi bu literatür verileri ile uyumlu değildir. Yavaşoğlu ve ark.'larının (110) KLL tanısı almış 516 yetişkin hasta ile 71 kontrol grubunu dahil ettiği çalışmada, KLL tanılı hastalarda HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerinin düşük ve TG düzeylerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Bu literatürün TG verileri, çalışmamızdaki kronik lösemi hasta grubunun istatistiksel sonuçları ile uyumludur.

Choi ve ark.'larının (111) yaptığı çalışmada; 40 yaş üstü 3.527.776 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişilerin 5 yıl boyunca HDL, LDL, TG ve total kolesterol değerleri takip edilmiştir. 5 yıl içinde bu çalışma grubunda 969 kişide MM tanısı konulmuştur. MM tanılı hastaların düşük HDL seviyesine sahip oldukları ama LDL, TG ve total kolesterol seviyeleri ile anlamlı ilişki saptayamadıkları bildirilmiştir. Çalışmamızda da MM hastaları ile hiçbir lipid değeri arasında ilişki saptanmamış olup bu literatür verileri çalışmamızı destekleyici niteliktedir. Li ve ark.'larının (112) yeni tanı almış 153 MM hastanın dahil edildiği ve kolesterol düzeylerinin MM hastalarında

prognostik bir deęerinin olup olmadıęını amaçlayan çalıřmasında; HDL, LDL ve TG deęerlerinin MM hastalarında anlamlı derecede dūřuk olduęu bulunmuř ve MM hastaları için prognostik belirteçler olarak kullanılabileceęi ileri sūrūlmūřtır. Bu literatūr verisi ise çalıřmamız ile uyumlu deęildir.

Kleinstern ve ark.'larının (97) 2261 diffūz būyūk B hūcreli lenfoma, 2179 kronik lenfositik lōsemi, 2142 folikūler lenfoma ve 824 marjinal zon lenfoma tanılı hastaların dahil edildięi çalıřmasında; HDL, LDL, TG ve total kolesterol dūzeyleri ile tanı grupları arasındaki iliřkiyi incelenmiř ve HDL ile lenfoma arasında iliřki bulunmadıęı gōsterilmiřtir. Çalıřmamızda da lenfoma tanı grubu ile lipid seviyeleri arasında iliřki saptanmamıř olup bu literatūr verileri çalıřmamız ile uyumludur. Matsuo ve ark.'larının (113) 221 lenfoma tanılı yetiřkin hastada yaptıęı çalıřmada, HDL dūzeyi dūřuk olan hastaların yūksek HDL seviyesine sahip olan hastalara gōre daha kısa bir saękalım gōsterirken, dūřuk veya yūksek LDL ve TG seviyesine sahip olan hastalar için saękalım açısından korelasyon olmadıęı gōsterilmiřtir. Çalıřmamızda HDL, LDL, TG ve total kolesterol seviyeleri ile lenfoma tanılarına sahip remisyon ve nūks grubunda bulunan hastalar arasında iliřki saptanmadıęı için bu literatūr çalıřmamızı destekleyici niteliktedir. Komiya ve ark.'larının (114) yaptıkları, lenfoma tanılı 140 hastanın dahil edildięi ve bu hastaların 29 ay boyunca takip edildięi prospektif çalıřmasında, dūřuk HDL seviyesine sahip lenfomalı hastaların klinik gidiřinin yūksek HDL seviyesine sahip olan lenfoma hastalarına gōre daha kōtū seyir izledięi ve de nūks geliřmesinin daha fazla olduęu gōsterilmiřtir. Alford ve ark.'larının (115) yaptıęı 519 HL ve 12635 NHL tanılı hastaların dahil edildięi çalıřmada, lenfoma hastalarının HDL, LDL ve total kolesterol seviyelerinin tanı ōncesi 10 yıl boyunca izlenmiř ve dūřuk kolesterolūn prelinik bir lenfoma belirtci olabileceęi belirtilmiřtir. Bu literatūr verileri ise çalıřmamız ile uyumlu deęildir.

Araştırmanın sınırlılıkları:

- 1) Evren seçiminin 131 hasta olması nedeniyle sonuçların genellenebilirliğinin düşmesi
- 2) Çalışmaya katılan hastalardan sadece tanı öncesi ve tedavi sonrası lipid parametrelerine bakılmış olması
- 3) Çalışmanın 2015-2021 tarihi arasında olması ve uzun takipli çalışmalara gerek duyulması
- 4) Kayıtların veya verilerin yetersiz olması
- 5) Hastaların yan etkiler ya da tedaviden memnun olmaması gibi nedenlerle takiplerine gelmemesi
- 6) Veri toplamada farklı gereç ve yöntemlerin kullanılması

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan az sayıdaki çalışmalarda hematolojik malignite ile HDL, LDL, TG ve total kolesterol düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Biz de tek merkezli çalışmamızda bu ilişkiyi göstermeye çalıştık. Ancak hematolojik malignite ile kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkinin daha büyük ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Ciesla B. Hematology in practice: Fa Davis, 2018.
2. Khan MI AN, Fatima SH. Haematological disorders; analysis of hematological disorders through bone marrow biopsy examination. Professional Med J 2018; (6): 828.
3. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. Molecular Medicine. 2018; 24: 1-15.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20): 2391-405.
5. Deshantri AK, Varela Moreira A, Ecker V, Mandhane SN, Schiffelers RM, Buchner M, et al. Nanomedicines for the treatment of hematological malignancies. Journal of Controlled Release. 2018; 287: 194-215.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(20): 2375-90.
7. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiatton C, Pavlovsky M, Abenoza LM, Agreda GP, Armenta J, et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. Journal of Global Oncology. 2019; (5): 1-19.
8. Craver BM, El Alaoui K, Scherber RM, Fleischman AG. The Critical Role of Inflammation in the Pathogenesis and Progression of Myeloid Malignancies. Cancers [Internet]. 2018; 10(4).
9. Arnold SF, Jon CA, Sandeep G, Mikkael AS. Classification of hematopoietic neoplasms. uptodate. 2020.
10. Arnold SF, Jon CA, Sandeep G, Mikkael AS. Classification of hematopoietic neoplasms. UpToDate. 2022.
11. Daniel A. Arber AO, Robert H, Jürgen T, Michael JB, Michelle MLB, Clara D. Bloomfield MC, James WV. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. 2016.
12. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. Leukemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC, 2022.
13. Brunning RD. Classification of acute leukemias. Seminars in Diagnostic Pathology. 2003; 20(3): 142-53.

14. Betsy Bickert Poon AHS. Leukemia Classification, 2017. [Available from: <https://basicmedicalkey.com/acute-leukemias-2/>].
15. Arı P. Acute Myeloid Leukemia: A Review. PubMed, 2020.
16. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2018; 93(10): 1267-91.
17. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood cancer journal*. 2016; 6(7): e441-e.
18. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006; 107(9): 2099-107.
19. Sultan S, Zaheer HA, Irfan SM, Ashar S. Demographic and clinical characteristics of adult acute Myeloid Leukemia-tertiary care experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17(1): 357-60.
20. Storey S, Gray TF, Bryant AL. Comorbidity, physical function, and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia. *Current geriatrics reports*. 2017; 6: 247-54.
21. Horne G, Kinstrie R, Copland M. Novel drug therapies in myeloid leukemia. *Pharmaceutical patent analyst*. 2015; 4: 187-205.
22. Cocco N, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. Next-Generation Sequencing in Acute Lymphoblastic Leukemia. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20 (12).
23. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2020; 40: 330-42.
24. Klco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nature reviews Cancer*. 2021; 21(2): 122-37.
25. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016; 91 (11): 1645-66.
26. Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Ghanima W, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular diseases in patients with chronic myeloproliferative neoplasms—impact of comorbidity. *Clinical epidemiology*. 2019; 955-67.
27. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (15): 1416-30.

28. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells*. 2021; 10 (1): 117.
29. Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Reviews*. 2021; 49: 100825.
30. Karakulak EA, Haznedaroğlu İC. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49 (1): 1-10.
31. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American journal of hematology*. 2020; 95 (6): 691-709.
32. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology and etiology of chronic myeloid leukemia. *Neoplastic diseases of the blood*. 2018; 9-17.
33. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells [Internet]*. 2021; 10 (1).
34. Yassin MA, Ata F, Mohamed SF, Alkhateeb A, Naeem U, Al-Qatami AI, et al. Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: a review. *survey of ophthalmology*. 2022; 67 (2): 530-43.
35. Spivak JL. Polycythemia vera. *Current treatment options in oncology*. 2018; 19: 1-14.
36. Büyükaşık Y, Ali R, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. *Turk J Med Sci*. 2018; 48 (4): 698-710.
37. 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 (6): 453-9.
38. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. *Cancers*. 2020; 12 (7).
39. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA oncology*. 2015; 1 (1): 97-105.
40. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2018; 93 (12): 1551-60.
41. Justiz Vaillant AA, Stang CM. Lymphoproliferative Disorders. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

42. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *Journal of clinical and experimental hematopathology* : JCEH. 2020; 60 (4): 146-58.
43. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019; 94 (11): 1266-87.
44. Yang S-M, Li J-Y, Gale RP, Huang X-J. The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology? *Blood Reviews*. 2015; 29 (3): 205-13.
45. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoechstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020; 135 (21): 1859-69.
46. Surowiec I, Świdarska-Kołacz G, Zmorzyński S. Chronic lymphocytic leukemia—clinical course, prognostic parameters, prognostic markers. *Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis Studia ad Didacticam Biologiae Pertinentia*. 2016; (VI): 31-41.
47. Korubo KI, Okite UP, Ezeugwu SI. Chronic Lymphocytic Leukemia: Prognostic Factors at Presentation in a Resource-Limited Center. *JCO global oncology*. 2021; 7: 56-62.
48. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021; 32 (1): 23-33.
49. Álvarez-Vera JL, Aguilar-Luevano J, Alcívar-Cedeño LM, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortiz L, Báez-Islas PE, et al. Mexican consensus on Hodgkin's lymphoma. *Gaceta medica de Mexico*. 2021; 157 (Suppl 2): S1-s16.
50. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68 (2): 116-32.
51. Hjalgrim H, Jarrett RF. Epidemiology of Hodgkin lymphoma. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview*. 2020: 3-23.
52. Facciola A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, d'Aleo F, D'Andrea F, Visalli G, et al. Hodgkin's lymphoma in people living with HIV: Epidemiology and clinical management. *WCRJ*. 2019; 6: e1295.
53. Metzger ML, Mauz-Körholz C. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2019; 185 (6): 1142-57.

54. Re A, Cattaneo C, Rossi G. HIV and lymphoma: from epidemiology to clinical management. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2019; 11 (1).
55. Cerhan JR. Epidemiology of follicular lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2020; 34 (4): 631-46.
56. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2018; 93 (5): 704-15.
57. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18 (6): 755-81.
58. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2020; 95 (8): 978-89.
59. Bosch-Schips J, Granai M, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Grey Zones of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancers*. 2022; 14 (3).
60. Bosch-Schips J, Granai M, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Grey Zones of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancers [Internet]*. 2022; 14 (3).
61. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018; 115 (31-32): 535-40.
62. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2021; 398 (10310): 1518-27.
63. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017; 390 (10091): 298-310.
64. Singh R, Shaik S, Negi BS, Rajguru JP, Patil PB, Parihar AS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Journal of family medicine and primary care*. 2020; 9 (4): 1834-40.
65. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences [Internet]*. 2021; 9 (1).
66. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2020; 10 (6).
67. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
68. Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *Bmj*. 2018; 362.

69. Ninkovic S, Lambert J. Non-hodgkin lymphoma. *Medicine*. 2017; 45 (5): 297-304.
70. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatric radiology*. 2019; 49: 1545-64.
71. Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical impact of the 2016 update to the WHO lymphoma classification. *Current treatment options in oncology*. 2017; 18: 1-25.
72. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022; 140 (11): 1229-53.
73. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018; 32 (9): 1883-98.
74. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2021; 9 (1).
75. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *The Journal of clinical investigation*. 2020; 130 (4): 1565-75.
76. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological oncology*. 2019; 37 Suppl 1 (Suppl 1): 62-5.
77. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences [Internet]*. 2021; 9 (1).
78. Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer treatment reviews*. 2021; 100: 102284.
79. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical medicine (London, England)*. 2019; 19 (1): 58-60.
80. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022; 40 (29): 3406-18.
81. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment. *Current oncology reports*. 2019; 21: 1-10.

82. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. Blood cancer journal. 2018; 8 (5): 47.
83. Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, cholesterol. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
84. Ceyhan C, Sivri F. Lipid therapy in young and elderly. Updates In Cardiology Of The Turkish Society Of Cardiology. 2020; 3 (1): 16-9.
85. Pedersen KM, Çolak Y, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low high-density lipoprotein and increased risk of several cancers: 2 population-based cohort studies including 116,728 individuals. J Hematol Oncol. 2020; 13 (1): 129.
86. Brendolan A, Russo V. Targeting cholesterol homeostasis in hematopoietic malignancies. Blood. 2022; 139 (2): 165-76.
87. Chimento A, Casaburi I, Avena P, Trotta F, De Luca A, Rago V, et al. Cholesterol and its metabolites in tumor growth: therapeutic potential of statins in cancer treatment. Frontiers in endocrinology. 2019; 9: 807.
88. Loosen SH, Kostev K, Luedde M, Luedde T, Roderburg C. Low blood levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol are positively associated with cancer. Journal of cancer research and clinical oncology. 2022; 148 (11): 3039-46.
89. Wang C, Lin T, Wang X, Yu Z, Zhuge X, Cui W, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol levels are associated with malignant intraductal papillary mucinous neoplasms: A multicenter study. Lipids in health and disease. 2021; 20 (1): 1-8.
90. Bayram F, Satman İ, Sabuncu T, Sönmez A, Cesur FM, Şahin İ, Güldiken S, Eren MA. TEMD dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2021.
91. Choi J, Peters M, Mueller R. Correlational analysis of ordinal data: From Pearson's r to Bayesian polychoric correlation. Asia Pacific Education Review. 2010; 11: 459-66.
92. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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 (3): 209-49.
93. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer. 2021.
94. Hossain M, Khan M, Rabbani M, Khatun H, Munira S, Morshed M, et al. Diagnosed hematological malignancies in Bangladesh -a retrospective analysis of over 5000 cases from 10 specialized hospitals. 2020.

95. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, del Carmen López-Sánchez M, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017; 17 (1): 46-51.
96. Jung W, Jeon KH, Kang J, Choi T, Han K, Jin S-M, et al. Association between Cholesterol Level and the Risk of Hematologic Malignancy According to Menopausal Status: A Korean Nationwide Cohort Study. *Biomedicines* [Internet]. 2022; 10 (7).
97. Kleinstern G, Camp NJ, Berndt SI, Birmann BM, Nieters A, Bracci PM, et al. Lipid Trait Variants and the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2020; 29 (5): 1074-8.
98. Morimoto Y, Conroy SM, Ollberding NJ, Henning SM, Franke AA, Wilkens LR, et al. Erythrocyte membrane fatty acid composition, serum lipids, and non-Hodgkin's lymphoma risk in a nested case-control study: the multiethnic cohort. *Cancer causes & control : CCC*. 2012; 23 (10): 1693-703.
99. Gao R, Du K, Liang J, Xia Y, Wu J, Li Y, et al. Low Serum Cholesterol Level Is a Significant Prognostic Factor That Improves CLL-IPI in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24 (8).
100. Karthik S. Prognostic Significance of Lipid Profile Alterations in Course of Hematological Malignancies. 2020.
101. Healy FM, Dahal LN, Jones JRE, Floisand Y, Woolley JF. Recent Progress in Interferon Therapy for Myeloid Malignancies. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 769628.
102. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021; 10 (1).
103. Morel S, Leahy J, Fournier M, Lamarche B, Garofalo C, Grimard G, et al. Lipid and lipoprotein abnormalities in acute lymphoblastic leukemia survivors [S]. *Journal of lipid research*. 2017; 58 (5): 982-93.
104. Cousins AF, Olivares O, Michie AM, Gottlieb E, Halsey C. Association of CNS involvement in childhood acute lymphoblastic leukaemia with cholesterol biosynthesis upregulation. *The Lancet*. 2017; 389: S35.
105. Jeong SM, Choi T, Kim D, Han K, Kim SJ, Rhee SY, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol level and risk of hematologic malignancy. *Leukemia*. 2021; 35 (5): 1356-64.

106. Ozturk E. The Relationship Between Hematological Malignancy and Lipid Profile. *Medeniyet medical journal*. 2021; 36 (2): 146-51.
107. Nannini DR, Cortese R, Egwom P, Palaniyandi S, Hildebrandt GC. Time to relapse in chronic lymphocytic leukemia and DNA-methylation-based biological age. *Clinical epigenetics*. 2023; 15 (1): 81.
108. Fresa A, Autore F, Galli E, Tomasso A, Stirparo L, Innocenti I, et al. Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10 (21).
109. Tian Z, Liu M, Fang X, Zhou X, Li P, Li Y, et al. Distinct Age-Related Clinical Features and Risk Assessment in Chinese With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Frontiers in oncology*. 2022; 12: 885150.
110. Yavasoglu I, Sargin G, Yilmaz F, Altındag S, Akgun G, Tombak A, et al. Cholesterol Levels in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of the National Medical Association*. 2017; 109 (1): 23-7.
111. Choi T, Choi IY, Han K, Jeong S-M, Yoo JE, Rhee SY, et al. Lipid Level, Lipid Variability, and Risk of Multiple Myeloma: A Nationwide Population-Based Study of 3,527,776 Subjects. *Cancers [Internet]*. 2021; 13 (3).
112. Liu X, Xu P, Wang L, Zhang C, Wang M, Ouyang J, et al. Cholesterol Levels Provide Prognostic Information in Patients with Multiple Myeloma. *Clin Lab*. 2020; 66 (4).
113. Matsuo T, Tashiro H, Shirasaki R, Sumiyoshi R, Yamamoto T, Saito S, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol level has a significant prognostic impact on outcomes of follicular lymphoma patients. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (30): e29541.
114. Komiya I, Tomoyose T, Ouchi G, Yara T, Higa S. Low level of serum HDL-cholesterol with increased sIL-2R predicts a poor clinical outcome for patients with malignant lymphoma and adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cytokine*. 2018; 105: 57-62.
115. Alford SH, Divine G, Chao C, Habel LA, Janakiraman N, Wang Y, et al. Serum cholesterol trajectories in the 10 years prior to lymphoma diagnosis. *Cancer causes & control : CCC*. 2018; 29 (1): 143-56.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 06/10/2021
TOPLANTI NO : 2021/19

KARARLAR :

- 1-** Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Müzeyyen ARSLANER AK'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Hematolojik Malignitelerde Kolesterol Seviyelerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I / G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı