

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

AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA PROLAKTİN DÜZEYİ İLE ANEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Halide Sena GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fuat ERDEM

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 20.02.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900059279 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Halide Sena GÜRBÜZ'ün "Akut Lösemili Hastalarda Prolaktin Düzeyi ile Anemi Arasındaki İlişki" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 25.02.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

Dr.Öğr.Üyesi. Pınar TOSUN TAŞAR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

“Akut Lösemili Hastalarda Prolaktin Düzeyi İle Anemi Arasındaki İlişki” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 23.09.2016 tarih 1600216215 sayılı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 28.09.2016 tarih 6 no’lu oturumunun 52 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 24.10.2016 tarih ve 6 no’lu oturumunun 20 no’lu kararı ile Prof. Dr. Fuat ERDEM denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Halide Sena GÜRBÜZ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematopoez ve Akut Lösemi.....	3
2.2. Hormonlar ve Anemi İlişkisi	5
2.3. Hormonlar ve Malignite İlişkisi	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler	14
3.2. İstatistiksel Analizler	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA.....	73
5.1. Akut Lösemi – PRL İlişkisi.....	73
5.2. Akut Lösemi – TSH İlişkisi	82
5.3. Akut Lösemi – DHEAS İlişkisi	83
5.4. Akut Lösemi – Östrojen ve Progesteron İlişkisi	85
5.5. Akut Lösemi – FSH ve LH İlişkisi	88
5.6. Akut Lösemi – Trombosit ve Lenfosit İlişkisi.....	92
5.7. CRP – Anemi ilişkisi ve Akut Lösemi – CRP İlişkisi.....	93
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	95
KAYNAKLAR.....	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: AML ve ALL Tanılı Hastalarda Saptanan Mutasyon veya Sitogenetik Bozuklukların Tipleri ve Dağılımı.....	19
Şekil 2: Mutasyon veya Sitogenetik Bozukluk Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda Blast Yüzdelerinin Dağılımı.....	19
Şekil 3: Sitogenetik Bozukluk Saptanan AML ve ALL Tanılı Hastalarda Sitogenetik Bozukluk Tipi ile Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki.....	20
Şekil 4: Akut Lösemi Tipi ile Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki	21
Şekil 5: PRL Değeri ile Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki	22
Şekil 6: CRP Değerleri İle Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki.....	23
Şekil 7: Akut Lösemi Hastalarında Alınan Kemoterapi Protokolü ile Sağ Kalım Arasındaki İlişki.....	23

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Prolaktin İçin Referans Aralıkları	6
Tablo 2: Laboratuvar Ölçümlerinin Değer Aralıkları	15
Tablo 3: Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Tanılarına Göre Dağılımları.....	17
Tablo 4: Hastaların Tanılarına ve Cinsiyetlerine Göre Sağ Kalım / Mortalite Oranları	18
Tablo 5: Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 6: Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Ve Tedavi Sonrası 28. Günde Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması	26
Tablo 7: Erkek Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması	28
Tablo 8: Kadın Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması	30
Tablo 9: Erkek Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Ve Tedavi Sonrası 28. Günde Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması	32
Tablo 10: Kadın Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Ve Tedavi Sonrası 28. Günde Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması	34
Tablo 11: Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	36

Tablo 12: Tedavi Sonrası 28. Günde Hastaların Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	39
Tablo 13 : Erkek Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	41
Tablo 14: Kadın Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	43
Tablo 15: Erkek Hastaların Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	45
Tablo 16: Kadın Hastaların Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	47
Tablo 17: ALL Hastalarında Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	49
Tablo 18: ALL Hastalarında Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan İle Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	51
Tablo 19: AML Hastalarında Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	54
Tablo 20: AML Hastalarında Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması	56
Tablo 21: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan PRL ve Hb Değerlerinin TSH, DHEAS ve CRP Değerleri ile Korelasyonu	59

Tablo 22: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 28. Günde Bakılan DHEAS Değerlerinin Periferik Venöz Kan ve Kemik İliği Aspirasyon Kanlarındaki Dağılımı	60
Tablo 23: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan DHEAS Değerlerinin Durumu ile Anemi Varlığı Arasındaki İlişki	61
Tablo 24: Tedavi Öncesi Dönem İle Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ve Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan DHEAS Değerlerinin Durumu ile Sağ Kalım / Mortalite Arasındaki İlişki.....	61
Tablo 25: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan Östrojen Düzeyleri İle Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi	62
Tablo 26: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan FSH Değer Durumları ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi.....	63
Tablo 27: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan LH Değer Durumları ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi.....	64
Tablo 28: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan Trombosit Değer Durumları ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi.....	64
Tablo 29: Tedavi Sonrası 28. Günde ALL ve AML Hastalarında Lenfosit Sayıları ile Sağ Kalım / Mortalite Arasındaki İlişki	65
Tablo 30: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan CRP ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi.....	66
Tablo 31: Anemi Varlığının Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ve Kemik İliği Aspirasyon Kanlarındaki Dağılımı.....	66

Tablo 32: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında PRL Değerlerinin Dağılımı.....	67
Tablo 33: Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında PRL Değeri ile Yaş Arasında İlişki.....	68
Tablo 34: Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Cinsiyetlere Göre PRL Değeri ile Yaş Arasında İlişki	69
Tablo 35: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında PRL Değeri İle Sağ Kalım / Mortalite Arasındaki İlişki	70
Tablo 36: Tedavi Öncesi Dönem ile Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanda ve Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan Prolaktin Değerleri ile Anemi Arasındaki İlişki	71

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ATL	: Erişkin T hücreli Lösemili
AZT	: 30 Azido-30-Deoksitimidin
β-hCG	: β-Human Koryonik Gonadotropin
CRP	: C Reaktif Protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EPO	: Eritropoetin
ER	: Östrojen Reseptör
FAB	: Fransız – Amerikan – İngiliz
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
fT ₄	: Serbest Tiroksin
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GH	: Büyüme Hormonu
GM-CSF	: Granülosit - Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
Hb	: Hemoglobin
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSC	: Hematopoetik Kök Hücre
HSPC	: Hematopoetik Kök / Progenitör Hücreleri
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LH	: Luteinize Edici Hormon
LHCGR	: Luteinize Edici Hormon / Koriyogonadotropin Reseptör
mRNA	: Messenger RNA
NK	: Naturel Killer
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRL	: Prolaktin
rhPRL	: Rekombinant Prolaktin
Rİ	: Remisyon İndüksiyon

RNA : Ribonükleik Asit
THRa : Tiroid Hormonu Reseptör α
TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Akut Lösemili Hastalarda Prolaktin Düzeyi ile Anemi Arasındaki İlişki

Amaç: Akut lösemi tanısı alan ve henüz tedavi başlanılmamış olan bu hastalardan hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 28. günde eş zamanlı periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan prolaktin ve Hb düzeyi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine akut lösemi (AML ve ALL) tanısı ile yatırılan ve araştırmaya katılmayı kabul eden henüz tedavi başlanılmamış 28 hastadan hem tedavi öncesinde hem de tedavi bittikten sonraki 28. günde eş zamanlı periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanları alınarak; tüm hastalarda prolaktin (PRL), C reaktif protein (CRP), hemogram, free T₄, tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), kortizol ile kadın hastalarda östradiol, β -human koryonik gonadotropin (β -hCG), progesteron ve erkek hastalarda testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri bakıldı. Elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Periferik venöz kan incelemesinde sırasıyla PRL ve Hb değerleri; tedavi öncesi 9,64 (4,63 – 52,07) μ g/lt ve 9,20 (5,80 - 14,20) gr/dl; tedavi sonrası 28. günde ise 12,53 (5,47 – 35,63 μ g/lt ve 10,50 (6,80 – 14,90) gr/dl olarak tespit edildi (sırasıyla p=0,291 ve p=0,385). Kemik iliği aspirasyon kanı incelemesinde sırasıyla PRL ve Hb tedavi öncesi 9,10 (4,69 – 35,39) μ g/lt ve 9,90 (5,00 – 13,00) gr/dl; tedavi sonrası 28. günde ise 11,69 (5,73 – 200,00) μ g/lt ve 9,70 (4,00 – 15,20) gr/dl olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (sırasıyla p=0,180 ve p=0,762).

Sonuç: Akut lösemili hastalarda tedavi öncesi dönemde PRL yüksekliği tespit edilen hastalarda tedavi sonrası dönemde PRL yüksekliğinin devam ettiğini ve bu yüksekliğin gözleendiği tüm hastalarda eş zamanlı aneminin olduğunu tespit ettik. Aneminin varlığı bu hastalarda hipotiroidi, kullanılan ilaçlar, DHEAS düşüklüğü, minimal rezidüel hastalığın varlığı, maligniteye bağlı sitokinlerin

etkisine bağlı olabileceğinden multifaktöryel etkenlerin varlığında PRL ile anemi arasında ilişkiyi gösterecek farklı alışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut Lösemi, Anemi, Prolaktin

ABSTRACT

The Relationship Between Prolactin Levels and Anemia in Patients with Acute Leukemia

Aim: To evaluate whether there is any relationship between the levels of prolactin and Hb in patients with acute leukemia and those who have not yet started treatment, both in the pre-treatment period and 28 days post-treatment, with simultaneous peripheral venous blood and bone marrow aspiration blood.

Material and Method: A total of 28 patients with acute leukemia (AML and ALL) who were admitted to the Department of Internal Medicine of Atatürk University, Faculty of Medicine, and who had not yet started treatment, were treated with simultaneous peripheral venous blood and bone marrow aspiration blood at 28 days post-treatment; prolactin (PRL), C reactive protein (CRP), hemogram, free T₄, thyroid stimulating hormone (TSH), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), cortisol in all patients and estradiol, β -human chorionic gonadotropine (β -hCG), progesterone in female patients and testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in male patients. The data were compared.

Results: In peripheral venous blood examination prolactin and Hb values; before treatment, 9,64 (4,63 – 52,07) μ g/lit and 9,20 (5,80-7,20) gr/dl; at the 28th day of treatment, 12,53 (5,47 – 35,63) μ g/lit and 10,50 (6,80 – 14,90) gr / dl were determined respectively (p=0,291 and p=0,385, respectively). In bone marrow aspiration blood examination prolactin and Hb values; before treatment, 9,10 (4,69 – 35,39) μ g/lit and 9,90 (5,00 – 13,00) gr/dl; at the 28th day of treatment, 11,69 (5,73 - 200,00) μ g/lit and 9,70 (4,00 - 15,20) gr/dl were determined respectively and no statistically significant relationship was found between them (p=0,180 and p=0,762 respectively).

Conclusion: We found that patients with acute leukemia had elevated PRL in the post-treatment period in patients with elevated PRL levels in the pre-treatment period, and all patients with this elevation had concurrent anemia. Since the presence of anemia may be due to the effect of hypothyroidism, drugs used,

low DHEAS, presence of minimal residual disease, and the effect of cytokines due to malignancy, different studies are needed to show the relationship between prolactin and anemia in the presence of multifactorial factors.

Key Words: Acute Leukemia, Anemia, Prolactin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dolaşımdaki kan hücreleri, hematopoez denilen bir süreçle kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücreler tarafından oluşturulmaktadır (1-3). İnsan hematopoetik kök / progenitör hücreleri (hematopoietic stem / progenitor cells, HSPC) çeşitli sitokinlere, büyüme faktörlerine ve hormonlara cevap vermekte ve bu ligandların reseptörlerini ifade etmektedir (4-7). Hematopoetik kök hücrelerin hemen hemen tüm hormon reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (8). Sistemik hormonlar, özellikle seks hormonları, hematopoetik sistemin düzenlenmesinde rol oynar (9). Ön hipofiz hormonları kemik iliği üzerinde çok sayıda etkiye sahiptir. Hipofiz hormon düzeylerindeki değişiklikler hematolojik değişikliklerle ilişkilidir (10). Bu ligandların etkisi altında miyeloid ve lenfoid dizilerin kök hücrelerine farklılaşan hematopoetik kök hücreler; olgun kan hücrelerini oluştururlar (11, 12). Normal hematopoezdeki bozukluklar, hematopoetik neoplazilerden biri olan akut lösemiye neden olabilir. Lösemi; hematopoetik kök hücrenin normal kan hücrelerini oluşturmak üzere farklılaşma aşamalarından geçerken bir dizi genetik değişim sonucu olgunlaşma kusuru sergilemesi ve bu olgun olmayan klonal hücrelerin (blast) hızla çoğalarak kemik iliği ve periferik venöz kanda birikmesi ile meydana gelen heterojen bir hastalık grubudur (13-16). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 Sınıflandırması'na göre akut lösemiler, Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfositik Lösemi (ALL) olarak iki ana başlığa ayrılmaktadır (17, 18).

Blastların kemik iliğinde aşırı çoğalması; olgun hematopoetik hücrelerin (eritrosit, trombosit, lökosit) üretimini azaltmaktadır ve bu durum anemi, kanama ve enfeksiyon riskini artırmaktadır (17, 19-21). Akut lösemi hastaları genellikle pansitopeninin (örneğin anemi, nötropeni ve trombositopeni) komplikasyonları ile ilgili semptomlar gösterir (17, 19, 20). Anemi, hematolojik malignitelerin sık görülen bir özelliğidir (22). Kanserli çocuklarda anemi, yetişkinlerde rapor edilenlerin aksine, kusurlu eritropoetin (EPO) üretimi ile ilişkili olmayıp; iliğin eritropoetik aktivitesindeki azalma ile ilişkilidir. Bu hastalarda gözlenen eritroid progenitör aktivitedeki azalmanın malignite ile ilişkili sitokinlerin etkisine bağlı olması olasıdır (23). Akut lösemili hastalarda anemiye yol açan sebepler tartışmalıdır ve lösemik blastlardan veya kemik iliği mikroçevresinden salgılanan

sitokinlerin anemiye katkısı bilinmektedir (24). Çoklu hormonal defektin, kemik iliği fonksiyonunun baskılanmasına katkıda bulunabileceği, prolaktin (PRL) antikorlarının hipofizektomili sıçanlarda anemiyi arttırdığı ve PRL uygulamasının normal miyeloid ve eritroid parametrelerini geri kazandırabileceği gözlemine dayanılarak PRL'nin hematopoez üzerindeki rolü için bir kanıt elde edilmiştir (25-28).

Seks hormonları, insanlarda tümörlerin başlangıcında ve ilerlemesinde yer alır (29). Hipofizer ve gonadal seks hormonları; akciğer kanseri, rabdomiyosarkom ve lösemi gibi malignitelerin patogenezinde rol oynar (30). İnsan CD34 + blastlarının PRL reseptörünü eksprese ettiği ve PRL'nin sıçan Nb2 lenfoma hücrelerinde bir onkogen ve insan T hücreli lösemi Jurkat hücre dizisinde de bir otokrin büyüme faktörü olduğu bildirilmiştir (31-33). Hormonların akut lösemi gelişimine katkısının yanı sıra blastik hücrelerin kendileri de hormon salgılamakta ve galaktore gibi lösemnin farklı türde prezentasyon şekillerine yol açmaktadır. Galaktore akut lösemnin nadir görülen bir özelliğidir (34, 35). Galaktore ile prezente olan biri ALL ve ikisi AML olan üç olgu sunumunda, hipofiz tümörü veya hipofiz bezinin lösemik blastlarla infiltrasyonu olmadan galaktore ile lösemi birlikteliği tanımlanmış; bildirilen bu üç olgunun ikisinde lösemi tedavisi sonrası galaktore ve hiperprolaktinemi düzelmiştir. Hipofizer ve hipotalamik lezyonun yokluğunda hiperprolaktineminin, ektopik PRL sekresyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. PRL'nin lösemik blastlardan veya kemik iliği stromal ve diğer ilik hücrelerinden ya da hepsinden kaynaklanıyor olabileceği ifade edilmiştir (35). Ön hipofiz hormonları ile gonadal seks hormonlarının hem normal hematopoeze hem de akut lösemi gelişimine katkısı olduğu daha önce literatürde gösterilmiştir (9, 29, 30). Ayrıca ön hipofiz hormonu olan PRL'nin ektopik olarak akut lösemi hastalarında blastik hücrelerinden salgılandığını gösterilmiştir (35). Çalışmamızda akut lösemili hastalarda kemik iliği ve periferik venöz kanda bakılan ön hipofiz hormonlarının [Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), Luteinize Edici Hormon (LH), Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) ve Prolaktin (PRL)], gonadal seks hormonlarının (östrojen, testosteron) ve adrenal seks hormonlarının [androstenedion, Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS)] düzeyleri ve bu hormon düzeylerinin (özelde PRL düzeylerini) akut lösemili hastalardaki hematopoez ve anemi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez ve Akut Lösemi

Dolaşımdaki kan hücreleri, hematopoez denilen bir süreçle kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücreler tarafından oluşturulmaktadır (1-3). Hematopoetik kök hücreler multipotenttir ve eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfosit, naturel killer (NK) hücre ve dendritik hücre olmak üzere on çeşit kan hücresine farklılaşma kapasitesine sahiptir. Hematopoezi sürdüren kök hücreler; onarım, kendi kendini yenileme ve bağımlı progenitör hücrelerin üretimi olmak üzere üç temel fonksiyona sahiptir (21). İnsan hematopoetik kök / progenitör hücreleri (HSPC) çeşitli sitokinlere, büyüme faktörlerine, kemokinlere, biyoaktif fosfosfingolipidlere ve hormonlara cevap vermektedir ve bu ligandların reseptörlerini ifade etmektedir (4-7). Hematopoetik kök hücrelerin hemen hemen tüm hormon reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (8). Sistemik hormonlar, özellikle seks hormonları, hematopoetik sistemin düzenlenmesinde rol oynar (9). Ön hipofiz hormonları kemik iliği üzerinde çok sayıda etkiye sahiptir. Hipofiz hormon düzeylerindeki değişiklikler hematolojik değişikliklerle ilişkilidir (10). Androjenler, östrojenler ve progesteron da dahil olmak üzere gonadal hormonların normal HSPC'lerin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiş olmakla birlikte; normal HSPC'lerin FSH, LH ve PRL için fonksiyonel hipofizer reseptörlerini de ifade ettikleri bildirilmiştir (4). Bu ligandların etkisi altında miyeloid ve lenfoid dizilerin kök hücrelerine farklılaşan hematopoetik kök hücreler; her bir kan hücre tipinin son aşamasını oluşturmak üzere tekli gelişim yolları üzerinden dolaşımdaki olgun kan hücrelerini oluştururlar (11, 12). Normal hematopoez, hücre proliferasyona izin veren büyüme faktörlerinin ve spesifik genetik programları aktive eden nükleer transkripsiyon faktörlerinin kombine etkileri ile kontrol edilen; dinamik, yüksek düzeyde regüle edilmiş bir süreçtir (5, 7, 21, 36-38).

Normal hematopoezdeki bozukluklar, hematopoetik neoplazilerden biri olan akut lösemiye neden olabilir. Lösemi; hematopoetik kök hücrenin normal kan hücrelerini oluşturmak üzere farklılaşma aşamalarından geçerken bir dizi genetik değişim sonucu olgunlaşma kusuru sergilemesi ve bu olgun olmayan klonal

hücrelerin (blast) hızla çoğalarak kemik iliği ve periferik venöz kanda birikmesi ile meydana gelen heterojen bir hastalık grubudur (13-16). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 Sınıflandırması'na göre akut lösemiler, Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfositik Lösemi (ALL) olarak iki ana başlığa ayrılmaktadır (17, 18). Miyeloid kök hücrelerden (eritrosit, nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit veya megakaryositlere dönüşen) başlayan lösemilere "Miyeloid Lösemi"; B ve T lenfositlerin olgunlaşmamış formlarından başlayan lösemilere de "Lenfositik Lösemi" denir. "Akut" terimi, lösemnin hızla ilerleyebileceği ve tedavi edilmediği takdirde birkaç ay içinde muhtemelen ölümcül olacağı anlamına gelir (39, 40). Blastların kemik iliğinde aşırı çoğalması; olgun hematopoetik hücrelerin (eritrosit, trombosit, lökosit) üretimini azaltmaktadır ve bu durum anemi, kanama ve artmış enfeksiyon riski gibi çeşitli sistemik problemlerle sonuçlanmaktadır (17, 19-21). Akut lösemi hastaları genellikle pansitopeninin komplikasyonları ile ilgili semptomlar gösterir; bunların arasında dişeti kanaması, ekimoz, epistaksis, menoraji vb. hemorajik bulgular ile güçsüzlük, kolay yorulma, enfeksiyonlar en yaygın görülenleridir (17, 19, 20).

Anemi, hematolojik malignitelerin sık görülen bir özelliği olmaya devam etmektedir (22). Geleneksel olarak, anemiyi açıklamak için iliğin blastlar tarafından işgali, eşlik eden enfeksiyonlar ve malnütrisyon gibi bir takım faktörler kullanılmıştır. Anemi, malignitesi olan hastalarda multifaktöriyeldir, ayrıca verilen tedaviyle de ilgilidir (41). Solid tümörü olan anemili 81 yetişkin hastada yapılan bir çalışmada eritropoetin (EPO) düzeylerinin kansere bağlı anemide uygunsuz bir şekilde düşük olduğu ve eritropoetin eksikliğinin bu anemi formunun gelişimine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (42). Bunun aksine 55'i lösemi ve 56'sı solid tümör tanısı olan anemili 111 çocuğu kapsayan bir çalışmada EPO düzeyi ile anemi arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Kanserli çocuklarda anemi, yetişkinlerde rapor edilenlerin aksine, kusurlu EPO üretimi ile ilişkili olmayıp; iliğin eritropoetik aktivitesindeki azalma ile ilişkilidir. Bu hastalarda gözlenen eritroid progenitör aktivitedeki azalmanın malignite ile ilişkili sitokinlerin etkisine bağlı olması olasıdır (23). Sonraki yapılan çalışmalarda, AML'li hastalarda kemik iliğinde sağlıklı hematopoetik kök hücre sayısının normal olduğu veya arttığı; ancak bu sağlıklı hematopoetik kök hücrelerin daha olgun hematopoetik hücreleri üretme kabiliyetinin lösemik hücrelerce inhibe edildiği ve bu sağlıklı hematopoetik

kök hücrelerin lösemik ortamdan çıkarıldığında, olgun hematopoetik hücreleri üretme kabiliyetini tekrar kazanmakta olduğu görülmüştür (21). ALL ve AML arasındaki eritropoetik aktivite arasında farkların araştırıldığı çalışmada; AML'li hastalarda eritropoetik aktivitenin ALL hastalarına göre daha aktif olduğu görülmüştür (43). Akut lösemili hastalarda lösemik blastlardan veya kemik iliği mikroçevresinden salgılanan sitokinlerin anemiye katkısı bilinmektedir ve anemiye yol açan sebepler bu bulgular eşliğinde tartışmalı olarak kalmaya devam etmektedir (24). Çalışmamızda akut lösemili hastalarda lösemik blastlardan ve kemik iliği mikroçevresinden salgılanan hormonların anemiye katkısının olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2.2. Hormonlar ve Anemi İlişkisi

Hormonların normal hematopoezde rolünü gösteren birçok kanıt vardır (4-9). Hipofizektomili sıçanlarda kemik iliğinde deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezinin bozulmuş ve anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişmiş olduğu; ayrıca böbrek kapsülü altına yerleştirilen sinojen hipofiz greftleri ile ya da sığırdan elde edilen PRL veya büyüme hormonu (GH) ile tedavi sonucunda pansitopeninin düzelmiş olduğu gözlenmiştir. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), FSH, LH ve TSH ile tedavi etkili olmamıştır. Bu sonuçlar, kemik iliği fonksiyonunun hipofiz bezindeki bazı hormonlar tarafından düzenlendiğini göstermektedir (44). Hipofizer yetmezlik nedeniyle anemi gelişmiş 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 12 ay boyunca hidrokortizon ve levotiroksin replasmanı yapılmış ve 20 hastada Hb (Hb) seviyesinin artmış olduğu ancak bir kısmında hala Hb seviyelerinin düşük seyrettiği görülmüştür. Bu durum hipofizer yetmezliğe bağlı anemi tedavisinde levotiroksin ve hidrokortizon tedavilerinin çoğu hastada etkin olmasına rağmen eritropoezde diğer hormonların da etkili olmaları nedeniyle ek replasman (GH, testesteron vb) tedavilerinin gerekli olduğunu göstermiştir (45). Bu hormonlardan PRL, bir polipeptid hormon olarak anterior hipofiz bezinden sentezlenmekte ve salgılanmaktadır. Sadece üreme ve emzirmeye değil, bireyin bağışıklığının düzenlenmesine ve eritropoeze de hizmet eder (46, 47). Çoğu laboratuvarında serum PRL için üst normal değer yaklaşık 20 ng/mL'dir (48). PRL için referans aralıkları Tablo 1'de verilmiştir (49):

Tablo 1: Prolaktin İçin Referans Aralıkları

Cinsiyet	Referans Aralığı
Gebe Olmayan / Emzirmeyen Kadın	2-29 ng/ml
Gebe Kadın (3. Trimester)	10-209 ng/ml
Erkek	2-18 ng/ml

PRL reseptörü, tip 1 sitokin reseptörüdür. EPO, GH, granülosit - makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IL-1 ve IL-7 reseptörlerine yapısal olarak benzerdir (50). PRL reseptörleri, çeşitli dokularda yaygın olarak dağılmıştır (51, 52). 1970'lerden elde edilen vaka raporları, intramüsküler uygulanan sığır PRL'inin hastalarda anemiye düzeltilebileceğini göstermektedir (47). Diamond Blackfan Anemili hastalarda, PRL sekresyonunu arttıran dopamin gibi ilaçların kullanımı sonrası anemide düzelmeye görülmektedir (53). Çoklu hormonal defektin, kemik iliği fonksiyonunun baskılanmasına katkıda bulunabileceği, PRL antikörlerinin hipofizektomili sıçanlarda ölümcül anemiye neden olabileceği ve PRL uygulamasının normal miyeloid ve eritroid parametrelerini geri kazandırabileceği gözlemine dayanılarak PRL'nin hematopoez üzerindeki rolü için bir kanıt elde edilmiştir (25-28). GM-CSF ile indüklenen eritroid hücrelerin in vitro gelişimi, EPO reseptörlerinin PRL tarafından düzenlenmesi ile arttırılmaktadır. Eritroid progenitörlerinin, fonksiyonel bir eritropoetin reseptörü yokluğunda PRL tarafından farklılaşmasının desteklendiği gösterilmiştir (26). İnsanlarda, CD34 + hücreler, PRL reseptörlerini eksprese eder ve koloni analizlerinde bu hücrelere PRL'nin eklenmesi ile bir araştırmada granülositik ve eritrositik progenitörlerin büyümesinin arttığı; başka bir araştırmada ise in vitro PRL uygulamasının eritropoezi uyarmada başarısız olduğu görülmüştür (25). Bununla birlikte, hematopoezde PRL'nin rolüne ilişkin bir fikir birliği yoktur (54).

Normalde üreme ve cinsel işlev için gerekli olan androjenlerin yarım yüzyıldan fazla bir süredir eritropoezi teşvik ettiği de bilinmektedir (55). En önemli androjen testosterondur. Testosteron esas olarak testislerde, az miktarda da

adrenal bezlerde yapılır. Sağlıklı, genç yetişkin erkekler için "normal" testosteron referans aralığı yaklaşık 8 ile 27 nanomolar'dır (56). Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS), bol miktarlarda adrenal korteks tarafından salgılanan androjenlerdir ve endokrinolojik etkileri haricinde immünregülatör, antikanser ve antistres aktivitesi sergiler. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, Alzheimer hastalığı, meme kanseri, Hairy Cell Lösemi ve prostat kanseri olan hastalarda serum DHEA ve DHEAS düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (57). Androjenlerin eritropoezdeki rolü, hayvan araştırmalarında androjenlere cevap olarak Hb sentezinin uyarılması ve insan araştırmalarında da erkeklerde kadınlara göre daha yüksek eritrosit düzeylerinin gözlemlenmesinden sonra belirgin hale gelmiştir. (55). Vazoktemili sıçanlarda yapılan bir çalışmada vazoktemi sonrası hematopoetik aktivitede önemli bir azalma olduğu gösterilmiş ve androjenlerin hematopoezdeki önemi bu çalışmayla doğrulanmıştır (58). Ayrıca, bu tür hayvanlara androjenlerin uygulanması eritrosit sayısında iyileşme ile sonuçlanmıştır (59). İnsanlardaki gözlemsel çalışmalar, her iki cinsiyetteki kan parametreleri arasındaki farkın puberte öncesi belirgin olmadığını; puberte sonrasında ise erkeklerde eritropoezin kadınlara göre daha baskın olduğunu göstermiştir (60). Pubertal dönemde erkeklerde Hb konsantrasyonu; demir eksikliği, gebelik veya kan kaybı vb. parametrelere bağlı olmaksızın kadınlardan daha yüksektir (61). Gözlemsel ve deneysel birçok çalışmada eritropoez ile testosteron arasındaki ilişki gösterilmiştir. Androjenler; EPO salınımını uyarma, kemik iliği aktivitesini artırma ve eritrositlere demir ekleme gibi çeşitli mekanizmalarla hematopoetik sistemi uyarırlar (55). Genç ve yaşlı sağlıklı erkeklerde testosteronun eritropoez üzerine etkisi araştırılmış; Hb ve hematokritin, testosteronun kademeli dozlarına yanıt olarak doğrusal ve doza bağımlı bir şekilde hem genç hem de yaşlı erkeklerde önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (55, 62). Deniz seviyesinden 150 m ve 3400 m yükseklikte yaşayan çocuklarda adrenal androjenlere bağlı hematokrit seviyeleri araştırılmış, deniz seviyesinde ve yüksek rakımda adrenal androjenlerin hematokrit seviyelerini etkilemediği; serum adrenal androjen düzeyleri ile hematokrit değerleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (63). 12-18 yaş arasındaki pubertal kızlar üzerinde yapılan bir araştırmada ise DHEAS düzeyi ile Hb düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği, bu korelasyonun daha düşük bir anemi prevalansı ile ilişkili olduğu görülmüştür (64). Östrojenler, ağırlıklı olarak kadınlarda üretilen cinsiyet gelişimi

ile idamesine, sekonder seks karakterlerine ve doğurganlığa katılan seks hormonlarıdır. Kadınlarda normal referans aralığı, menstrüel siklus ve menopoz durumuna bağlı olarak değişkendir (65). Östrojenler; PRL salgılanmasının başlıca uyarıcılarıdır ve PRL, steroid hormonlarının metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonunu kontrol eder ve gonadotropin salgısını azaltır, bu da östrojen salgılanmasına neden olan geribildirime katkıda bulunur (66). Hipofizer PRL düzeylerinin ölçümlerine dayanan bir çalışmada, östrojenin hipofizer PRL sekresyonunu uyardığı ve progesteronun, PRL sekresyonu üzerindeki östrojen etkisini kısmen inhibe edebileceği sonucuna varılmıştır (67). Yine yapılan çalışmalarda, sistemik östrojen tedavisinin, PRL düzeyini arttırdığını göstermiştir (68). Erkeklerde seks steroid hormonları ile hematokrit arasındaki ilişki üzerine yapılan bir araştırmada total ve serbest yüksek östrojen konsantrasyonlarının yüksek hematokrit ile ilişkili olduğunu, düşük hematokritlere sahip olma olasılıklarının daha az olduğunu ve toplam testosteron seviyesi ile vücut yağ yüzdesi için ayarlamalar yapıldıktan sonra bile yüksek hematokritlere sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Östrojenin doğrudan hematokriti arttırdığına dair bilinen bir mekanizma yoktur; bununla birlikte östrojen, hipoksinin neden olduğu EPO indüksiyonunu baskılayarak EPO'nun etkilerini azalttığı düşünülmektedir (69). Östrojenin, EPO indüksiyonunu nasıl baskıladığı henüz bilinmemektedir. Dişi sıçanlarda demir eksikliğinde östrojenin eritropoetini baskılaması ile ilgili yapılan bir çalışmada, östrojenin; hipoksi, kobalt ve kanama ile meydana gelen EPO indüksiyonunu baskılayabildiği, büyük miktarlarda östrojen uygulamasının tekrarlanması ile hemodilüsyona rağmen sıçanlarda plazma EPO seviyesinde yükselme olmaksızın Hb seviyelerinde hafif bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışma östrojenin bağırsaktan demir emilimini arttırması nedeniyle demir metabolizması üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (70).

Makroprolaktinoması olan erkeklerde anemi yaygındır (71). Hiperprolaktinemi, hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) salınımını ederek, pulsatil gonadotropin (LH ve FSH) salınımını bozmakta ve testosteron salgısını azaltmaktadır. PRL sekresyonunu azaltan tedavi ile testosteron salgısı artmakta; hipogonadizm ve anemi düzelmektedir (71, 72). Eretil disfonksiyon şikayeti ile başvuran, makroprolaktinoma ve anemi tespit

edilerek kabergolin başlanılmış olan hastanın kontrollerinde hiperprolaktinemisinin düzeldiği; ancak aneminin ve hipogonadizmin devam ettiği görülmüştür. Testosteron tedavisi başlanılmış olan hastanın anemisinin ortadan kalkmasının sadece testosteron uygulaması ile birlikte olması nedeniyle; erkeklerde prolaktinomaya bağlı aneminin esas olarak hipogonadizmin varlığına bağlı olduğunu düşünülmüştür (73). Bu bulgular PRL'nin hem anemi hem de eritropoezde rolü olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. PRL eksikliği veya fazlalığı muhtemelen farklı mekanizmalarla anemiye neden olmaktadır (47, 53, 72).

Tiroid hormonlarının eritropoezde rol oynadığı ve laboratuvar hayvanlarında eritropoezi uyardığı uzun süredir bilinmektedir (74). Deney hayvan modelleri ile T_4 'ün eritrosit oluşumunu arttırdığı ve Hb sentezini uyardığı gösterilmiştir (75). Tiroid fonksiyonundaki değişiklikler eritrosit sentezini ve ömrünü etkiler(76). İnsanlarda yapılan çalışmalar, hipotiroidizm ve anemi arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir (74, 77). İnsanlarda anemi ile hipotiroidizm arasındaki ilişki tekrar tekrar onaylanmış, tiroidektomi ile azalmış eritrosit üretiminin ilişkili ve tiroid hormonu uygulanmasının da artmış eritropoez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Tiroid ablasyonunu takiben erkeklerde eritropoetik dekompanasyon görülmüş ve gastrointestinal demir emilimindeki bozukluk sadece tiroid hormonlarının uygulanması ile düzelmiştir (76). Subklinik hipotiroidizimli olgularda, daha düşük Hb düzeyleri ile ötiroidizimli bireylere göre daha yüksek oranda anemi görülmüştür (78, 79). Subklinik hipotiroidizimli hastaların tiroid hormonu ile tedavisi Hb içeriğinde ve EPO düzeylerinde anlamlı artışa neden olmuştur (80, 81). Bununla birlikte, hipotiroidizmin moleküler düzeyde eritroid bozukluklarına neden olması büyük ölçüde bilinmemektedir. Son zamanlarda, Tiroid Hormon Reseptörü α (THR α) geninde mutasyonları olan hastaların büyüme bozukluğu ve kemik gelişiminde gecikme ile birlikte hipotiroidizmin klasik semptom ve bulgularının bazılarını sergilediği bildirilmiştir. Bu hastalarda ayrıca anemi vardır. Bu bulgular insanlarda eritropoetik bozukluklara THR α 1 mutasyonlarının aracılık edebileceğini ve eritropoezde THR α 1'in kritik rolünü desteklediğini ortaya koymuştur (82-84).

2.3. Hormonlar ve Malignite İlişkisi

Seks hormonları, insanlarda tümörlerin başlangıcında ve ilerlemesinde yer alır (29). Hipofizer ve gonadal seks hormonları; akciğer kanseri, rabdomiyosarkom ve lösemi gibi malignitelerin patogenezinde ve bu malignitelerden türeyen hücrelerin doğrudan migrasyonu ile yapışmasında rol oynar (30). Lösemi, lenfoma ve miyelom gelişiminde erkek ve kadınlar arasında cinsiyete bağlı farklılıklar olduğu ve erkeklerin bu rahatsızlıklardan daha sık etkilendiği için seks hormonlarının lösemi patogenezinde rol oynadığı uzun zamandan beri düşünülmüştür ve hematopoetik malignitelerde seks hormonlarının rolüne dair birçok kanıt bulunmuştur (4). İnsan CD34 + blastlarının PRL reseptörünü eksprese ettiği ve PRL'nin sıçan Nb2 lenfoma hücrelerinde bir onkogen ve insan T hücreli lösemi Jurkat hücre dizisinde de bir otokrin büyüme faktörü olduğu bildirilmiştir (31-33). AML ve Kronik Myeloid Lösemi (KML) hastalarından elde edilen hücreler üzerinde yapılan seks hormonu bağlanma çalışmalarında bu hücrelerin östrojen ve androjen reseptörlerini ifade ettiği tespit edilmiştir (4, 32). Hipofizer seks hormonlarının, birkaç insan lösemi hücre hattının göçünü, yapışmasını ve proliferasyonunu ve ayrıca hastalardan izole edilen AML ve KML blastlarını uyardığı bulunmuş. İnsan miyeloid ve lenfoid lösemi hücre dizilerinin ve primer hasta blastlarının da gonadal seks hormonları tarafından stimülasyona yanıt verdiği doğrulanmıştır (4).

Östrojen gen promoterinin ALL, AML ve özellikle blastik krizli KML vakalarının çoğunda anormal şekilde hipermetile olduğu bulunmuştur (85, 86). Ayrıca remisyondaki AML hastalarında östrojen reseptöründeki (ER) artmış metilasyon seviyelerinin yüksek relaps riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (87). Maternal hormonal kontraseptif kullanımı ile çocukluk dönemi lösemi riski arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada; gebeliğe kadar olan sürede veya gebelik sırasında hormonal kontrasepsiyon kullanımının çocuklarda özellikle lenfoid olmayan lösemi tiplerini arttırdığı bulunmuştur (29). Farelerde seks hormonlarının miyeloid lösemi viral transmisyonuna duyarlılığı üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmada östradiol ile tedavi edilen farelerin, testosteron ile tedavi edilen farelere göre daha düşük miyeloid lösemi insidansına sahip olduğu ve östrojenin, dişi

farelerin miyeloid lösemiye azalmış duyarlılığında bir faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (88).

LH reseptör ekspresyonu, hematopoetik hiyerarşide HPSC'ler ve multipotent progenitör hücrelerde oldukça kısıtlıdır. Bu reseptördeki delesyon, anormal olarak yükselmiş hematopoez ve lökositoya yol açmıştır. Murinlere ait AML modelinde, LH reseptör delesyonu sonucu lösemi gelişiminin anlamlı olarak hızlandığı görülmüştür (9). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada hipofizer seks hormon (FSH, LH) reseptörlerinin tüm miyeloid ve lenfoid hücre soyları tarafından ifade edildiği bulunmuştur. Bu reseptörlerin fonksiyonel olup olmadığını test etmek için bu hormonlarla stimülasyondan sonra sinyal iletim analizleri yapılmış ve hücre çoğalmasında rolü olan hücre içi yolların (mitojen aktive edici protein kinaz ve serin-treonin kinaz Protein Kinaz B) fosforile olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada AML ve KML hastalarından elde edilen blastların FSH, LH reseptörlerini ifade ettiği FSH ve LH'nın blastların göçünü, yapışmasını ve çoğalmasını uyardığı bulunmuştur. Bu bulgular akut ve kronik myeloid lösemi gelişimine hipofizer seks hormonlarının katkısı olabileceğini düşündürmektedir (4). Kombine kemoterapi sonrası hipofizer - gonadal fonksiyonun daha ileri değerlendirilmesi için AML ve malign lenfoma tanılı normal karyotipli hastalarda yapılan bir çalışmada AML tanılı hastalarda tedavi sonrası serumda bakılan FSH, LH, testosteron ve östrojen seviyelerinin normal olduğu gösterilmiştir (89). Transplantasyon yapılmamış ve kemoterapi uygulanarak remisyona girmiş veya tedavisi 6 ay önce tamamlanmış akut lösemi tanılı premenopozal kadınlarda over rezervinin yaş uyumlu çalışmasında, gruplar arasında over rezerv belirteçleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve bununla birlikte, remisyonda olanlarda azalmış yumurtalık rezervi ile daha yüksek FSH'ye doğru bir eğilim olduğu gösterilmiştir (90).

Bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve fonksiyonunda önemli rolü olan PRL; makrofaj, T ve B lenfositler üzerinde bulunan spesifik reseptörleri aracılığıyla hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli olan genlerin ekspresyonunu modüle ederek, proliferasyonu düzenleyen bir ko-mitojenik faktör olarak işlev görür (66, 69, 91). Dolayısıyla bu hormonun; lösemi ve lenfoma gelişimine ve ilerlemesine olası katkısı da dikkate alınmalıdır (92). Bununla birlikte kemik iliği

stromal hücrelerinden de PRL sentezlenebileceği ve blastlarla diğer ilik hücrelerinin birbirleriyle etkileşimi sonucu sitokinlerin salınmasıyla PRL üretiminin artabileceği öne sürülmüştür (35, 92). Jurkat T lösemik hücre dizisinde otokrin bir mitojen olarak etki eden PRL'nin, birkaç Non-Hodgkin Lenfoma hücre çizgisi ile miyeloid lösemik hücre çizgisi ve miyeloblastlarca üretildiği, PRL üretiminin malign hücrelerde belirgin olduğu ayrıca sıçanlarda yapılan çalışmalarda Nb2 lenfoma hücre soyunun büyümesinin PRL'ye bağlı olduğu bildirilmiştir (93). AML'li hastalarda yapılan bir çalışmada; lösemik hücrelerden salgılanan PRL tanımlanmış ve bu PRL'nin Jurkat lösemik T hücre hattı için otokrin büyüme faktörü olarak görev yaptığı görülmüştür (94). Bu sonuçlara göre, lösemi hastalarının plazmasında bulunan PRL'nin, blastların salgılamasına bağlı olduğu ve yükselmiş serum PRL düzeylerinin AML'nin bir özelliği olabileceği gösterilmiştir (34, 94).

Ekstramedüller lösemi, AML hastalarında sık görülen bir bulgudur (95, 96). Hormonların akut lösemi gelişimine katkısının yanı sıra blastik hücrelerin kendileri de hormon salgılamakta ve galaktoreye neden olmaktadır. Galaktore akut löseminin nadir görülen bir özelliğidir (34, 35). Galaktore ile prezente olan biri ALL ve ikisi AML olan üç olgu sunumunda, hipofiz tümörü veya hipofiz bezinin lösemik blastlarla infiltrasyonu olmadan galaktore ile lösemi birlikteliği tanımlanmış; bildirilen bu üç olgunun ikisinde lösemi tedavisi sonrası galaktore ve hiperprolaktinemi düzelmiştir. Hipofizer ve hipotalamik lezyonun yokluğunda hiperprolaktineminin, ektopik PRL sekresyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. PRL'nin lösemik blastlardan veya kemik iliği stromal ve diğer ilik hücrelerinden ya da hepsinden kaynaklanıyor olabileceği ifade edilmiştir (35). Henüz tedavi almamış 28 AML hastasında yapılan bir çalışmada M₄ alt tip tanıılı hastaya ait lösemik blastlardan salgılanan PRL varlığı gösterilmiştir (95). AML tanıılı üç hastadan alınan lösemik blastlarda PRL salınımına bakılmış ve bir hastaya ait blastlarda PRL varlığı gösterilmiştir (94). Ayrıca lösemik blastlarla üretilen PRL'nin, serum PRL konsantrasyonlarının artmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (51). Ales ve arkadaşları ile Muslahi ve arkadaşları, AML M₅'in semptomatik galaktore ile ortaya çıktığını ve hasta remisyona girdikten sonra serum PRL seviyelerinin normaleştiği gösterilmiştir. Monositik diferensiyonu olan AML'nin normal dokulara karşı yüksek bir eğilimi olması ve remiyon sonrası

normale inen PRL seviyelerine sahip olması nedeniyle, lösemik hücre sitoplazmasında immünolojik yöntemlerle ve lösemik hücre dizilerinde PRL messenger RNA (mRNA)'nın ekspresyonu ile biyoaktif PRL varlığını belgeleyerek, lösemik blastların ektopik PRL'nin kaynağı olduğunu kanıtlamışlardır. Lenfoid hücreler, PRL üretir ve stromal hücreler, sitokinlere yanıt olarak arttırılabilen, bazal PRL sentez seviyelerine sahiptir. Bu bulgular, miyeloid blastlar ve normal ilik hücreleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak PRL sekresyonunun yukarı regülasyonunu düşündürmektedir (27, 34). Bu hipotez, çok çeşitli AML alt tiplerinde hiperprolaktineminin gözlenmesini açıklayabilir (34). Bu, lösemi ile ilişkili ektopik hiperprolaktinemi hipotezini desteklemektedir (34, 35, 51, 94).

Ön hipofiz hormonları ile gonadal seks hormonlarının hem normal hematopoeze hem de akut lösemi gelişimine katkısı olduğu daha önce literatürde gösterilmiştir (9, 29, 30). Ayrıca ön hipofiz hormonu olan PRL'nin ektopik olarak akut lösemi hastalarının blastik hücrelerinden salgılandığını literatür desteklemektedir (35). Çalışmamızda akut lösemili hastalarda kemik iliği ve periferik venöz kanda bakılan ön hipofiz hormonlarının (PRL, FSH, LH, TSH), gonadal seks hormonlarının (östrojen, testosteron) ve adrenal seks hormonlarının (androstenedion, DHEAS) düzeyleri ve bu hormon düzeylerinin (özelde PRL'nin) akut lösemili hastalardaki hematopoez ve anemi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Bu çalışma öncesi – sonrası şeklinde prospektif bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine Akut Lösemi (AML ve ALL) tanısı ile yatırılan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 28 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yapılacak olan tetkikler ve verilecek olan tedavi için aydınlatılmış onam formu alındı. Hastalardan alınan kemik iliği aspirasyon kanından gönderilen Flow Sitometri, genetik tetkikler ile birlikte değerlendirilen yaymalara göre tanı konulan hastaların kemik iliği aspirasyon yaymasında değerlendirilmiş olan blast oranları kullanıldı. AML tanısı alanlarda alt tiplendirme Fransız – Amerikan – İngiliz (FAB) sınıflama sistemine göre ve ALL tanısı alanlarda ise WHO sınıflandırma sistemine göre yapıldı. Akut lösemi tanısı alan ve henüz tedavi başlanılmamış olan bu hastalardan hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanları ile en az 8 saatlik açlık sonrası saat 08:00'da periferik venöz kanları alınarak; bu kanlarda tüm hastalarda PRL, C Reaktif Protein (CRP), hemogram, free T₄, TSH, FSH, LH, kortizol ile kadın hastalarda östradiol, β-hCG, progesteron ve erkek hastalarda testosteron, androstenedion, DHEAS düzeyleri bakıldı. Dışlama kriteri olarak böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Bakılan biyokimyasal laboratuvar ölçümlerinin değer aralıkları Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı değer aralıklarına göre referans alındı. Hemogram değerlerinde Hb değerleri WHO cut-off değerlerine göre referans alındı. Hemograma ait diğer parametrelerinin değer aralıkları yine Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı değer aralıklarına göre referans alındı. Bu değer aralıklarının içinde yer alan değerler “normal”, değer aralığının altındaki değerler “düşük” ve üstündeki değerler de “yüksek” olarak kabul edildi. Laboratuvar ölçümlerinin değer aralıkları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2):

Tablo 2: Laboratuvar Ölçümlerinin Değer Aralıkları

Laboratuvar Ölçümü	Değer Aralıkları			
	Erkek	Kadın		
		<i>Mid Foliküler Faz</i>	<i>Mid Siklus Peak</i>	<i>Postmenopozal</i>
FSH (mIU/ml)	1,27– 9,26	3,85 – 8,78	4,54 – 22,51	16,74 – 113,6
LH (mIU/ml)	1,24 – 8,62	2,12 – 10,89	19,18–103,03	10,87 – 58,63
Östrojen (pg/ml)	-	27 – 122	95 – 433	<20 - 40
Progesteron (ng/ml)	-	<i>Foliküler Faz</i>	<i>Luteal Faz</i>	<i>Postmenopozal</i>
		5,16 – 18,56	<0,08 – 0,78	0,31 – 1,52
Prolaktin (µg/lt)	2,64–13,13	<i>Premenopozal</i>		<i>Postmenopozal</i>
		3,34 – 26,72		10,87 – 58,64
Testesteron (ng/ml)	1,75 – 7,81	-		
Androstenedion (ng/ml)	0,6 – 2,7	-		
Hb (gr/dl)	13 – 16,5	12 – 16		
DHEAS (µg/dl)		38 – 313		
Kortizol (µg/dl)		6,7 – 22,6		
TSH(mIU/ml)		0,34 – 5,6		
fT ₄ (ng/dl)		0,61 – 1,12		
CRP (mg/lt)		0 – 5		
β-Hcg (mIU/ml)		0,5-5		
Lökosit (hücre/µl)		4300-10300		
Trombosit (hücre/µl)		150000 - 450000		

Bu çalışmada tam kan sayımı; Sysmex XN 7000 (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında Emedans flow cell yöntemi ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Androstenedion; Androstenedion Elisa DKO008 kiti kullanılarak Elisa yöntemi ile Dynex DSX Automated ELISA System (Dynex designs microplate processing systems, Chantilly, Virginia) cihazında; TSH, free T₄, PRL, kortizol, DEHAS, östrojen, testosteron, progesteron, β-hCG, FSH, LH kendi isimlerine ait Beckman Coulter kitleri kullanılarak kemilüminesans yöntemiyle Beckman Coulter UNİCEL DXI 800 (Amerika) cihazında ve UIBC, kendi ismine ait Beckman Coulter kiti kullanılarak fotometri yöntemi ile Beckman Coulter AU 5800 (Bayer Healthcare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, New York) cihazında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. CRP; nefelometrik metot kullanılarak Siemens BN (BN II System, Germany) cihazında, Siemens BN Cardio Phase CRP kiti kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ölçümü yapıldı. Genetik mutasyon ve sitogenetik analiz sonuçları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'nde hastalardan alınan kan örneklerinin Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile DNA materyalinin incelenmesinden elde edildi. Sonuçlar değerlendirilerek, gruplar karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analizler

Veriler IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programına girilmiş ve aynı program kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Tüm değişkenler için tanımlayıcı ölçüler hesaplanmıştır. Tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar frekans dağılımı, sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama (\pm) standart sapma ve medyan (minimum, maksimum değerler) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples T testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki bağımlı grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Paired Samples T testi, sağlanmadığı durumda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik iki bağımlı grup arasındaki kıyaslamalarda McNemar Testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapılmıştır. Biyokimyasal veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Korelasyon katsayısı (r) $<0,25$ zayıf kuvvette; $0,25-0,49$ arasında ise orta kuvvette; $\geq 0,50$ ise kuvvetli ilişki olarak belirlenmiştir. Çalışmanın tamamında istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, akut lösemi tanılı toplam 28 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların dört tanesi (%14,3) ALL ve 24 tanesi (%85,7) AML tanısına sahipti. Tüm hastaların yaş ortalaması $52,39 \pm 19,45$ ve ortancası 56 (en küçük – en büyük; 18 – 80) idi. Hastaların 13'ü (%46,4) erkek, 15'i (%53,6) kadındı. ALL tanısı alan hastaların ikisi (%50) kadın, ikisi (%50) erkek; AML tanısı alan hastaların ise 11'i (%45,8) erkek, 13'ü (%54,2) kadın idi. Erkeklerin yaş ortalaması $50,20 \pm 20,57$ ve kadınların yaş ortalaması $54,92 \pm 17,72$ 'dir. ALL tanılıların yaş ortalaması $56,25 \pm 24,73$ iken, AML tanılıların yaş ortalaması $51,75 \pm 18,46$ bulundu. AML tanısı alanların biri (% 4,16) M₀, üçü (%12,5) M₁, dördü (%16,6) M₂, altısı (%25) M₃, üçü (% 12,5) M₄, üçü (%12,5) M₅ ve dördü (%16,6) M_{4/5} alt tip tanılarına sahipti (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Tanılarına Göre Dağılımları

		n	%	AML (n=24) n (%)	ALL (n=4) n (%)
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	13	46.4	11 (45,8)	2 (50)
	<i>Kadın</i>	15	53.6	13 (54,2)	2 (50)
Tanı	<i>ALL</i>	4	14.3		
	<i>AML</i>	24	85.7		
	M0	1	4,16		
	M1	3	12,5		
	M2	4	16,6		
	M3	6	25		
	M4	3	12,5		
	M5	3	12,5		
	M4/5	4	16,6		
Ortalama ± SS					
Yaş	<i>Erkek</i>	<i>yıl</i>	$50,20 \pm 20,57$		
	<i>Kadın</i>	<i>yıl</i>	$54,92 \pm 17,72$		
	<i>ALL</i>	<i>yıl</i>	$56,25 \pm 24,73$		
	<i>AML</i>	<i>yıl</i>	$51,75 \pm 18,46$		

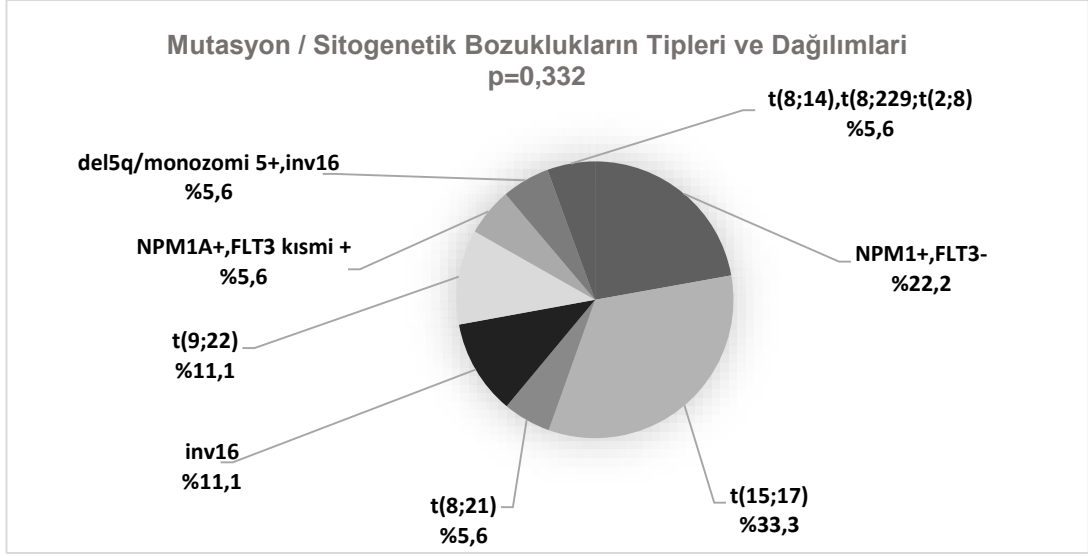
28 hastanın 21'i (%75) tedavi sonrası 12. ayda sağ iken; yedisi (%25) yaşamını yitirmiştir. Kadın hastalardan 14'ü (%93,3) sağ iken; biri (%6,67) yaşamını yitirmiştir. Erkek hastaların ise yedisi (%53,8) sağ iken; altısı (%46,2)

yaşamını yitirmiştir. Exitus olanların ikisi (%28,5) ALL, beşi (%71,5) ise AML tanısı almıştır (p=1,556) (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Tanılarına ve Cinsiyetlerine Göre Sağ Kalım / Mortalite Oranları

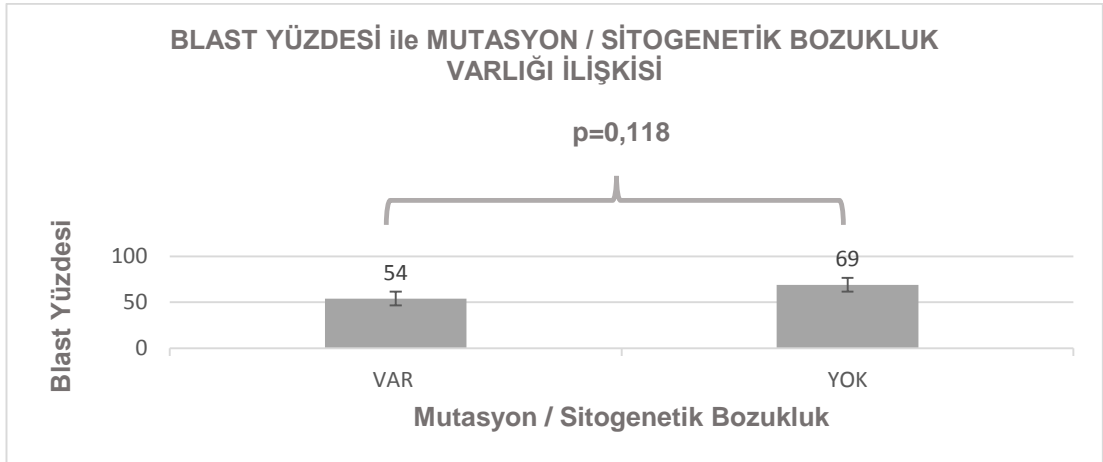
		Sağ	Exitus	Toplam Hasta (n=28)
AML	n (%)	19 (90,5)	5 (9,5)	24 (85,7)
ALL	n (%)	2 (50)	2 (50)	4 (14,3)
Kadın	n (%)	14 (93,3)	1 (6,67)	15 (53,6)
Erkek	n (%)	7 (53,8)	6 (46,2)	13 (46,4)

Mutasyon veya sitogenetik analizde 28 hastanın 10 tanesinde (% 35,7) herhangi bir mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptanmadı. Mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptananların 15'i (%83,3) AML, üçü (%16,7) ALL tanılı iken; saptanmayanların ise dokuzu (%90) AML, biri (%10) ALL tanılı idi (p=0,233). Mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptanan hastaların dört tanesinde (%22,2) NPM1A (+) ve FLT3 (-); bir tanesinde (%5,6) NPM1A (+) ve FLT3 kısmi (+); altı tanesinde (%33,3) t(15;17); iki tanesinde (%11,1) inv16; ikisinde (%11,1) t(9;22); birinde (%5,6) eş zamanlı t(8;14), t(8;22), t(2;8); birinde (%5,6) eş zamanlı del (5q) / monozomi 5+ ile inv (16) ve birinde (%5,6) ise t(8;21) mevcuttu (p=0,332) (Şekil 1). Buna göre, t(15;17)'nin %33 sıklıkla, çalışmadaki en sık rastlanan sitogenetik bozukluk olduğu tespit edildi. ALL tanılı dört hastadan birinde herhangi bir mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptanmadı. İki hastada t(9;22) ve bir hastada eş zamanlı t(8;14), t(8;22), t(2;8) mevcuttu. Diğer saptanan mutasyon veya sitogenetik bozukluklar ise AML hastalarına aitti. Mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptananların 12'si (%66,7) kadın, altısı (%33,3) erkekti ve kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=3,475).



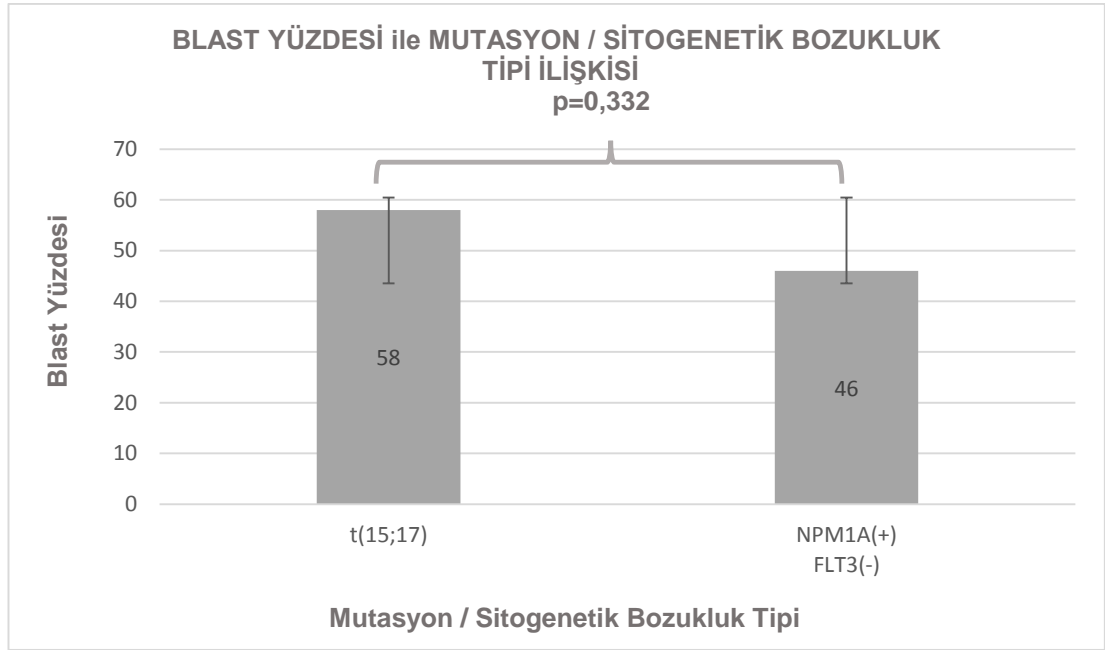
Şekil 1: AML ve ALL Tanılı Hastalarda Saptanan Mutasyon veya Sitogenetik Bozuklukların Tipleri ve Dağılımı

Mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptanan hastalarda tanı anında kemik iliği aspirasyon yayması incelemesinde saptanan ortalama blast yüzdesi 54 ± 25 ; saptanmayanlarda ise 69 ± 23 idi. Tanı anında kemik iliği aspirasyon yayması incelemesinde ortalama blast yüzdesi, mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptananlarda saptanmayanlara göre, daha düşük olmasına rağmen; aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,118$) (Şekil 2).



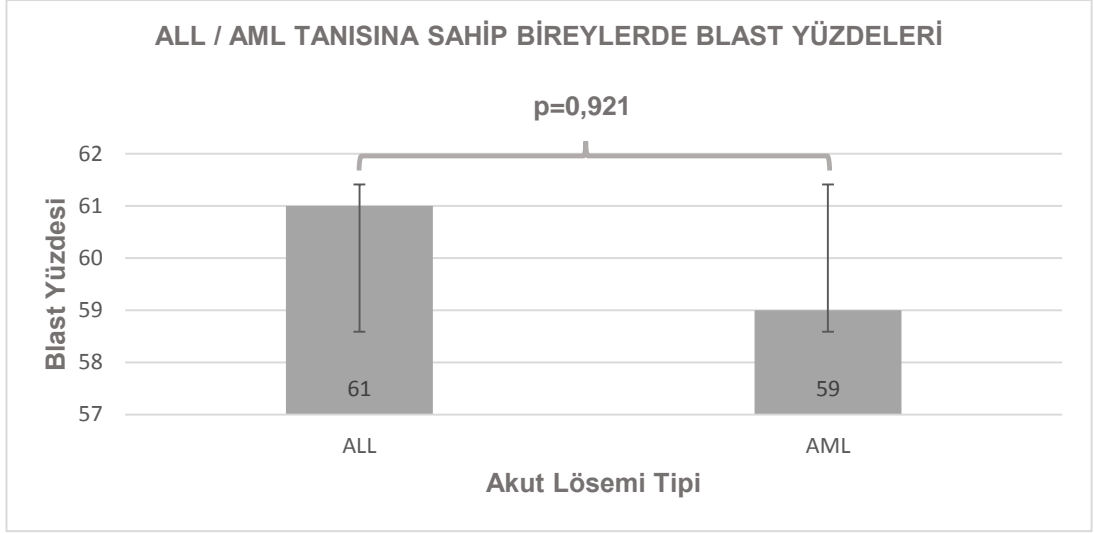
Şekil 2: Mutasyon veya Sitogenetik Bozukluk Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda Blast Yüzdelerinin Dağılımı

t(15;17) saptananlarda tanı anında kemik iliği aspirasyon yayması incelemesinde saptanan blast yüzdesi 58 ± 30 , NPM1A pozitif ve FLT3 negatif olanlarda blast yüzdesi 46 ± 28 idi. Tanı anında kemik iliği aspirasyon yaymasında t(15;17) pozitif AML'lilerde saptanan blast yüzdesi, NPM1A pozitif ve FLT3 negatif olan AML'lilere göre daha yüksek olmasına rağmen; aralarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p=0,332$) (Şekil 3).



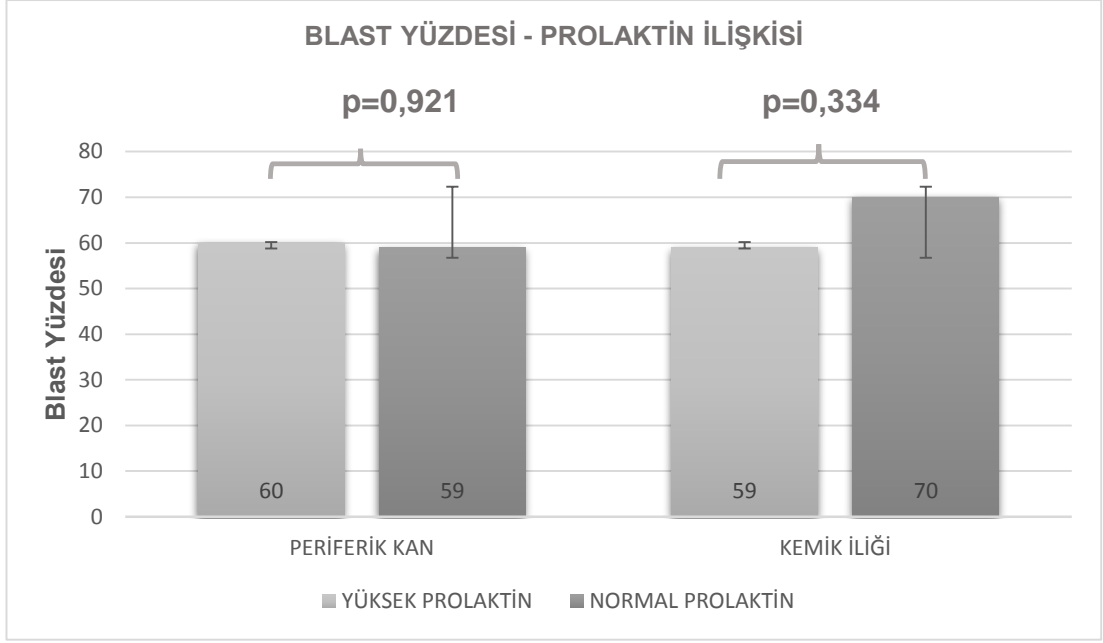
Şekil 3: Sitogenetik Bozukluk Saptanan AML ve ALL Tanılı Hastalarda Sitogenetik Bozukluk Tipi ile Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki

ALL tanısı alanların, tanı anında kemik iliği aspirasyon yayması incelemesinde saptanan ortalama blast yüzdesi 61 ± 31 iken, AML tanısı alanlarda ise blast yüzdesi 59 ± 25 idi. ALL ve AML tanısı alanlar hastalarda tanı anında kemik iliği aspirasyon yaymasının değerlendirilmesinde saptanan ortalama blast yüzdelерinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,921$) (Şekil 4).



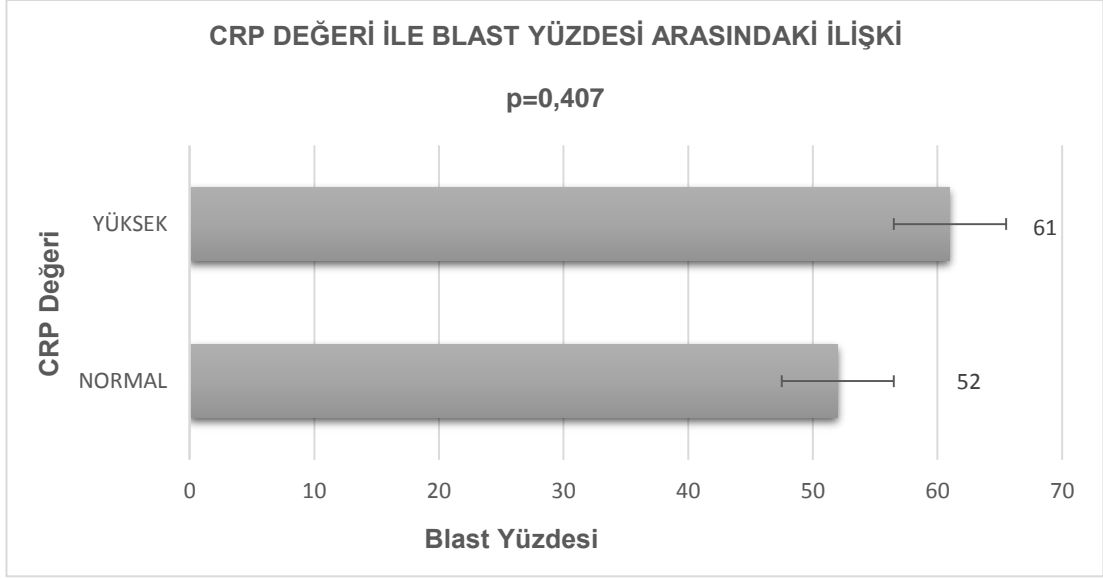
Şekil 4: Akut Lösemi Tipi ile Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki

Tedavi öncesi periferik venöz kanda PRL değeri normal olanlarda, tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde saptanan ortalama blast yüzdesi 60 ± 24 iken; PRL değeri yüksek olanlarda ise 59 ± 36 idi. Periferik venöz kanda PRL değeri normal olanlar ile yüksek olanlarda tanı anında kemik iliği aspirasyonu yaymasında saptanan ortalama blast yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,921$). Tedavi öncesi kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanlarda tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde saptanan ortalama blast yüzdesi 59 ± 25 iken; PRL değeri yüksek olanlarda ise 70 ± 35 idi. Tanı anında kemik iliği aspirasyonu yaymasında saptanan ortalama blast yüzdelerine bakıldığında, kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri yüksek olanlarda ortalama blast yüzdesinin PRL değeri normal olanlara göre daha yüksek olmasına rağmen; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,334$) (Şekil 5).



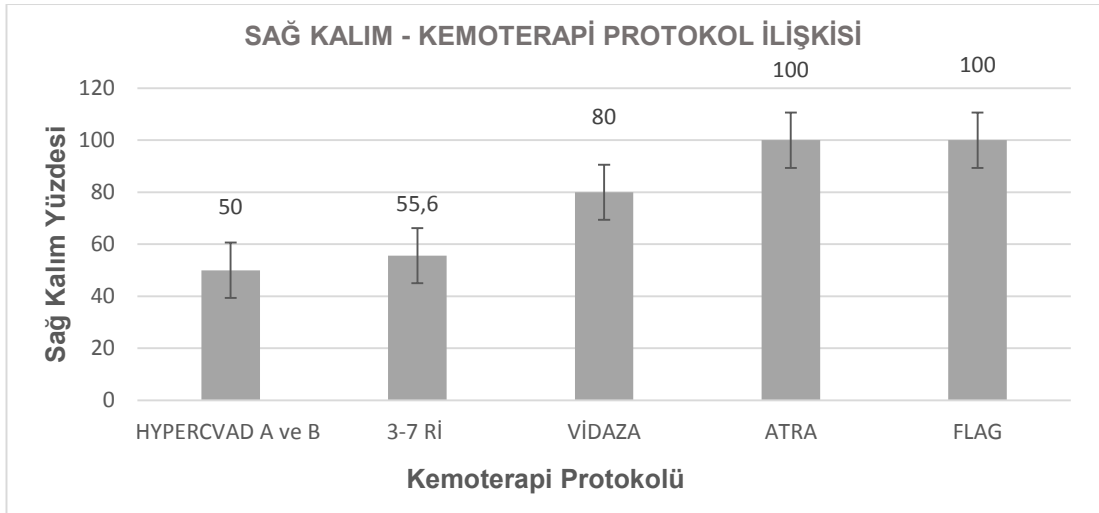
Şekil 5: PRL Değeri ile Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki

Tedavi öncesi dönemde yapılan kemik iliği aspirasyon kan yaymasının değerlendirilmesi ile elde edilen ortalama blast yüzdeleri ile periferik venöz kanda bakılan CRP değerleri karşılaştırıldığında, CRP değeri normal olanlarda saptanan ortalama blast yüzdesi 52 ± 29 iken; CRP değeri yüksek olanlarda ise blast yüzdesi 61 ± 23 idi. Periferik venöz kanda CRP değeri yüksek olanlarda tedavi öncesi dönemde yapılan kemik iliği aspirasyon kan yaymasının değerlendirilmesi ile elde edilen ortalama blast yüzdesinin, CRP değeri normal olanlara göre daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,407$). (Şekil 6).



Şekil 6: CRP Değerleri İle Blast Yüzdesi Arasındaki İlişki

Hastalara Azasitidin (VİDAZA), 3-7 Remisyon-İndüksiyon (Rİ) (Cytarabine + Daunorubisin / İdarubisin / Mitoxantrone), All Trans Retinoik Asit (ATRA), FLAG (Fludarabin + Cytarabine + G-CSF), HYPERCVAD A kolu (Siklofosamid + Vincristine + Doxorubicin + Dexamethasone) ve HYPERCVAD B kolu (Metotrexat + Cytarabine) kemoterapi protokolleri verildi. HYPERCVAD A ve B kollarını alanların %50'si, 3-7 Rİ alanların %55,6'sı, VİDAZA alanların %80'i, ATRA ve FLAG alanların %100'ü halen hayattadır (Şekil 7).



Şekil 7: Akut Lösemi Hastalarında Alınan Kemoterapi Protokolü ile Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Hastaların tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28.günde alınan periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin herbirine ait ölçülen değerler birbirleriyle karşılaştırıldı. Değişkenlere ait ortanca, minimum ve maksimum değerler ile p değerleri tablolar içerisinde ayrıntılı olarak sunuldu.

Tablo 5: Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ortanca (min-maks)	Tedavi Sonrası Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	9,49 (0,31 – 88,17)	23,38 (2,17 – 116,40)	0,176
LH (mIU/ml)	8,76 (1,24 – 47,69)	12,21 (1,62 – 46,08)	0,461
β-hCG (mIU/ml)	2,56 (0,12 – 4,59)	1,88 (0,25 – 4,80)	0,858
Östrojen (pg/ml)	26,00 (0 – 105,00)	20,50 (0 – 120,00)	0,667
Progesteron (ng/ml)	0,52 (0,03 – 2,10)	0,60 (0 – 7,00)	0,830
Testesteron (ng/ml)	2,33 (0,92 – 3,07)	2,94 (0,55 – 3,49)	0,069
Androstenedion (ng/ml)	1,70 (0,81 – 4,57)	1,16 (0,56 – 1270,00)	0,288
DHEAS (µg/dl)	91,94 (25,04 – 286,57)	81,70 (33,30 – 273,20)	0,979
Kortizol (µg/dl)	10,88 (1 – 38,94)	8,9 (1 – 22,40)	0,203
Prolaktin (µg/lt)	9,10 (4,69 – 35,39)	12,53 (5,47 – 35,63)	0,291
TSH (mIU/ml)	1,33 (0,35 – 5,60)	1,40 (0 – 3,77)	0,270
fT4 (ng/dl)	0,87 (0,07 – 1,76)	0,82 (0,51 – 2,02)	0,130
CRP (mg/lt)	15,45 (3,11 – 199,00)	7,81 (1,12 – 94,60)	0,213
Hb (gr/dl)	9,20 (5,80 – 14,20)	10,50 (6,80 – 14,90)	0,385
Lökosit (hücre/µl)	3755 (280 – 148300)	4145 (630 – 81790)	0,831
Trombosit (hücre/µl)	56500 (8000 – 516000)	183500 (6000 - 440000)	0,002
Lenfosit (hücre/µl)	1765 (120 – 128620)	1215 (450 – 3630)	0,091
Nötrofil (hücre/µl)	795 (40 – 48900)	2410 (30 – 71800)	0,114
Monosit (hücre/µl)	13574 (20 – 51360)	445 (0 – 4500)	0,114
Eozinofil (hücre/µl)	259 (0 – 1180)	10 (0 – 3150)	0,123
Bazofil (hücre/µl)	10 (0 – 830)	10 (0 – 270)	0,923

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **fT₄:** Serbest Tiroksin, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Hastaların periferik venöz kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tedavi sonrası 28. günde FSH değeri (23,38 mIU/ml), tedavi öncesi dönem FSH değerinden (9,49 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,176$).

Tedavi sonrası 28. günde LH değeri (12,21 mIU/ml), tedavi öncesi dönem LH değerinden (8,76 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,461$).

Tedavi öncesi dönem östrojen değeri (26,00 pg/ml), tedavi sonrası 28. gün östrojen değerinden (20,50 pg/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,667$).

Tedavi öncesi dönem DHEAS değeri (91,94 $\mu\text{g/dl}$), tedavi sonrası 28. gün DHEAS değerinden (81,70 $\mu\text{g/dl}$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,979$).

Tedavi sonrası 28. günde PRL değeri (12,53 $\mu\text{g/l}$), tedavi öncesi dönem PRL değerinden (9,10 $\mu\text{g/l}$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,291$).

Tedavi öncesi dönem CRP değeri (15,45 mg/l), tedavi sonrası 28. gün CRP değerinden (7,81 mg/l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,213$).

Tedavi öncesi dönem Hb değeri (9,20 mg/l), tedavi sonrası 28. gün Hb değerinden (10,50 mg/l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,385$).

Tedavi öncesi dönem monosit sayısı (13574/ μl), tedavi sonrası 28. gün monosit sayısından (445/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,123$).

Tedavi öncesi dönem eozinofil sayısı (259/ μl), tedavi sonrası 28. gün eozinofil sayısından (10/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,114$).

Tedavi sonrası 28. günde trombosit sayısı (183500/ μ l), tedavi öncesi dönem trombosit sayısından (56500/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Hastaların periferik venöz kanlarında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan β -Hcg, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, fT4, lökosit, lenfosit, nötrofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 6: Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Ve Tedavi Sonrası 28. Günde Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ortanca (min-maks)	Tedavi Sonrası Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	14,22 (3,55 – 85,92)	24,81 (3,67 – 125,04)	0,332
LH (mIU/ml)	9,16 (2,16 – 78,55)	14,40 (3,25 – 36,33)	0,185
β-hCG (mIU/ml)	2,57 (0,19 – 9,11)	2,87 (0,39 – 161,30)	0,591
Östrojen (pg/ml)	26,00 (11,00 – 52,00)	33,00 (5,00 – 136,00)	0,387
Progesteron (ng/ml)	0,43 (0,11 – 3,06)	0,18 (0 – 7,00)	0,104
Testesteron (ng/ml)	2,23 (0,66 – 3,42)	2,44 (0,44 – 5,20)	0,316
Androstenedion (ng/ml)	1,29 (0,65 – 3,48)	1,11 (0,37 – 2,09)	0,167
DHEAS (μg/dl)	111,06 (45,80 – 395,16)	61,31 (9,50 – 249,80)	0,207
Kortizol (μg/dl)	11,25 (4,73 – 25,90)	8,94 (2,33 – 23,20)	0,230
Prolaktin (μg/lt)	9,64 (4,63 – 52,07)	11,69 (5,73 – 200,00)	0,180
TSH (mIU/ml)	1,44 (0,31 – 6,00)	1,50 (0,17 – 23,40)	0,904
fT4 (ng/dl)	0,94 (0,64 – 1,77)	0,85 (0,37 – 1,94)	0,079
CRP (mg/lt)	15,37 (0,48 – 230,00)	9,00 (0,48 – 98,80)	0,225
Hb (gr/dl)	9,90 (5,00 – 13,00)	9,70 (4,00 – 15,20)	0,762
Lökosit (hücre/μl)	16800 (610 – 300680)	6645 (770 – 103780)	0,189
Trombosit (hücre/μl)	80000 (23000 – 304000)	91000 (22000 – 516000)	0,091
Lenfosit (hücre/μl)	4850 (130 – 155290)	2305 (0 – 13650)	0,008
Nötrofil (hücre/μl)	2700 (150 – 66060)	3630 (0 – 72740)	0,464
Monosit (hücre/μl)	5230 (100 – 233310)	900 (0 – 19550)	0,004
Eozinofil (hücre/μl)	30 (0 – 1500)	65 (0 – 3210)	0,697
Bazofil (hücre/μl)	110 (0 – 1190)	55 (0 – 3410)	0,345

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β -hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **fT4:** Serbest Tiroksin, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Hastaların kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 6).

Tedavi sonrası 28. günde FSH değeri (24,81 mIU/ml), tedavi öncesi dönem FSH değerinden (14,22 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,332$).

Tedavi sonrası 28. günde LH değeri (14,40 mIU/ml), tedavi öncesi dönem LH değerinden (9,16 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,185$).

Tedavi sonrası 28. günde östrojen değeri (33,00 pg/ml), tedavi öncesi dönem östrojen değerinden (26,00 pg/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,387$).

Tedavi öncesi dönem DHEAS değeri (111,06 μ g/dl), tedavi sonrası 28. gün DHEAS değerinden (61,31 μ g/dl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,207$).

Tedavi sonrası 28. günde PRL değeri (11,69 μ g/lt), tedavi öncesi dönem PRL değerinden (9,64 μ g/lt) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,180$).

Tedavi öncesi dönem CRP değeri (15,37 mg/lt), tedavi sonrası 28. gün CRP değerinden (9 mg/lt) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,225$).

Tedavi öncesi dönem Hb değeri (9,90 mg/lt) ile tedavi sonrası 28. gün Hb değeri (9,70 mg/lt) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,385$).

Tedavi öncesi dönem lenfosit sayısı (4850/ μ l), tedavi sonrası 28. gün lenfosit sayısından (2305/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$).

Tedavi öncesi dönem monosit sayısı (5230/µl), tedavi sonrası 28. gün monosit sayısından (900/µl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).

Hastaların periferik venöz kanlarında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan β-Hcg, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, fT4, Hb, lökosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı (p>0,5).

Tablo 7: Erkek Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ortanca (min-maks)	Tedavi Sonrası Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	8,75 (3,11 – 37,40)	12,11 (2,17 – 35,60)	0.007
LH (mIU/ml)	5,64 (4,07 – 21,43)	9,02 (2,73 – 27,18)	0.196
Testesteron (ng/ml)	2,33 (0,92 – 3,07)	2,94 (0,55 – 3,49)	0,069
Androstenedion (ng/ml)	1,70 (0,81 – 4,57)	1,16 (0,56 – 1270,00)	0,288
DHEAS (µg/dl)	91,94 (25,04 – 286,57)	81,70 (33,30 – 273,20)	0,979
Kortizol (µg/dl)	11,97 (5,03 – 38,94)	10,33 (6,50 – 22,40)	0.583
Prolaktin (µg/lt)	8,27 (5 – 25,01)	11,74 (5,68 – 32,63)	0.075
TSH (mIU/ml)	1,16 (0,35 – 2,72)	1,04 (0 – 3,33)	0.327
CRP (mg/lt)	9,70 (3,13 – 169,00)	7,77 (3,02 – 94,60)	0.650
Hb (gr/dl)	11,10 (6,20 – 13,80)	11,20 (7,9 – 14,90)	0.506
Lökosit (hücre/µl)	11720 (940 – 108460)	4650 (970 – 84300)	0.064
Trombosit (hücre/µl)	92000 (8000 – 241000)	176000 (7000 - 440000)	0.009
Lenfosit (hücre/µl)	2270 (560 – 24220)	1160 (450 – 3080)	0.013
Nötrofil (hücre/µl)	1320 (180 - 48900)	3070 (240 – 56890)	0.807
Monosit (hücre/µl)	2130 (30 – 51360)	720 (150 – 4500)	0.019
Eozinofil (hücre/µl)	10 (0 – 1180)	10 (0 – 160)	0.530
Bazofil (hücre/µl)	10 (0 – 830)	10 (0 – 90)	0.123

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemogloblin

Erkek hastaların periferik venöz kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 7).

Tedavi sonrası 28. günde FSH değeri (12,11 mIU/ml), tedavi öncesi dönem FSH değerinden (8,75 mIU/ml) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$).

Tedavi sonrası 28. günde LH değeri (27,18 mIU/ml), tedavi öncesi dönem LH değerinden (5,64 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,461$).

Tedavi öncesi dönem DHEAS değeri (91,94 $\mu\text{g/dl}$), tedavi sonrası 28. gün DHEAS değerinden (81,70 $\mu\text{g/dl}$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,979$).

Tedavi sonrası 28. günde PRL değeri (11,74 $\mu\text{g/lt}$), tedavi öncesi dönem PRL değerinden (8,27 $\mu\text{g/lt}$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,075$).

Tedavi öncesi dönem lökosit sayısı (11720/ μl), tedavi sonrası 28. gün lökosit sayısından (4650/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,064$).

Tedavi öncesi dönem lenfosit sayısı (2270/ μl), tedavi sonrası 28. gün lenfosit sayısından (11160/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Tedavi öncesi dönem monosit sayısı (2130/ μl), tedavi sonrası 28. gün monosit sayısından (720/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$).

Tedavi sonrası 28. günde trombosit sayısı (176000 / μl), tedavi öncesi dönem trombosit sayısından (92000/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$).

Hastaların periferik venöz kanlarında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, nötrofil,

eozinofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 8: Kadın Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ortanca (min-maks)	Tedavi Sonrası Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	41,02 (0,31 – 88,17)	48,69 (3,44 – 116,40)	0.125
LH (mIU/ml)	18,78 (1,24 – 47,69)	21,39 (1,62 – 46,08)	0.307
β -hCG (mIU/ml)	2,56 (0,12 – 4,59)	1,88 (0,25 – 4,80)	0,858
Östrojen (pg/ml)	26,00 (0 – 105,00)	20,50 (0 – 120,00)	0,667
Progesteron (ng/ml)	0,52 (0,03 – 2,10)	0,60 (0 – 7,00)	0,830
Kortizol (μ g/dl)	9,79 (0,76– 18,10)	7,60 (0,85 – 16,57)	0.191
Prolaktin (μ g/lt)	11,91 (4,69 – 35,39)	14,26 (5,47 – 35,63)	0.955
TSH (mIU/ml)	1,96 (0,65 – 5,60)	1,79 (0,13 – 3,77)	0.100
CRP (mg/lt)	17,30 (3,11 – 199,00)	7,85 (1,12 – 78,70)	0.078
Hb (gr/dl)	8,40 (5,80 – 14,20)	10,20 (6,80 – 13,00)	0.683
Lökosit (hücre/ μ l)	2420 (280 – 148300)	3010 (630 – 81790)	0.363
Trombosit (hücre/ μ l)	55000 (11000–516000)	186000 (6000 - 374000)	0.023
Lenfosit (hücre/ μ l)	1000 (120 – 128620)	1220 (560 – 3630)	0.733
Nötrofil (hücre/ μ l)	420 (40 – 4990)	1570 (30 – 71800)	0.112
Monosit (hücre/ μ l)	700 (20 – 37610)	410 (0 – 2940)	0.112
Eozinofil (hücre/ μ l)	10 (0 – 340)	10 (0 – 3150)	0.593
Bazofil (hücre/ μ l)	0 (0 – 130)	20 (0 – 270)	0.283

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β -hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Kadın hastaların periferik venöz kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 8).

Tedavi sonrası 28. günde FSH değeri (48,69 mIU/ml), tedavi öncesi dönem FSH değerinden (41,02 mIU/ml) yüksek karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,125$).

Tedavi sonrası 28. günde LH değeri (21,39 mIU/ml), tedavi öncesi dönem LH değerinden (18,78 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,307$).

Tedavi öncesi dönem östrojen değeri (26,00 pg/ml), tedavi sonrası 28. gün östrojen değerinden (20,50 pg/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,667$).

Tedavi sonrası 28. günde PRL değeri (14,26 $\mu\text{g/l}$), tedavi öncesi dönem PRL değerinden (11,91 $\mu\text{g/l}$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,955$).

Tedavi sonrası 28. günde CRP değeri (7,85 mg/l), tedavi öncesi dönem CRP değerinden (17,30 mg/l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,078$).

Tedavi sonrası 28. günde Hb değeri (10,20 gr/dl), tedavi öncesi dönem Hb değerinden (8,40 gr/dl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,683$).

Tedavi sonrası 28. günde trombosit sayısı (186000 / μl), tedavi öncesi dönem trombosit sayısından (55000/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,023$).

Hastaların periferik venöz kanlarında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan β -Hcg, progesteron, kortizol, TSH, lökosit, trombosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 9: Erkek Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Ve Tedavi Sonrası 28. Günde Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ortanca (min-maks)	Tedavi Sonrası Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	7,27 (3,55 – 40,00)	13,75 (4,05 – 35,40)	0.062
LH (mIU/ml)	5,96 (2,16 – 17,97)	10,49 (3,25 – 27,95)	0.026
Testesteron (ng/ml)	2,23 (0,66 – 3,42)	2,44 (0,44 – 5,20)	0,316
Androstenedion (ng/ml)	1,29 (0,65 – 3,48)	1,11 (0,37– 2,09)	0,167
DHEAS (µg/dl)	111,06 (45,80 – 395,16)	61,31 (9,50 – 249,80)	0,207
Kortizol (µg/dl)	10,80 (4,73 – 25,90)	9,57 (2,33 – 21,18)	0.959
Prolaktin (µg/lt)	8,90 (4,63 – 23,73)	11,34 (5,73 – 30,75)	0.131
TSH (mIU/ml)	1 (0,37 – 2,48)	1,40 (0,32 – 2,11)	0.906
CRP (mg/lt)	17,54 (1,55 – 141,00)	9,94 (0,48 – 98,84)	0.878
Hb (gr/dl)	10,85 (7,40 – 13,00)	9,94 (4,00 – 15,20)	0.695
Lökosit (hücre/µl)	18025 (2320 – 300680)	6730 (770 – 103780)	0.239
Trombosit (hücre/µl)	86000 (23000 – 181000)	84000 (22000 – 322000)	0.480
Lenfosit (hücre/µl)	6145 (1770 – 25700)	2480 (330 – 13650)	0.060
Nötrofil (hücre/µl)	3530 (320 – 66060)	3840 (200 – 72740)	0.814
Monosit (hücre/µl)	5925 (130 – 233310)	1140 (120 – 10770)	0.041
Eozinofil (hücre/µl)	40 (0 – 1350)	40 (0 – 3210)	0.398
Bazofil (hücre/µl)	100 (0 – 870)	80 (0 – 3410)	1.000

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Erkek hastaların kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 9).

Tedavi sonrası 28. günde FSH değeri (13,75 mIU/ml), tedavi öncesi dönem FSH değerinden (7,27 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,062).

Tedavi sonrası 28. günde LH değeri (10,49 mIU/ml), tedavi öncesi dönem LH değerinden (5,96 mIU/ml) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026).

Tedavi öncesi dönem DHEAS değeri (91,94 µg/dl), tedavi sonrası 28. gün DHEAS değerinden (81,70 µg/dl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,979).

Tedavi sonrası 28. günde PRL değeri (11,34 µg/lt), tedavi öncesi dönem PRL değerinden (8,90 µg/lt) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,131$).

Tedavi sonrası 28. günde CRP değeri (9,94 mg/lt), tedavi öncesi dönem CRP değerinden (17,54 mg/lt) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,878$).

Tedavi öncesi dönem monosit sayısı (5925/µl), tedavi sonrası 28. gün monosit sayısından (1140/µl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$).

Hastaların periferik venöz kanlarında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, Hb, lökosit, trombosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 10: Kadın Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Ve Tedavi Sonrası 28. Günde Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ortanca (min-maks)	Tedavi Sonrası Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	51,30 (4,88 – 85,92)	47,55 (3,67 – 125,04)	0.600
LH (mIU/ml)	20,81 (2,48 – 78,55)	22,02 (5,33 – 36,33)	0.778
β-hCG (mIU/ml)	2,57 (0,19 – 9,11)	2,87 (0,39 – 161,30)	0,858
Östrojen (pg/ml)	26,00 (11,00 – 52,00)	33,00 (5,00 – 136,00)	0,667
Progesteron (ng/ml)	0,43 (0,11 – 3,06)	0,18 (0 – 7,00)	0,830
Kortizol (µg/dl)	11,35 (7,15– 16,69)	8,50 (2,94 – 23,20)	0.062
Prolaktin (µg/lt)	11,59 (5,97 – 52,07)	11,89 (6,88 – 200)	0.331
TSH (mIU/ml)	2,11 (0,31 – 6)	1,94 (0,17 – 23,40)	0.363
CRP (mg/lt)	11,70 (0,48 – 230)	6,89 (0,98 – 88,06)	0.026
Hb (gr/dl)	9,40 (5,00 – 12,50)	9,20 (5,70 – 12,40)	0.330
Lökosit (hücre/µl)	14690 (610 – 184690)	6450 (980 – 82240)	0.510
Trombosit (hücre/µl)	75000 (34000–304000)	92000 (39000 - 516000)	0.140
Lenfosit (hücre/µl)	3950 (130 – 155290)	2020 (0 – 7140)	0.158
Nötrofil (hücre/µl)	2430 (150 – 22210)	3420 (0 – 71800)	0.363
Monosit (hücre/µl)	5230 (100 – 47230)	650 (0 – 19550)	0.096
Eozinofil (hücre/µl)	30 (10 – 1500)	90 (0 – 3150)	0.382
Bazofil (hücre/µl)	110 (0 – 1190)	50 (0 – 1800)	0.271

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Kadın hastaların kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tedavi sonrası 28. günde FSH değeri (47,55 mIU/ml), tedavi öncesi dönem FSH değerinden (51,30 mIU/ml) düşük karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,600).

Tedavi sonrası 28. günde LH değeri (22,02 mIU/ml), tedavi öncesi dönem LH değerinden (20,81 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,778).

Tedavi öncesi dönem östrojen değeri (26,00 pg/ml), tedavi sonrası 28. gün östrojen değerinden (33,00 pg/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,667).

Tedavi sonrası 28. günde PRL değeri (11,89 µg/l), tedavi öncesi dönem PRL değeri (11,59 µg/l) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,331$).

Tedavi sonrası 28. günde CRP değeri (6,89 mg/l), tedavi öncesi dönem CRP değerinden (11,70 mg/l) düşük olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu i ($p=0,026$).

Hastaların periferik venöz kanlarında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan β -Hcg, progesteron, kortizol, TSH, Hb, lökosit, trombosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 11: Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (min-maks)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	9,49 (0,31 – 88,17)	14,22 (3,55 – 85,92)	0,436
LH (mIU/ml)	8,76 (1,24 – 47,69)	9,16 (2,16 – 78,55)	0,678
β-hCG (mIU/ml)	2,56 (0,12 – 4,59)	2,57 (0,19 – 9,11)	0,214
Östrojen (pg/ml)	26,00 (0 – 105,00)	26,00 (11,00 – 52,00)	0,711
Progesteron (ng/ml)	0,52 (0,03 – 2,10)	0,43 (0,11 – 3,06)	0,679
Testesteron (ng/ml)	2,33 (0,92 – 3,07)	2,23 (0,66 – 3,42)	0,543
Androstenedion (ng/ml)	1,70 (0,81 – 4,57)	1,29 (0,65 – 3,48)	0,460
DHEAS (µg/dl)	91,94 (25,04 – 286,57)	111,06 (45,80 – 395,16)	0,664
Kortizol (µg/dl)	10,88 (1 – 38,94)	11,25 (4,73 – 25,90)	0,688
Prolaktin (µg/lt)	9,10 (4,69 – 35,39)	9,64 (4,63 – 52,07)	1
TSH (mIU/ml)	1,33 (0,35 – 5,60)	1,44 (0,31 – 6,00)	0,987
ft4 (ng/dl)	0,87 (0,07 – 1,76)	0,94 (0,64 – 1,77)	0,191
CRP (mg/lt)	15,45 (3,11 – 199,00)	15,37 (0,48 – 230,00)	0,986
Hb (gr/dl)	9,20 (5,80 – 14,20)	9,90 (5,00 – 13,00)	0,960
Lökosit (hücre/µl)	3755 (280 – 148300)	16800 (610 – 300680)	0,013
Trombosit (hücre/µl)	56500 (8000 – 516000)	80000 (23000 – 304000)	0,170
Lenfosit (hücre/µl)	1765 (120 – 128620)	4850 (130 – 155290)	0,021
Nötrofil (hücre/µl)	795 (40 – 48900)	2700 (150 – 66060)	0,016
Monosit (hücre/µl)	13574 (20 – 51360)	5230 (100 – 233310)	0,026
Eozinofil (hücre/µl)	259 (0 – 1180)	30 (0 – 1500)	0,011
Bazofil (hücre/µl)	10 (0 – 830)	110 (0 – 1190)	0,000

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **ft4:** Serbest Tiroksin, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 11).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (14,22 mIU/ml), periferik venöz kandaki FSH değerinden (9,49 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,436).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (9,16 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (8,76 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,678$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (26 pg/ml) ile periferik venöz kandaki östrojen değeri (26 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,711$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değeri (111,06 ng/ml), periferik venöz kandaki DHEAS değerinden (91,94 ng/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,460$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değeri (9,64 $\mu\text{g}/\text{lt}$) ile periferik venöz kandaki PRL değeri (9,10 $\mu\text{g}/\text{lt}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,679$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (16800/ μl), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (3755/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki trombosit sayısı (80000/ μl), periferik venöz kandaki trombosit sayısından (56500/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,170$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lenfosit sayısı (14850/ μl), periferik venöz kandaki lenfosit sayısından (1765/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki nötrofil sayısı (2700/ μl), periferik venöz kandaki nötrofil sayısından (795/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$).

Periferik venöz kandaki monosit sayısı (5230/ μl), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (13574/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$).

Periferik venöz kandaki eozinofil sayısı (259/ μ l), kemik iliği aspirasyon kanındaki eozinofil sayısından (30/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (110/ μ l), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (10/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, CRP değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 12: Tedavi Sonrası 28. Günde Hastaların Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (min-maks)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	23,38 (2,17 – 116,40)	24,81 (3,67 – 125,04)	0,652
LH (mIU/ml)	12,21 (1,62 – 46,08)	14,40 (3,25 – 36,33)	0,502
β-hCG (mIU/ml)	1,88 (0,25 – 4,80)	2,87 (0,39 – 161,30)	0,077
Östrojen (pg/ml)	20,50 (0 – 120,00)	33,00 (5,00 – 136,00)	0,319
Progesteron (ng/ml)	0,60 (0 – 7,00)	0,18 (0 – 7,00)	0,335
Testesteron (ng/ml)	2,94 (0,55 – 3,49)	2,44 (0,44 – 5,20)	0,786
Androstenedion (ng/ml)	1,16 (0,56 – 1270,00)	1,11 (0,37– 2,09)	0,505
DHEAS (µg/dl)	81,70 (33,30 – 273,20)	61,31 (9,50 – 249,80)	0,550
Kortizol (µg/dl)	8,9 (1 – 22,40)	8,94 (2,33 – 23,20)	0,731
Prolaktin (µg/lt)	12,53 (5,47 – 35,63)	11,69 (5,73 – 200,00)	0,879
TSH (mIU/ml)	1,40 (0 – 3,77)	1,50 (0,17 – 23,40)	0,979
ft4 (ng/dl)	0,82 (0,51 – 2,02)	0,85 (0,37 – 1,94)	0,749
CRP (mg/lt)	7,81 (1,12 – 94,60)	9,00 (0,48 – 98,80)	0,957
Hb (gr/dl)	10,50 (6,80 – 14,90)	9,70 (4,00 – 15,20)	0,212
Lökosit (hücre/µl)	4145 (630 – 81790)	6645 (770 – 103780)	0,509
Trombosit (hücre/µl)	183500 (6000 - 440000)	91000 (22000 – 516000)	0,337
Lenfosit (hücre/µl)	1215 (450 – 3630)	2305 (0 – 13650)	0,091
Nötrofil (hücre/µl)	2410 (30 – 71800)	3630 (0 – 72740)	0,207
Monosit (hücre/µl)	445 (0 – 4500)	900 (0 – 19550)	0,100
Eozinofil (hücre/µl)	10 (0 – 3150)	65 (0 – 3210)	0,136
Bazofil (hücre/µl)	10 (0 – 270)	55 (0 – 3410)	0,004

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **ft4:** Serbest Tiroksin, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 12).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (24,81mIU/ml) ile periferik venöz kandaki FSH değeri (23,38 mIU/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,652).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (14,40 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (12,21 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,502$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (33,00 pg/ml) ile periferik venöz kandaki östrojen değeri (20,50 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,319$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (61,31 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (81,70 ng/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,550$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (12,53 μ g/l), kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değerinden (11,69 μ g/l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,879$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (9,00 mg/l) ile periferik venöz kandaki CRP değeri (7,81 mg/l) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,957$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki Hb değeri (9,70 mg/l) ile periferik venöz kandaki Hb değeri (10,50 mg/l) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,212$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (6645/ μ l), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (4145/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,509$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki trombosit sayısı (91000/ μ l), periferik venöz kandaki trombosit sayısından (183500/ μ l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,337$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lenfosit sayısı (2305/ μ l), periferik venöz kandaki lenfosit sayısından (1215/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$).

Periferik venöz kandaki monosit sayısı (445/ μ l), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (900/ μ l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,100$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (55/ μ l), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (10/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$).

Hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, nötrofil, eozinofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 13 : Erkek Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (min-maks)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	8,75 (3,11 – 37,46)	7,27 (3,55 – 40,00)	0.706
LH (mIU/ml)	5,64 (4,07 – 21,43)	5,96 (2,16 – 17,97)	0.505
Testesteron (ng/ml)	2,33 (0,92 – 3,07)	2,23 (0,66 – 3,42)	0,543
Androstenedion (ng/ml)	1,70 (0,81 – 4,57)	1,29 (0,65 – 3,48)	0,460
DHEAS (μ g/dl)	91,94 (25,04 – 286,57)	111,06 (45,80 – 395,16)	0,664
Kortizol (μ g/dl)	11,97 (5,03 – 38,94)	10,80 (4,73 – 25,90)	0.275
Prolaktin (μ g/lt)	8,27 (5,00 – 25,01)	8,90 (4,63 – 23,73)	0.917
TSH (mIU/ml)	1,16 (0,35 – 2,72)	1,00 (0,37 – 2,48)	0.547
CRP (mg/lt)	9,70 (3,13 – 169,00)	10,85 (7,40 – 13,00)	0.908
Hb (gr/dl)	11,10 (6,20 – 13,80)	10,85 (4,00 – 15,20)	0.901
Lökosit (hücre/ μ l)	11720 (940 – 108460)	18025 (2320 – 300680)	0.036
Trombosit (hücre/ μ l)	92000 (8000 – 241000)	86000 (23000 – 181000)	0.184
Lenfosit (hücre/ μ l)	2270 (560 – 242220)	6145 (1770 – 25700)	0.071
Nötrofil (hücre/ μ l)	1320 (180 – 48900)	3530 (320 – 66060)	0.021
Monosit (hücre/ μ l)	2130 (30 – 51360)	5925 (130 – 23310)	0.034
Eozinofil (hücre/ μ l)	10 (0 – 1180)	40 (0 – 1350)	0.018
Bazofil (hücre/ μ l)	10 (0 – 830)	100 (0 – 870)	0.001

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Erkek hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 13).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (7,27 mIU/ml) ile periferik venöz kandaki FSH değerinden (8,75 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,706$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (5,96 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (5,64 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,505$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (91,94 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (111,06 ng/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,664$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (8,27 μ g/l) ile kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değeri (8,90 μ g/l) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,870$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (17,54 mg/l), periferik venöz kandaki CRP değerinden (9,70 mg/l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,913$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki Hb değeri (10,85 mg/l) ile periferik venöz kandaki Hb değeri (11,10 mg/l) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,683$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (100/ μ l), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (10/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

Hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, lökosit,

trombosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 14: Kadın Hastaların Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (min-maks)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	41,02 (0,31 – 88,17)	51,30 (4,88 – 85,92)	0,652
LH (mIU/ml)	18,78 (1,24 – 47,69)	20,81 (2,48 – 78,55)	0,502
β-hCG (mIU/ml)	2,56 (0,12 – 4,59)	2,57 (0,19 – 9,11)	0,214
Östrojen (pg/ml)	26,00 (0 – 105,00)	26,00 (11,00 – 52,00)	0,711
Progesteron (ng/ml)	0,52 (0,03 – 2,10)	0,43 (0,11 – 3,06)	0,679
Kortizol (μg/dl)	9,79 (0,76 – 18,10)	11,35 (7,15 – 16,69)	0,731
Prolaktin (μg/lt)	11,91 (4,69 – 35,39)	11,69 (5,97 – 52,07)	0,879
TSH (mIU/ml)	1,96 (0,65 – 5,60)	2,11 (0,31 – 6)	0,979
CRP (mg/lt)	17,30 (3,11 – 199,00)	11,70 (0,48 – 230)	0,957
Hb (gr/dl)	8,40 (5,80 – 14,20)	9,40 (5,00 – 12,50)	0,212
Lökosit (hücre/μl)	2420 (280 – 148300)	14690 (610 – 184690)	0,509
Trombosit (hücre/μl)	55000(11000–516000)	75000 (34000–304000)	0,337
Lenfosit (hücre/μl)	1000 (120 – 128620)	3950 (130 – 155290)	0,091
Nötrofil (hücre/μl)	420 (40 – 4990)	2430 (150 – 22210)	0,207
Monosit (hücre/μl)	700 (20 – 37610)	5230 (100 – 47230)	0,100
Eozinofil (hücre/μl)	10 (0 – 340)	30 (10 – 1500)	0,136
Bazofil (hücre/μl)	0 (0 – 130)	110 (0 – 1190)	0,004

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β -hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemogloblin

Kadın hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 14).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (51,30 mIU/ml), periferik venöz kandaki FSH değerinden (41,02 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,520$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (20,81 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (18,78 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,443$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (26,00 pg/ml) ile periferik venöz kandaki östrojen değeri (26,00 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,711$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (11,91 $\mu\text{g/l}$) ile kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değeri (11,59 $\mu\text{g/l}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,917$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (11,70 mg/l), periferik venöz kandaki CRP değerinden (17,30 mg/l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,908$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (14690/ μl), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (2420/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki nötrofil sayısı (2430/ μl), periferik venöz kandaki nötrofil sayısından (420/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$).

Periferik venöz kandaki monosit sayısı (700/ μl), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (5230/ μl) düşük olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki eozinofil sayısı (30/ μl), periferik venöz kandaki eozinofil sayısından (10/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,018$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (110/ μl), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (0/ μl) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, kortizol, TSH, Hb, lenfosit değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 15: Erkek Hastaların Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (min-maks)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	12,11 (2,17 – 35,60)	13,75 (4,05 – 35,40)	0.939
LH (mIU/ml)	9,02 (2,73 – 27,18)	10,49 (3,25 – 27,95)	0.626
Testesteron (ng/ml)	2,94 (0,55 – 3,49)	2,44 (0,44 – 5,20)	0,786
Androstenedion (ng/ml)	1,16 (0,56 – 1270,00)	1,11 (0,37– 2,09)	0,505
DHEAS (μg/dl)	81,70 (33,30 – 273,20)	61,31 (9,50 – 249,80)	0,550
Kortizol (μg/dl)	10,33 (6,50 – 22,40)	9,57 (2,33 – 21,18)	0.419
Prolaktin (μg/lt)	11,74 (5,68 – 32,63)	11,34 (5,73 – 30,75)	0.778
TSH (mIU/ml)	1,04 (0 – 3,33)	1,40 (0,32 – 2,11)	0.724
CRP (mg/lt)	7,77 (3,02 – 94,60)	9,94 (0,48 – 98,84)	0.505
Hb (gr/dl)	11,20 (7,9 – 14,90)	9,94 (4,00 – 15,20)	0.489
Lökosit (hücre/μl)	4650 (970 – 84300)	6730 (770 – 103780)	0.317
Trombosit (hücre/μl)	176000 (7000 - 440000)	84000 (22000 – 322000)	0.317
Lenfosit (hücre/μl)	1160 (450 – 3080)	2480 (330 – 13650)	0.026
Nötrofil (hücre/μl)	3070 (240 – 56890)	3840 (200 – 72740)	0.343
Monosit (hücre/μl)	720 (150 – 4500)	1140 (120 – 10770)	0.106
Eozinofil (hücre/μl)	10 (0 – 160)	40 (0 – 3210)	0.213
Bazofil (hücre/μl)	10 (0 – 90)	80 (0 – 3410)	0.012

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Erkek hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 15).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (13,75 mIU/ml) ile periferik venöz kandaki FSH değerinden (12,11 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,939$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (10,49 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (9,02 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,626$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (81,70 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (61,31 ng/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,550$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (11,74 μ g/lt) ile kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değeri (11,34 μ g/lt) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,778$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lenfosit sayısı (2480/ μ l), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (1160/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (80/ μ l), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (10/ μ l) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$).

Hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, CRP, Hb, lökosit, trombosit, nötrofil, monosit, eozinofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 16: Kadın Hastaların Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanları ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (min-maks)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (min-maks)	p
FSH (mIU/ml)	48,69 (3,44 – 116,40)	47,55 (3,67 – 125,04)	0.787
LH (mIU/ml)	21,39 (1,62 – 46,08)	22,02 (5,33 – 36,33)	0.820
β-hCG (mIU/ml)	1,88 (0,25 – 4,80)	2,87 (0,39 – 161,30)	0,077
Östrojen (pg/ml)	20,50 (0 – 120,00)	33,00 (5,00 – 136,00)	0,319
Progesteron (ng/ml)	0,60 (0 – 7,00)	0,18 (0 – 7,00)	0,335
Kortizol (µg/dl)	7,60 (0,85 – 16,57)	8,50 (2,94 – 23,20)	0.222
Prolaktin (µg/lt)	14,26 (5,47 – 35,63)	11,89 (6,88 – 200)	0.395
TSH (mIU/ml)	1,79 (0,13 – 3,77)	1,94 (0,17 – 23,40)	0.315
CRP (mg/lt)	7,85 (1,12 – 78,70)	6,89 (0,98 – 88,06)	0.556
Hb (gr/dl)	10,20 (6,80 – 13,00)	9,20 (5,70 – 12,40)	0.120
Lökosit (hücre/µl)	3010 (630 – 81790)	6450 (980 – 82240)	0.158
Trombosit (hücre/µl)	186000(6000-374000)	92000 (39000 - 516000)	0.272
Lenfosit (hücre/µl)	1220 (560 – 3630)	2020 (0 – 7140)	0.078
Nötrofil (hücre/µl)	1570 (30 – 71800)	3420 (0 – 71800)	0.171
Monosit (hücre/µl)	410 (0 – 2940)	650 (0 – 19550)	0.054
Eozinofil (hücre/µl)	10 (0 – 3150)	90 (0 – 3150)	0.095
Bazofil (hücre/µl)	20 (0 – 270)	50 (0 – 1800)	0.053

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

Kadın hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 16).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (47,55 mIU/ml), periferik venöz kandaki FSH değerinden (48,69 mIU/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,787).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (22,02 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (21,39 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,820).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (33,00 pg/ml) ile periferik venöz kandaki östrojen değeri (20,50 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,319$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (14,26 $\mu\text{g/l}$), kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değerinden (11,89 $\mu\text{g/l}$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,395$).

Hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, kortizol, TSH, CRP, Hb, lökosit, trombosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 17: ALL Hastalarında Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (± SS)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (± SS)	p
FSH (mIU/ml)	35,56 ± 33,280	41,45 ± 35,201	0,816
LH (mIU/ml)	15,14 ± 10,991	17,20 ± 14,206	0,826
β-hCG (mIU/ml)	3,67 ± 0,870	3,69 ± 0,502	0,981
Östrojen (pg/ml)	23,00 ± 5,657	23,50 ± 7,778	0,949
Progesteron (ng/ml)	0,16 ± 0,170	0,37 ± 0,21	0,334
Testesteron (ng/ml)	2,16 ± 1,153	2,41 ± 0,078	0,811
Androstenedion (ng/ml)	1,56 ± 0,071	2,67 ± 1,146	0,401
DHEAS (µg/dl)	74,47 ± 56,335	82,22 ± 42,688	0,892
Kortizol (µg/dl)	11,40 ± 6,918	9,76 ± 5,077	0,203
Prolaktin (µg/lt)	11,82 ± 7,066	7,95 ± 2,859	0,035
TSH (mIU/ml)	2,07 ± 1,540	2,46 ± 2,470	0,798
CRP (mg/lt)	69,98 ± 88,036	37,45 ± 32,128	0,576
Hb (gr/dl)	13,00 ± 1,192	11,93 ± 1,382	0,283
Lökosit (hücre/µl)	49567 ± 68638	82060 ± 74188	0,544
Trombosit (hücre/µl)	74500 ± 52570	101250 ± 24431	0,392
Lenfosit (hücre/µl)	38957 ± 60729	52080 ± 71011	0,788
Nötrofil (hücre/µl)	3780 ± 3216	9157 ± 7196	0,221
Monosit (hücre/µl)	6917 ± 7346	19980 ± 17460	0,217
Eozinofil (hücre/µl)	82,5 ± 89,95	125 ± 147	0,641
Bazofil (hücre/µl)	55 ± 61	717 ± 559	0,098

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

ALL hastalarında tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 17).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (41,45 mIU/ml) ile periferik venöz kandaki FSH değeri (35,56 mIU/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,816).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (17,20 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (15,14 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,826).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (23,50 pg/ml) ile periferik venöz kandaki östrojen değeri (23,00 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,949$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (82,22 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (74,47 ng/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,892$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (11,82 $\mu\text{g/l}$), kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değerinden (7,95 $\mu\text{g/l}$) yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (37,45 $\mu\text{g/l}$), periferik venöz kandaki CRP değerinden (69,98 mg/l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,576$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki Hb değeri (11,93 gr/dl) ile periferik venöz kandaki Hb değeri (13,00 gr/dl) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,283$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (82060/ μl), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (49567/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,544$).

Periferik venöz kandaki nötrofil sayısı (3780/ μl), kemik iliği aspirasyon kanındaki nötrofil sayısından (9157/ μl) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,221$).

Periferik venöz kandaki monosit sayısı (6917/ μl), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (19980/ μl) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,217$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (717/ μl), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (55/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,098$).

Hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, trombosit, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 18: ALL Hastalarında Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan İle Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (\pm SS)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (\pm SS)	p
FSH (mIU/ml)	48,74 \pm 44,116	46,28 \pm 36,716	0,934
LH (mIU/ml)	17,80 \pm 15,347	16,62 \pm 11,700	0,907
β-hCG (mIU/ml)	2,67 \pm 0,156	5,51 \pm 3,726	0,395
Östrojen (pg/ml)	18,50 \pm 9,192	28,00 \pm 13,00	0,346
Progesteron (ng/ml)	0,72 \pm 1,107	0,33 \pm 0,549	0,609
Testesteron (ng/ml)	3,26 \pm 0,113	2,07 \pm 0,431	0,063
Androstenedion (ng/ml)	1,67 \pm 0,917	1,46 \pm 0,21	0,422
DHEAS (μg/dl)	80,80 \pm 58,407	76,48 \pm 63,526	0,950
Kortizol (μg/dl)	11,64 \pm 4,45	10,01 \pm 5,113	0,230
Prolaktin (μg/lt)	12,81 \pm 4,510	13,28 \pm 4,272	0,885
TSH (mIU/ml)	0,61 \pm 0,679	2,64 \pm 2,610	0,182
CRP (mg/lt)	6,51 \pm 5,939	4,93 \pm 4,202	0,679
Hb (gr/dl)	11,38 \pm 0,834	9,85 \pm 1,320	0,099
Lökosit (hücre/μl)	5307 \pm 2498	45617 \pm 41962	0,104
Trombosit (hücre/μl)	266500 \pm 132877	118750 \pm 76608	0,102
Lenfosit (hücre/μl)	1455 \pm 354	6225 \pm 5464	0,132
Nötrofil (hücre/μl)	3627 \pm 1813	32687 \pm 29405	0,096
Monosit (hücre/μl)	680 \pm 192	4815 \pm 4464	0,161
Eozinofil (hücre/μl)	22 \pm 26	910 \pm 1537	0,332
Bazofil (hücre/μl)	22 \pm 28	980 \pm 1622	0,323

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β -hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

ALL hastalarında tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 18).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (46,28 mIU/ml), periferik venöz kandaki FSH değerinden (48,74 mIU/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,934$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (16,62 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (17,80 mIU/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,907$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (28,00 pg/ml), periferik venöz kandaki östrojen değerinden (18,50 pg/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,346$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (80,80 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (76,48 ng/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,950$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (12,81 μ g/lt), kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değerinden (13,28 μ g/lt) düşük olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (4,93 mg/lt), periferik venöz kandaki CRP değerinden (6,51 mg/lt) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,679$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki Hb değeri (9,85 gr/dl), periferik venöz kandaki Hb değerinden (11,38 gr/dl) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,099$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (45617/ μ l), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (5307/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,104$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lenfosit sayısı (6225/ μ l), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (1455/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,132$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki n6trofil sayısı (32687/ μ l), periferik ven6z kandaki n6trofil sayısından (3627/ μ l) y6ksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,096$).

Periferik ven6z kandaki monosit sayısı (680/ μ l), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (4815/ μ l) d6ř6k olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,161$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki eozinofil sayısı (910/ μ l), periferik ven6z kandaki eozinofil sayısından (22/ μ l) y6ksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,332$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (980/ μ l), periferik ven6z kandaki bazofil sayısından (22/ μ l) y6ksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,323$).

Hastaların tedavi sonrası 28. g6nde periferik ven6z kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, trombosit değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 19: AML Hastalarında Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (± SS)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (± SS)	p
FSH (mIU/ml)	22,51 ± 25,525	27,81 ± 27,024	0,497
LH (mIU/ml)	12,55 ± 10,746	16,15 ± 17,929	0,409
β-hCG (mIU/ml)	1,60 ± 1,568	2,54 ± 2,669	0,320
Östrojen (pg/ml)	36,92 ± 31,277	28,85 ± 13,477	0,422
Progesteron (ng/ml)	0,75 ± 0,602	0,77 ± 0,828	0,951
Testesteron (ng/ml)	2,25 ± 0,596	2,09 ± 0,764	0,599
Androstenedion (ng/ml)	1,97 ± 1,141	1,46 ± 0,759	0,272
DHEAS (µg/dl)	107,71 ± 74,027	138,45 ± 110,584	0,467
Kortizol (µg/dl)	11,40 ± 6,918	11,64 ± 4,451	0,678
Prolaktin (µg/lt)	13,74 ± 9,538	13,82 ± 10,937	0,979
TSH (mIU/ml)	1,96 ± 1,516	1,61 ± 1,159	0,370
CRP (mg/lt)	36,63 ± 53,002	38,99 ± 59,631	0,888
Hb (gr/dl)	9,53 ± 2,227	9,47 ± 1,980	0,924
Lökosit (hücre/µl)	15308 ± 27294	37561 ± 66718	0,138
Trombosit (hücre/µl)	91125 ± 106304	91043 ± 62188	0,997
Lenfosit (hücre/µl)	4255 ± 7937	7731 ± 11149	0,219
Nötrofil (hücre/µl)	3460 ± 9870	10088 ± 16520	0,106
Monosit (hücre/µl)	7548 ± 14464	19033 ± 48862	0,276
Eozinofil (hücre/µl)	111 ± 279	228 ± 456	0,290
Bazofil (hücre/µl)	23 ± 168	150 ± 41	0,078

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β-hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

AML hastalarında tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 19).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (27,81 mIU/ml), periferik venöz kandaki FSH değerinden (22,51 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,497).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (16,15 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (12,55 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,409).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (28,85 pg/ml), periferik venöz kandaki östrojen değerinden (36,92 pg/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,422$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (107,71 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (138,45 ng/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,467$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (13,74 $\mu\text{g/l}$) ile kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değeri (13,82 $\mu\text{g/l}$) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,979$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (38,99 mg/l) ile periferik venöz kandaki CRP değeri (36,63 mg/l) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,888$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki Hb değeri (9,47 gr/dl) ile periferik venöz kandaki Hb değeri (9,53 gr/dl) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,924$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (37561/ μl), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (15308/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,138$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki nötrofil sayısı (10088/ μl), periferik venöz kandaki nötrofil sayısından (3460/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,106$).

Periferik venöz kandaki monosit sayısı (7548/ μl), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (19033/ μl) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,276$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (1501/ μl), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (23/ μl) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,078$).

Hastaların tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, trombosit, lenfosit, eozinofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 20: AML Hastalarında Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanlarında Bakılan Parametrelere Ait Değerlerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Periferik Venöz Kan Ortanca (\pm SS)	Kemik İliği Aspirasyon Kanı Ortanca (\pm SS)	p
FSH (mIU/ml)	30,84 \pm 30,149	32,47 \pm 30,022	0,852
LH (mIU/ml)	15,65 \pm 12,208	16,69 \pm 8,846	0,737
β -hCG (mIU/ml)	1,76 \pm 1,500	14,43 \pm 44,159	0,353
Östrojen (pg/ml)	40,05 \pm 42,166	44,85 \pm 3,608	0,777
Progesteron (ng/ml)	1,37 \pm 2,115	0,35 \pm 0,511	0,129
Testesteron (ng/ml)	2,46 \pm 1,047	2,77 \pm 1,410	0,564
Androstenedion (ng/ml)	1,18 \pm ,0634	1,06 \pm 0,562	0,650
DHEAS (μ g/dl)	103,15 \pm 83,005	91,14 \pm 82,351	0,743
Kortizol (μ g/dl)	9,76 \pm 5,077	10,01 \pm 5,113	0,652
Prolaktin (μ g/lt)	14,59 \pm 8,536	23,22 \pm 39,065	0,296
TSH (mIU/ml)	1,57 \pm 0,945	2,56 \pm 4,773	0,324
CRP (mg/lt)	24,04 \pm 29,254	6,15 \pm 32,165	0,819
Hb (gr/dl)	10,41 \pm 2,094	9,64 \pm 2,423	0,244
Lökosit (hücre/ μ l)	7633 \pm 16023	17542 \pm 24340	0,104
Trombosit (hücre/ μ l)	173137 \pm 121669	147208 \pm 127028	0,474
Lenfosit (hücre/ μ l)	1353 \pm 843	2558 \pm 1970	0,010
Nötrofil (hücre/ μ l)	5322 \pm 14320	12410 \pm 19390	0,157
Monosit (hücre/ μ l)	740 \pm 991	2461 \pm 4425	0,075
Eozinofil (hücre/ μ l)	170 \pm 636	404 \pm 783	0,264
Bazofil (hücre/ μ l)	25 \pm 55	178 \pm 379	0,063

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, **LH:** Luteinize Edici Hormon, **β -hCG:** Human Koryonik Gonadotropin, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **CRP:** C Reaktif Protein, **Hb:** Hemoglobin

AML hastalarında tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldı (Tablo 20).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH değeri (32,47 mIU/ml), periferik venöz kandaki FSH değerinden (30,84 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,852$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki LH değeri (16,69 mIU/ml), periferik venöz kandaki LH değerinden (15,65 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,737$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki β -hCG değeri (14,43 mIU/ml), periferik venöz kandaki β -hCG değerinden (1,76 mIU/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,497$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki östrojen değeri (44,85 pg/ml), periferik venöz kandaki östrojen değerinden (40,05 pg/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,777$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki progesteron değeri (0,35 ng/ml), periferik venöz kandaki progesteron değerinden (1,37 ng/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,129$).

Periferik venöz kandaki DHEAS değeri (103,15 ng/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki DHEAS değerinden (91,14 ng/ml) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,743$).

Periferik venöz kandaki PRL değeri (14,59 μ g/l, kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değerinden (23,22 μ g/l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,296$).

Periferik venöz kandaki TSH değeri (1,57 mIU/ml), kemik iliği aspirasyon kanındaki TSH değerinden (2,56 mIU/ml) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,324$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki CRP değeri (6,15 mg/l), periferik venöz kandaki CRP değerinden (24,04 mg/l) düşük olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,819$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki Hb değeri (9,64 gr/dl) ile periferik venöz kandaki Hb değeri (10,41 gr/dl) olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,244$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lökosit sayısı (17542/ μ l), periferik venöz kandaki lökosit sayısından (7633/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,104$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki lenfosit sayısı (2558/ μ l), periferik venöz kandaki lenfosit sayısından (1353/ μ l) yüksek aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki nötrofil sayısı (10088/ μ l), periferik venöz kandaki nötrofil sayısından (3460/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,106$).

Periferik venöz kandaki monosit sayısı (740/ μ l), kemik iliği aspirasyon kanındaki monosit sayısından (2461/ μ l) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,075$).

Kemik iliği aspirasyon kanındaki bazofil sayısı (178/ μ l), periferik venöz kandaki bazofil sayısından (25/ μ l) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$).

Hastaların tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanlarında ve kemik iliği aspirasyon kanlarında bakılan β -hCG, progesteron, testosteron, androstenedion, kortizol, TSH, trombosit, eozinofil değerlerine ait ortalamaların herbiri kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,5$).

Tablo 21: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan PRL ve Hb Değerlerinin TSH, DHEAS ve CRP Değerleri ile Korelasyonu

			PRL - TSH	DHEAS - Hb	PRL - Hb	CRP - Hb
Tedavi Öncesi Dönem	<i>Periferik Venöz Kan</i>	r	0,390	-0,223	-0,130	-0,094
		p	0,050	0,463	0,527	0,634
	<i>Kemik İliği Aspirasyon Kanı</i>	r	0,114	-0,390	-0,070	-0,145
		p	0,570	0,236	0,734	0,489
Tedavi Sonrası 28. Gün	<i>Periferik Venöz Kan</i>	r	0,426	0,804	-0,136	-0,541
		p	0,024	0,002	0,491	0,003
	<i>Kemik İliği Aspirasyon Kanı</i>	r	0,928	0,422	0,012	-0,419
		p	0,000	0,151	0,950	0,037

PRL: Prolaktin, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **Hb:** Hemoglobin, **CRP:** C Reaktif Protein

PRL ve Hb değerlerinin diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu irdelendiğinde; tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda sadece PRL ile TSH arasında orta kuvvetli pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,390$; $p=0,050$). Tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda PRL ile TSH arasında orta kuvvetli pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,426$; $p=0,024$). Yine tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda CRP ile Hb arasında kuvvetli negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi tespit edildi ($r=-0,541$; $p=0,003$). Tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında PRL ve TSH arasında kuvvetli pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,928$; $p=0,000$). Tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında CRP ile Hb arasında orta negatif yönlü kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=-0,419$; $p=0,037$). Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde bakılan DHEAS ile Hb arasında zayıf negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon tespit edildi ($r=-0,223$; $p=0,463$) ve negatif yönlü korelasyonun tedavi sonrası 28. günde kuvvetli pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($r=0,804$; $p=0,002$). Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde bakılan DHEAS ile Hb arasında zayıf negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon tespit edildi ($r=-0,390$; $p=0,236$) ve negatif yönlü korelasyonun tedavi sonrası 28. günde kaybolduğu görüldü ($r=0,422$; $p=0,151$).

Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde bakılan PRL ile Hb arasında zayıf negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon tespit edildi ($r=-0,070$; $p=0,734$) ve negatif yönlü korelasyonun tedavi sonrası 28. günde kaybolduğu görüldü ($r=0,012$; $p=0,950$) (Tablo 21).

Tablo 22: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 28. Günde Bakılan DHEAS Değerlerinin Periferik Venöz Kan ve Kemik İliği Aspirasyon Kanlarındaki Dağılımı

	Tedavi Öncesi DHEAS			Tedavi Sonrası DHEAS		
	Yüksek	Normal	Düşük	Yüksek	Normal	Düşük
Periferik Venöz Kan <i>n (%)</i>	-	11 (84,6)	2 (15,4)	-	8 (66,7)	4 (33,3)
Kemik İliği Aspirasyon Kanı <i>n (%)</i>	1 (9,1)	10 (90,9)	-	-	8 (61,5)	5 (38,5)

Hastaların DHEAS değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumlarına göre dağılımına bakıldığında; tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 13 hastanın ikisinde (%15,4) düşük, 11'inde normal olarak tespit edilirken; hiçbir hastada DHEAS yüksekliği tespit edilmedi. Tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında ise 11 hastanın birinde (%16,7) yüksek, 10'unda normal olarak tespit edilirken; hiçbir hastada DHEAS düşüklüğü tespit edilmedi. Yine tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 12 hastanın dördünde (%33,3) düşük, sekizinde (%66,7) normal olarak tespit edilirken; hiçbir hastada DHEAS yüksekliği tespit edilmedi. Tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında ise 13 hastanın beşinde (%38,5) düşük, sekizinde (%61,5) normal olarak tespit edilirken; hiçbir hastada DHEAS yüksekliği tespit edilmedi (Tablo 22).

Tablo 23: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan DHEAS Değerlerinin Durumu ile Anemi Varlığı Arasındaki İlişki

Tedavi Sonrası DHEAS Durumu					
	Anemi		Düşük	Normal	p
Periferik Venöz Kan	Var	<i>n (%)</i>	4 (40)	6 (60)	0,273
	Yok	<i>n (%)</i>	-	2 (100)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Var	<i>n (%)</i>	5 (54,5)	6 (45,5)	0,224
	Yok	<i>n (%)</i>	-	2 (100)	

Tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda hastaların DHEAS değerlerinin düşük, yüksek veya normal olma durumuna göre hastalarda anemi varlığı Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,273$). Tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında hastaların DHEAS değerlerinin düşük, yüksek veya normal olma durumuna göre hastalarda anemi varlığı Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,224$) (Tablo 23).

Tablo 24: Tedavi Öncesi Dönem İle Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ve Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan DHEAS Değerlerinin Durumu ile Sağ Kalım / Mortalite Arasındaki İlişki

		DHEAS	Sağ <i>n, (%)</i>	Exitus <i>n, (%)</i>	p
Periferik Venöz Kan	Tedavi Öncesi	Düşük	-	2 (100)	0,097
		Normal	7 (63,6)	4 (36,4)	
	Tedavi Sonrası	Düşük	1 (25)	3 (75)	0,221
		Normal	5 (62,5)	3 (37,5)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Tedavi Öncesi	Yüksek	1 (100)	-	0,338
		Normal	5 (50)	5 (50)	
	Tedavi Sonrası	Düşük	1 (20)	4 (80)	0,053
		Normal	6 (75)	2 (25)	

Hastalarda tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda bakılan DHEAS değerlerinin düşük, yüksek veya normal olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,097$). Hastalarda tedavi

sonrası 28. günde periferik venöz kanda bakılan DHEAS değerlerinin düşük, yüksek veya normal olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,221$). Hastalarda tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında bakılan DHEAS değerlerinin düşük, yüksek veya normal olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,338$). Hastalarda tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında bakılan DHEAS değerlerinin düşük, yüksek veya normal olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,053$). (Tablo 24).

Tablo 25: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan Östrojen Düzeyleri İle Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi

	Östrojen	Sağ n, (%)	Ex n, (%)	p
Periferik Venöz Kan	Düşük	8 (100)	-	0,231
	Normal	5 (83,3)	1 (16,7)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Düşük	6 (100)	-	0,420
	Normal	4 (80)	1 (20)	
	Yüksek	2 (100)	-	

Tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda östrojen değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumlarına göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,488$). Tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında östrojen değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumlarına göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,420$) (Tablo 25).

Tablo 26: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan FSH Değer Durumları ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi

		FSH	Sağ n, (%)	Exitus n, (%)	p
Tedavi Öncesi Dönem	Periferik Venöz Kan	Düşük	2 (100)	-	0,159
		Normal	19 (76)	6 (24)	
		Yüksek	-	1 (100)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	19 (82,6)	4 (17,4)	0,057
		Yüksek	1 (33,3)	2 (66,7)	
Tedavi Sonrası 28. Gün	Periferik Venöz Kan	Düşük	3 (100)	-	0,125
		Normal	14 (82,4)	3 (17,6)	
		Yüksek	4 (50)	4 (50)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	14 (80,0)	4 (20,0)	0,409
		Yüksek	4 (57,1)	3 (42,9)	
		Düşük	1 (100)	-	

Tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanında bakılan FSH değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü (sırasıyla p=0,159, p=0,057, p=0,125, p=0,409) (Tablo 26).

Tablo 27: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan LH Değer Durumları ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi

		LH	Sağ	Exitus	p
			n, (%)	n, (%)	
Tedavi Öncesi Dönem	Periferik Venöz Kan	Düşük	4 (100)	-	0,377
		Normal	14 (73,7)	56 (26,3)	
		Yüksek	3 (60)	2 (40)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	17 (77,3)	5 (26,3)	0,787
		Yüksek	2 (66,7)	1 (33,3)	
		Düşük	1 (100)	-	
Tedavi Sonrası 28. Gün	Periferik Venöz Kan	Düşük	3 (100)	-	0,125
		Normal	14 (82,4)	3 (17,6)	
		Yüksek	4 (50)	4 (50)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	15 (88,2)	2 (11,8)	0,034
		Yüksek	4 (44,4)	5 (55,6)	
		Düşük	2 (100)	-	

Tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanında bakılan LH değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve sadece tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında bakılan LH değerinin normal olduğu hastalarda sağ kalımın daha fazla olduğu ve LH ile göre sağ kalım / mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğu görüldü (p=0,034) (Tablo 27).

Tablo 28: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan Trombosit Değer Durumları ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi

	Trombosit Değeri	Sağ	Exitus	p
		n, (%)	n, (%)	
Periferik Venöz Kan	Düşük	7 (63,6)	4 (36,4)	0,264
	Normal	14 (82,4)	3 (21,4)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Düşük	13 (65)	7 (35)	0,155
	Normal	7 (100)	-	
	Yüksek	1 (100)	-	

Tedavi sonrası 28. günde sırasıyla periferik venöz kanda trombosit sayısının düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,264$). Tedavi sonrası 28. günde sırasıyla kemik iliği aspirasyon kanında trombosit sayısının düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,155$) (Tablo 28).

Tablo 29: Tedavi Sonrası 28. Günde ALL ve AML Hastalarında Lenfosit Sayıları ile Sağ Kalım / Mortalite Arasındaki İlişki

		Lenfosit	Sağ n (%)	Exitus n (%)	p
ALL	Periferik Venöz Kan	Normal	-	1(100)	0,248
		Yüksek	-	-	
		Düşük	2 (66,7)	1 (33,3)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	-	-	0,248
		Yüksek	1 (33,3)	2 (66,7)	
		Düşük	1 (100)	-	
AML	Periferik Venöz Kan	Normal	4 (80)	1 (20)	0,740
		Yüksek	2(100)	-	
		Düşük	13 (76,5)	4 (23,5)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	3 (50)	3 (50)	0,108
		Yüksek	12 (92,3)	1 (7,7)	
		Düşük	4(80)	1(20)	

ALL hastalarında tedavi sonrası 28. günde sırasıyla periferik venöz kanında ve kemik iliği aspirasyon kanında bakılan lenfosit sayısının düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,248$ ve $p=0,248$) (Tablo 29).

AML hastalarında tedavi sonrası 28. günde sırasıyla periferik venöz kanında ve kemik iliği aspirasyon kanında bakılan lenfosit sayısının düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,740$ ve $p=0,108$) (Tablo 29).

Tablo 30: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan CRP ile Sağ Kalım / Mortalite İlişkisi

	CRP	Sağ n, (%)	Exitus n, (%)	p
Periferik Venöz Kan	Normal	7 (77,8)	2 (22,2)	0,815
	Yüksek	14 (73,7)	5 (26,3)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	6 (85,7)	1 (14,3)	0,341
	Yüksek	12 (66,7)	6 (33,4)	

Tedavi sonrası 28. günde sırasıyla periferik venöz bakılan CRP değerinin düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p=0,815). Tedavi sonrası 28. günde sırasıyla kemik iliği aspirasyon kanında bakılan CRP değerinin düşük, normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p=0,341) (Tablo 30).

Tablo 31: Anemi Varlığının Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ve Kemik İliği Aspirasyon Kanlarındaki Dağılımı

		Tedavi Sonrası Anemi Var	Tedavi Sonrası Anemi Yok	p
		n (%)	n (%)	
Periferik Venöz Kan	Tedavi Öncesi Anemi var	18 (63)	5 (17,8)	0,727
	Tedavi Öncesi Anemi yok	3 (10,7)	2 (7,2)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Tedavi Öncesi Anemi var	21 (77,8)	2 (7,4)	1,000
	Tedavi Öncesi Anemi yok	2 (7,4)	2 (7,4)	

Hastaların Hb değerlerinin normal veya düşük olma durumlarına göre dağılımları McNemar Testi ile incelendi. Tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda aneminin olduğu ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanda bu aneminin düzeldiği beş hasta (%17,8) mevcuttu. Tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda aneminin olmadığı ve 28. günde bakılan kanda aneminin geliştiği üç hasta

(%10,7) mevcuttu. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,727$). Diğer taraftan, tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında aneminin olduğu ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanda bu aneminin düzeldiği iki hasta (%7,4) vardı. Tedavi öncesi dönemde kemik iliği kanında aneminin olmadığı ve 28. günde bakılan kanda aneminin geliştiği iki hasta (%7,4) mevcuttu. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=1,000$) (Tablo 31).

Tablo 32: Tedavi Öncesi Dönemde ve Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında PRL Değerlerinin Dağılımı

	Tedavi Öncesi PRL	Tedavi Sonrası PRL		p
		Normal	Yüksek	
		n (%)	n (%)	
Periferik Venöz Kan	Normal	20 (71,4)	5 (17,9)	0,219
	Yüksek	1 (3,6)	2 (7,1)	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	17 (65,4)	6 (23,1)	0,031
	Yüksek	0 (0)	3 (11,5)	

Hastaların PRL değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumlarına göre dağılımları McNemar Testi ile incelendi. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL'nin yüksek olduğu ve tedavi sonrası 28. günde düzeldiği bir hasta (%3,6) var iken; beş hastada (%17,9) tedavi öncesinde PRL normal olup, tedavi sonrası 28. günde yükselmiştir. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,219$). Diğer taraftan kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL'nin yüksek olduğu ve tedavi sonrası 28. günde düzelen hasta bulunmazken; altı hastada (%23,1) tedavi öncesinde PRL normal olup, tedavi sonrası 28. günde yükselmiştir. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulundu ($p=0,031$) (Tablo 32). Ayrıca tedavi öncesi periferik venöz kanda PRL yüksekliği olan üç hastanın ikisinde tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda PRL yüksekliğinin devam ettiği tespit edildi. Yine tedavi öncesi kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliği olan üç hastanın üçünde de tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon

kanında PRL yüksekliğinin devam ettiği tespit edildi. Tedavi öncesi PRL yüksekliğinin tespit edildiği bu hastalardan sadece ikisinde eş zamanlı hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliğinin olduğu ve bu yüksekliğin tedavi sonrası 28. günde de periferik venöz kan ve kemik iliği aspirasyon kanında devam ettiği görüldü. Bu iki hastadan biri erkek diğeri de premenopozal dönemdeki kadındı. Erkek hastanın eş zamanlı hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında hem tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28.günde bakılan FSH ve LH değerlerinde yükseklik mevcuttu. Tedavi öncesi periferik venöz kanda PRL yüksekliği olan tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda PRL değeri normal olan hastanın hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 28. günde bakılan kemik iliği aspirasyon kanında PRL değerinin yüksek olduğu görüldü. Bu hastaya tedavi sonrası 6. ayda amenore nedeniyle yapılan tetkikleri sonucu sürrenal yetmezlik tanısı konularak oral steroid tedavisi başlandı.

Tablo 33: Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında PRL Değeri ile Yaş Arasında İlişki

		PRL	n	Yaş Ortalaması ± SS	p
Periferik Venöz Kan	Tedavi öncesi	Normal	24	54,54 ± 19,55	0,156
		Yüksek	4	39,50 ± 14,73	
	Tedavi sonrası	Normal	23	53,92 ± 19,84	0,237
		Yüksek	3	39,67 ± 10,69	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Tedavi öncesi	Normal	25	53,39 ± 19,76	0,194
		Yüksek	3	37,33 ± 17,24	
	Tedavi sonrası	Normal	22	55,77 ± 17,85	0,078
		Yüksek	6	40,00 ± 21,72	

Hastaların PRL değerlerinin normal veya yüksek olma durumuna göre yaş ortalamalarının dağılımları incelendiğinde; periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının (54,54 ± 19,55) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından (39,50 ± 14,73) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,156). Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının (53,92 ± 19,84) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından (39,67 ± 10,69) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi ($p=0,237$). Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının ($53,39 \pm 19,76$) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından ($37,33 \pm 17,24$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,194$). Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının ($55,77 \pm 17,85$) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından ($40,00 \pm 21,72$) yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,078$) (Tablo 33).

Tablo 34: Tedavi Öncesi Dönemde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında Cinsiyetlere Göre PRL Değeri ile Yaş Arasında İlişki

		PRL	n	Yaş Ortalaması \pm SS	p
Periferik Venöz Kan	Erkek	Yüksek	1	56,00	0,954
		Normal	12	54,83 \pm 18,89	
	Kadın	Yüksek	2	28,00 \pm 8,48	0,109
		Normal	13	53,62 \pm 20,26	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Erkek	Yüksek	1	56,00	0,894
		Normal	10	53,10 \pm 20,16	
	Kadın	Yüksek	2	28,00 \pm 8,48	0,109
		Normal	13	53,62 \pm 20,26	

Tedavi öncesi dönemde PRL değerlerinin normal veya yüksek olma durumuna göre erkek ve kadın hastaların yaş ortalamalarına bakıldı (Tablo 34).

Erkek hastalarda periferik venöz kanda PRL değeri normal olanların yaş ortalaması ($54,83 \pm 18,89$) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından ($56,00$) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,954$). Erkek hastalarda kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının ($53,10 \pm 20,16$) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından ($56,00$) düşük olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,894$). Kadın hastalarda hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının ($53,62 \pm 20,26$) PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasından ($28,00 \pm 8,48$)

yüksek olmasına karşın; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,109).

Tablo 35: Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kan ile Kemik İliği Aspirasyon Kanında PRL Değeri İle Sağ Kalım / Mortalite Arasındaki İlişki

	PRL	Sağ Kalım / Mortalite	n	%	p
Periferik Venöz Kan	Normal	Sağ	16	76,2	0,801
		Exitus	5	23,8	
	Yüksek	Sağ	5	71,5	
		Ex	2	28,5	
Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Normal	Sağ	15	79	0,483
		Exitus	4	21	
	Yüksek	Sağ	6	66,7	
		Exitus	3	33,3	

Hastaların tedavi sonrası 28. günde PRL değerlerinin normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite dağılımları Ki Kare analizi ile incelendiğinde; periferik venöz kanda PRL değeri normal olanlarda sağ olanların oranı %76,2; exitus olanların oranı %23,8 olarak tespit edildi. Periferik venöz kanda PRL değeri yüksek olanlarda sağ olanların oranı %71,5; exitus olanların oranı %28,5 olarak tespit edildi. Tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda bakılan PRL değeri ile sağ kalım / mortalite arasında bir istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,801). Kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanlarda sağ olanların oranı %79; exitus olanların oranı %21 olarak tespit edildi. Kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri yüksek olanlarda sağ olanların oranı %66,7; exitus olanların oranı %33,3 olarak tespit edildi. Tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri ile sağ kalım / mortalite arasında bir istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,483) (Tablo 35).

Tablo 36: Tedavi Öncesi Dönem ile Tedavi Sonrası 28. Günde Periferik Venöz Kanda ve Kemik İliği Aspirasyon Kanında Bakılan Prolaktin Değerleri ile Anemi Arasındaki İlişki

		Anemi	Prolaktin		p
			Yüksek	Normal	
Tedavi Öncesi	Periferik Venöz Kan	Var	4 (%17,4)	19 (%82,6)	0,314
		Yok	-	5 (%100)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Var	3 (%13,6)	19 (%86,3)	0,665
		Yok	-	4 (%100)	
Tedavi Sonrası	Periferik Venöz Kan	Var	5 (%23,8)	16 (%76,2)	0,801
		Yok	2 (28,6)	5 (%71,4)	
	Kemik İliği Aspirasyon Kanı	Var	8 (%33,3)	16 (%66,7)	0,741
		Yok	1 (%25)	3 (%75)	

Hastaların PRL değerlerinin normal veya yüksek olma durumuna göre anemi varlığı ile arasındaki ilişki incelendiğinde; periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL değerinin normal olduğu 24 hastanın 19'unda anemi olduğu beşinde ise olmadığı görüldü. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL değerinin yüksek olduğu dört hastanın tamamında anemi tespit edildi. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL değeri ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,314$). Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin normal olduğu 21 hastanın 16'sında anemi olduğu beşinde ise olmadığı görüldü. Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin yüksek olduğu yedi hastanın beşinde anemi olduğu ve iki hastada ise olmadığı görüldü. Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değeri ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,801$). Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değerinin normal olduğu 23 hastanın 19'unda anemi olduğu dördünde ise olmadığı görüldü. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değerinin yüksek olduğu üç hastanın tamamında anemi tespit edildi. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değeri ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,665$). Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin normal olduğu 19 hastanın 16'sında anemi olduğu üçünde ise olmadığı görüldü. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin yüksek olduğu dokuz hastanın tamamında sekizinde anemi olduğu, bir hastada ise olmadığı tespit edildi. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL

değeri ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,741$) (Tablo 36).

Tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda PRL yüksekliği olan üç hastanın üçünde aynı zamanda kemik iliği aspirasyon kanında hem tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28. günde PRL yüksekti. Ayrıca bu üç hastada eş zamanlı anemi mevcuttu. Sadece bir hastada tedavi sonrası 28. günde bakılan periferik venöz kanda PRL değeri normalken; geriye kalan iki hastada PRL yüksekti. Yine bu iki hastada eş zamanlı anemi mevcuttu.

5. TARTIŞMA

Ön hipofiz hormonları ile gonadal seks hormonlarının akut lösemi gelişimine katkısı olduğu literatür tarafından gösterilmektedir (9, 29, 30). Daha önce literatürde PRL'nin akut lösemi hastalarının blastik hücrelerinden ektopik olarak salındığı gösterilmiştir (35). Çalışmamızda akut lösemi hücrelerinden PRL ve diğer hipofizer hormonlar ile gonadal seks hormonlarının salgılanıp salgılanmadığına dair kanıt elde etmeyi ayrıca bu ektopik hormon salgısı varsa akut lösemili hastalarda bu hormonların (özelde PRL'nin) anemi ile arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu çalışmayla akut lösemi seyrinde hipofizer ve gonadal seks hormonlarının rolüne dair literatüre bir bilgi eklediğimizi düşünüyoruz.

5.1. Akut Lösemi – PRL İlişkisi

Çalışmamızda akut lösemi tanısı alan 28 hastanın %14,3'üne ALL ve %85,7'sine AML tanısı konulmuş ve ALL ile AML alt tiplerinden en sık gözlenen alt tipin %25 sıklıkla AML M₃ olduğu görülmüştür. Hatfill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AML M₁ ve AML M₃ %60 sıklıkla en sık gözlenen alt tiplerdir. Yine aynı çalışmada tedavi verilmeden önce hastaların serumlarında bakılan PRL'nin en çok AML M₁ ve M₃'te yükselmiş olduğu ve serumda PRL yüksekliği tespit edilen hastaların oranının %57 olduğu görülmüştür (97). Çalışmamızda periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde bakılan PRL'nin yüksek olduğu hastaların oranının %14,2 olduğu ve bu yüksekliğin en çok AML M₃ alt tipinde (%42,8) görüldüğü tespit edilmiştir.

Çalışmamızda mutasyon analizi veya sitogenetik analizde hastaların %35,7'sinde herhangi bir mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptanmamış olup; t(15;17)'nin %33 sıklıkla, en sık kromozomal translokasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ALL tanılı dört hastanın ikisinde t(9;22) ve AML tanılı 24 hastanın 10'unda ise t(8;21), t(15;17) veya inv(16) mevcut olduğu saptanmıştır. t(8;21), t(15;17) veya inv(16) mevcut olan bu 10 hastanın dokuzu (%90) halen hayattadır. AML'de %6 görülme sıklığı ile t(8;21) en sık görülen kromozomal değişiklik olup bunu inv(16) ve t(15;17) izler, %3-10 arasında bir sıklığa sahiptir (98, 99). Erişkinlerde ALL'de en sık kromozomal translokasyon t(9;22)'dir (100).

AML tanılı t(8;21), t(15;17) veya inv(16)'sı olan hastalar, uzun süreli sağ kalım oranları ile yaklaşık %65 oranında en iyi prognoza sahiptir (19, 101).

Hastaların tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde değerlendirilen ortalama blast yüzdelerine bakıldığında, ALL tanılılarda (61 ± 31), AML tanılılardan (59 ± 25) yüksek olmasına karşın; aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hastaların tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde değerlendirilen ortalama blast yüzdelerine bakıldığında, mutasyon veya sitogenetik bozukluk saptananlarda (54 ± 25) saptanmayanlardan (69 ± 23) düşük olmasına karşın; aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yine hastaların tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde değerlendirilen ortalama blast yüzdelerine bakıldığında t(15;17) saptananlarda (58 ± 30) NPM1A pozitif ve FLT3 negatif olanlardan (46 ± 28) yüksek olmasına karşın; aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ayrıca tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde saptanan ortalama blast yüzdesi tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanlarda (59 ± 25) PRL değeri yüksek olanlardan (70 ± 35) düşük olmasına karşın; aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Literatür tarandığında ise ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda hastaların 13'ü (%46,4) erkek, 15'i (% 53,6) kadındır. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde bakılan PRL değerinin yüksekliği, erkek hastaların %33,5'inde ve kadın hastaların %62,5'inde bulunmuştur. Tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda ve kemik iliği aspirasyon kanında benzer şekilde tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda ve kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliği olan hastalarda PRL yüksekliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hatfill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serumda PRL yüksekliği, erkek hastaların %33'ünde ve kadın hastaların %66'sında tespit edilmiş ve cinsiyetin PRL düzeyinde hiçbir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (97). Çalışmamızın bu verilerle mevcut literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Tüm hastaların yaş ortalamasının 52,39 ± 19,45, kadın hastaların 54,92 ± 17,72 ve erkek hastaların 50,20 ± 20,57 olduğu bulunmuştur. Ayrıca ALL

hastalarında yaş ortalamasının $56,25 \pm 24,73$, AML hastalarında ise $51,75 \pm 18,46$ olduğu bulunmuştur. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde bakılan PRL değerinin normal olduğu hastalarda yaş ortalamasının $54,54 \pm 19,55$; PRL değerinin yüksek olduğu hastalarda yaş ortalamasının $39,50 \pm 14,73$ olduğu görülmüştür. Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının $53,92 \pm 19,84$; PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasının $39,67 \pm 10,69$ olduğu görülmüştür. Yine kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının $53,39 \pm 19,76$; PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasının $37,33 \pm 17,24$ olduğu görülmüştür. Ayrıca kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının $55,77 \pm 17,85$; PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasının $40,00 \pm 21,72$ olduğu görülmüştür. PRL değerinin normal veya yüksek olması ile hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Hatfill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşın PRL düzeyinde hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür (97). Çalışmamızda Hatfill ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca kadın hastalarda tedavi öncesi dönemde hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanların yaş ortalamasının $53,62 \pm 20,26$; PRL değeri yüksek olanların yaş ortalamasının $28,00 \pm 8,48$ olduğu görülmüştür. Östrojenler; PRL salgılanmasının başlıca uyarıcılarıdır (66). Gudelsky ve arkadaşlarının östrojenin PRL sekresyonunun dopaminerjik kontrolü üzerindeki etkisi üzerine yaptıkları çalışmada ovariektomili sıçanlara östrojen verilmesi ile serum PRL konsantrasyonunda belirgin bir yükselme olduğu görülmüştür (102). Çalışmamızda PRL yüksekliği olan kadın hastaların yaş ortalamasının PRL'nin normal olduğu kadın hastaların yaş ortalamasına göre daha düşük olması ileri yaştaki hastaların over rezervlerinin azalmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda PRL yüksekliği tespit edilen hiçbir hastada östrojen yüksekliği gözlenmemiş olması, bu hastalarda PRL yüksekliğinin muhtemel sebepleri arasında östrojen olmadığını destekleyebilir.

Çalışmamızda tüm hastaların ölçülen PRL değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda $9,10 \mu\text{g}/\text{lt}$, kemik iliği aspirasyon kanında

9,64 µg/Lt; tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 12,53 µg/Lt ve kemik iliği aspirasyon kanında 11,69 µg/Lt olarak bulunmuş ayrıca aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. PRL değerlerinin ortalaması; erkek hastaların periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde 8,27 µg/Lt, tedavi sonrası 28. günde 11,74 µg/Lt; ayrıca kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde 8,90 µg/Lt, tedavi sonrası 28. günde 11,34 µg/Lt olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kadın hastalarda ise periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde 11,91 µg/Lt, tedavi sonrası 28. günde 14,26 µg/Lt; ayrıca kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde 11,59 µg/Lt, tedavi sonrası 28. günde 11,89 µg/Lt olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hatfill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anormal PRL kaynağının tespiti için AML M₄ tanılı hastanın kemik iliği aspirasyonundan elde edilen blastlar, dolaylı immüno blotting yöntemi ile analiz edilerek bu blastlarda immüno reaktif bir proteinin bulunduğu ve bu proteinin de PRL hormon dimer öncüsü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlarla, lösemi hastalarının plazmasında bulunan PRL'nin, kemik iliği blast hücrelerinin salgılamasına bağlı olduğu belirtilmiştir (97). Hastalarımızda tedavi öncesi dönemde ölçülen PRL'nin kemik iliği aspirasyon kanında periferik venöz kana göre daha yüksek olması PRL'nin, kemik iliğinde bulunan lösemik blastlar tarafından salgılandığının bir kanıtı olabilir. PRL ortalama değerinin tüm hastalarda ve erkek hastalarda tedavi sonrası 28. günde hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi döneme göre artmış olduğu görülmüştür. Kadın hastalarda ise benzer seviyede kaldığı görülmüştür. See ve arkadaşlarının yayınladığı 13 yaşındaki ALL tanılı olguda, Hatfill ve arkadaşlarının yaptığı gibi lösemik blastlarda PRL varlığı gösterilmeye çalışılmış ancak immünohistokimyasal (IHC) yöntem ile kemik iliği aspiratından elde edilmiş blastlarda PRL varlığı gösterilememiştir (35). Monositik diferensiyonu olan AML'nin normal dokulara infiltre olma özelliği; stromal hücrelerin, sitokinlere yanıt olarak PRL sentezledikleri ve miyeloid blastlar ile normal ilik hücreleri arasındaki etkileşim sonucu PRL sekresyonunun artacağı bilinmektedir (27, 34, 35, 92). Matsumura tarafından bildirilen vakada, löseminin ilk remisyonuna rağmen hiperprolaktinemi ve galaktore devam etmiştir. Bu sürekli ektopik PRL üretiminin kalıcı minimal rezidüel hastalık varlığına bağlı olabileceğini düşündürmüştür ve bu durum da 4 ay sonra

hastalığın nüksetmesi ile desteklenmiştir (35). Ayrıca hipofizer ve hipotalamik tümörler, hipotiroidizm ve Resorpine, Metildopa, Fenotiazinler, Kloropromazin, Methobromat, Sertralin, Fluoksetin, Alprozolam, Verapamil, Klorpropamid, kemoterapotikler gibi bazı ilaçlara yanıt olarak plazma PRL düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (97, 103). Yine PRL, bir stres hormonu olarak tanımlanmıştır (66). Çalışmamızda erkek hastalarda PRL değerinde yükselme olması ve kadın hastalarda PRL değerinde gerileme olmaması PRL'nin bir stres hormonu olarak cevap vermesinden kaynaklanıyor olabilir. PRL'nin blastlar yok olmasına rağmen kemik iliği stromal hücrelerince sentezlenmeye devam ediyor olmasına, minimal rezidual hastalığın varlığına ya da kullanılan ilaçlara bağlanabilir.

ALL hastalarında ölçülen PRL değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 11,82 µg/Lt, kemik iliği aspirasyon kanında 7,95 µg/Lt; tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 12,81 µg/Lt, kemik iliği aspirasyon kanında 13,28 µg/Lt olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. AML hastalarında ise bu değerler sırasıyla; 13,74 µg/Lt; 13,82 µg/Lt; 14,59 µg/Lt ve 23,22 µg/Lt olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Hem ALL hem de AML tanılı hastalarda kemik iliği aspirasyon kanındaki PRL değerinin periferik venöz kana göre fazla olması PRL'nin kemik iliği lösemik blastları tarafından salgılandığına dair bir kanıt olabilir. Yine AML hastalarında PRL ortalama değerinin ALL hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni; AML hasta sayısının fazla olmasından veya AML'deki lösemik blastların ALL'deki lösemik blastlara göre daha fazla PRL salgılıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hastaların PRL değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumlarına göre dağılımları incelendiğinde hiçbir hastada düşüklük bulunmamıştır. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL'nin yüksek olduğu ve tedavi sonrası 28. günde düzeldiği bir hasta (%3,6) var iken; beş hastada (%17,9) tedavi öncesinde PRL normal olup, tedavi sonrası 28. günde yükselmiştir. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer taraftan kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL'nin yüksek olduğu ve tedavi sonrası 28. günde düzelen hasta bulunmazken; altı hastada

(%23,1) tedavi öncesinde PRL normal olup, tedavi sonrası 28. günde yükselmiştir. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca tedavi öncesi periferik venöz kanda PRL yüksekliği olan üç hastanın ikisinde tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda PRL yüksekliğinin devam ettiği tespit edilmiştir. Yine tedavi öncesi kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliği olan üç hastanın üçünde de tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliğinin devam ettiği tespit edilmiştir. Tedavi öncesi PRL yüksekliğinin tespit edildiği bu hastalardan sadece ikisinde eş zamanlı hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliğinin olduğu ve bu yüksekliğin tedavi sonrası 28. günde de periferik venöz kan ve kemik iliği aspirasyon kanında devam ettiği görülmüştür. Bu iki hastadan biri erkek diğeri de premenopozal dönemdeki kadın olup; erkek hastanın eş zamanlı hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında hem tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28. günde bakılan FSH ve LH değerlerinde de yükseklik olduğu görülmüştür. Bu hastada PRL ile eş zamanlı FSH ve LH yüksekliğinin görülmesi kemik iliğindeki lösemik blastlar tarafından salgılanmasından ve tedaviye rağmen bu blastların kemik iliğinde var olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda ALL tanılı hastalarda tedavi öncesi dönemde ne periferik venöz kanda ne de kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliği tespit edilmiştir. AML hastalarında ise hem tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanında PRL yüksekliği tespit edilmiştir. Bunun nedeni ise AML hasta sayısının ALL hasta sayısından fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin normal veya yüksek olma durumuna göre sağ kalım / mortalite arasında ilişki bakılmış, periferik venöz kanda ve kemik iliği aspirasyon kanında PRL değeri normal olanlarda sağ kalım oranının PRL değeri yüksek olanlara göre daha fazla olmasına karşın; PRL düzeyi ile sağ kalım / mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. PRL düzeyindeki yükseklik; lösemik blastlardan salgılanan PRL varlığından kaynaklanıyor ise löseminin devam ediyor olmasına bağlı olarak hastaların sağ kalım oranları olumsuz yönde etkilenmiş olabilir. Soto-Pedre ve arkadaşlarının hiperprolaktinemili hastalarda

morbidite ve mortalite üzerine yaptıkları çalışmada hipofiz mikroadenomu olan hiperprolaktinemili hastalarda mortalitenin artmamış olduğunu; bunun aksine makroadenom, ilaç ve hipotiroidizm ilişkili hiperprolaktineminin görüldüğü tüm hastalarda ise mortalitenin artmış olduğunu göstermişler ve bununla birlikte, serum PRL yükselmesi ve ölüm riski arasında herhangi bir doz-cevap ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir (104).

Çalışmamızda hastaların Hb değerlerinin normal veya düşük olma durumlarına göre dağılımları incelendiğinde; tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda aneminin olduğu ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanda bu aneminin düzeldiği beş (%17,8) hastanın olduğu; ayrıca tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda aneminin olmadığı ve 28. günde bakılan kanda aneminin geliştiği üç (%10,7) hastanın olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer taraftan, tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında aneminin olduğu ve tedavi sonrası 28. günde bakılan kanda bu aneminin düzeldiği iki (%7,4) hasta ile tedavi öncesi dönemde kemik iliği kanında aneminin olmadığı ve 28. günde bakılan kanda aneminin geliştiği iki (%7,4) hasta mevcuttur. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 28. günde bakılan kanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların PRL değerlerinin normal veya yüksek olma durumuna göre anemi varlığı ile arasındaki ilişki incelendiğinde; periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL değerinin normal olduğu 24 hastanın 19'unda anemi olduğu beşinde ise olmadığı görülmüştür. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL değerinin yüksek olduğu dört hastanın tamamında anemi tespit edilmiştir. Periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde PRL ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin normal olduğu 21 hastanın 16'sında anemi olduğu beşinde ise olmadığı görülmüştür. Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin yüksek olduğu yedi hastanın beşinde anemi olduğu ve iki hastada ise olmadığı görülmüştür. Periferik venöz kanda tedavi sonrası 28. günde PRL ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değerinin normal olduğu 23 hastanın 19'unda anemi olduğu dördünde ise olmadığı görülmüştür. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değerinin yüksek

olduğu üç hastanın tamamında anemi tespit edilmiştir. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde PRL değeri ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin normal olduğu 19 hastanın 16'sında anemi olduğu üçünde ise olmadığı görülmüştür. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değerinin yüksek olduğu dokuz hastanın sekizinde anemi olduğu, bir hastada ise olmadığı tespit edilmiştir. Kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde PRL değeri ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda PRL yüksekliği olan üç hastanın üçünde de aynı zamanda kemik iliği aspirasyon kanında hem tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28. günde PRL'nin yüksek olduğu ve bu üç hastada eş zamanlı aneminin de olduğu görülmüştür. Sadece bir hastada tedavi sonrası 28. günde bakılan periferik venöz kanda PRL'nin normal olduğu; geriye kalan iki hastada PRL'nin yüksek olduğu görülmüştür. Yine bu iki hastada eş zamanlı anemi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi kemik iliği aspirasyon kanında bakılan PRL ile Hb değerleri arasında zayıf negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonun olduğu ve bu korelasyonun tedavi sonrası 28. günde kaybolduğu tespit edilmiştir. Bellone ve arkadaşlarının PRL'nin in vivo hematopoezdeki rolü hakkında daha fazla bilgi edinmek için yaptıkları çalışmada, endojen PRL'nin kemik iliği stromasında hematopoetik progenitör hücrelerinin gelişimine katıldığını ve büyüme üzerindeki bu etkinin anti-PRL antiserumu tarafından inhibe edildiğini gözlemlemişlerdir (105). Sun ve arkadaşlarının singenik kemik iliği transplantasyonu sonrası farelere verilen rekombinant PRL (rhPRL)'nin hematopoetik yeniden yapılanmayı ve engraftmanı arttırıp arttırmayacağını belirlemek için yaptıkları çalışmada, rhPRL uygulamalarının farelerde azidotimidinin miyelosupresif aktivitesine karşı koyduğu gösterilmiştir. Transplantasyon sonrası rhPRL uygulaması, miyeloid ve eritroid progenitör hücreler dahil olmak üzere kemik iliği hematopoetik progenitör hücrelerinde önemli artış sağlamış olduğu için rhPRL'nin, hematopoetik progenitör hücrelerde gelişme ve genişleme sağlayarak kemik iliğinde hücreyel yapılaşmayı desteklediği belirtilmiştir (106). Jepson ve arkadaşları, endokrinolojik olarak normal durumdaki orşiektomize ve sağlam fareleri hipoksik ortamda polistemik hale getirdikten sonra onlara demir ve sonrasında PRL

vererek sağlam farelerde PRL'nin eritropoez üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; hem PRL hem de eritropoetin eritrosit kütlesini arttırdığını, PRL ve eritropoetin de dahil olmak üzere gonadotropinlerin varlığının, artan eritropoetik aktivite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Farelerde hipoksik uyarının ardından kemik iliği aktivitesi arttıkça eritropoetin titresinin azalmasından dolayı, PRL'nin EPO üretimini uyararak hareket edebileceğini ileri sürmüşlerdir. PRL'nin eritropoezi uyarma kabiliyetinin kemik iliği üzerine doğrudan bir etki ile mi yoksa adrenal bez veya böbrek üzerine olan etkilerine sekonder gonadotropin veya eritropoetin yükselişiyle ilişkili olup olmadığı henüz değerlendirilmemiştir. Endokrinolojik olarak normal durumdaki polisitemik sağlam ve orşioektomize farelerde PRL preparatının eritrosit kütlesini normalin üstünde artırma kabiliyeti, eritropoetik elementlerin PRL'ye karşı önemli bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (107). Yang ve arkadaşlarının farelere PRL vererek yaptıkları bir çalışmada kontrollere kıyasla PRL uygulanan farelerde; dolaşımda daha fazla sayıda olgun eritrosit olduğu ve PRL'ye maruz kalmanın eritropoeze doğru bir kaymaya neden olduğu gösterilmiştir. PRL'ye cevaben eritropoezin artmış olması, PRL'nin kemik iliği stroma üretimini analiz eden çalışmaların bulguları ile tutarlı olarak bulunmuştur (108). Djati ve arkadaşları, *S. androgynus* yaprağı ekstraktı verdikleri farelerde PRL gen ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını ve bu farelerin kontrol grubuna kıyasla, artmış PRL ile birlikte özellikle olgun eritrositler olmak üzere artmış eritrosit seviyeleri sergilediğini göstermişlerdir. PRL'nin uzun süreli uygulamasının normal farelerde eritrosit kütlesini arttırdığı gözlenmiş ve artmış PRL'nin dolaylı olarak eritrosit sayısını arttırdığı belirtilmiştir (109). Woody ve arkadaşları; 30 azido-30-deoksitimidin (AZT) vererek mielosüpresyonu indüklendikleri farelere PRL uygulayarak, PRL'nin in vivo miyeloid ve eritroid progenitör sayılarını arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca PRL'nin, AZT veya diğer miyeloablatif tedaviler tarafından indüklenen mielosüpresyonun tersine döndürülmesinde klinik olarak yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir (110). Vollmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; hipofizektomili sıçanlarda PRL enjeksiyonu sonrası eritrosit sayısı ile Hb düzeylerinde orta derecede artış olduğu ve retikülosit değerlerinin enjeksiyon sonrasında genellikle eskisinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Welniak ve arkadaşlarının PRL'nin hematopoez üzerine etkileri ile ilgili yaptıkları bir derlemede, insan kemik iliği hücreleriyle yapılan diğer çalışmaların aksine,

sağlam fare kemik iliği veya dalak hücrelerinde PRL yoluyla miyeloid veya eritroid hücrelerde büyüme olmadığını ifade etmişlerdir (25). Çalışmamızda PRL ile anemi arasında istatistiksel anlamlı ilişkinin olmaması ya da tedavi öncesi kemik iliği aspirasyon kanında bakılan PRL ile Hb değerleri arasında zayıf negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonun tedavi sonrası 28. günde kaybolmasının muhtemel nedenleri; PRL değerinin normal olduğu hasta sayısının PRL değeri yüksek olan hasta sayısına göre daha fazla olması, çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması, maligniteye bağlı salgılanan sitokinlerin anemiye yol açmış olması, PRL'nin eritropoezi uyarmasına rağmen kemik iliğinin yeterli cevap verememesi veya tedavi sonrası dönemde ise minimal rezidüel hastalığın devam etmesi nedeniyle sitokinlerin etkinliğinin devam etmesi ya da kemoterapotiklere bağlı kemik iliği supresyonunun henüz ortadan kalkmamış olması olabilir. Akut lösemilerde PRL sentezi ve eritropoez arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır ve aralarındaki ilişkiyi gösterecek fazla sayıda hastanın bulunduğu geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Akut Lösemi – TSH İlişkisi

Çalışmamızda periferik venöz kanda tedavi öncesi; 27 hastada TSH normal (bir hastada numune pıhtılı olduğu için TSH çalışılmadı), Tedavi sonrası ise iki hastada düşük değerlerinde normal olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda PRL ile TSH arasında orta kuvvetli pozitif yönlü korelasyon ve istatistiksel anlamlı bir ilişki; ayrıca tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında PRL ve TSH arasında kuvvetli pozitif yönlü korelasyon ve istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Foresti ve arkadaşlarının ALL tanılı bir hastada gelişen şiddetli hipotiroidizm vakasını takdim ettikleri bir vaka raporunda; tanıdan 2 ay sonra intestinal hemoraji nedeniyle exitus olan hastaya yaptıkları otopsi sonucunda tiroid bezinin lösemik hücrelerce infiltre olduğu gözlenmiştir (112). Lei ve arkadaşlarının yüksek TSH seviyelerinin düşük bir lösemi riski ile ilişkili olduğu hipotezini öne sürdükleri bir vaka kontrol çalışmasında; Danimarka'da 1986-1998 yılları arasında doğan ALL'li 288, AML'li 28 hasta sırasıyla 1.450 ve 216 kontrol ile birlikte çalışmaya dahil edilmiş. Kontrol grupları karşılaştırılmış yüksek TSH ile ilişkili ALL ve AML riskinde azalma olduğu. TSH ile ALL ve TSH ile AML arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmemiş.

Sonuç olarak, doğumdan birkaç gün sonra gözlenen aşırı TSH seviyelerinin, akut çocukluk lösemi riskinin azalması ile ilişkili bulunmuştur. Lenfositlerin, bir TSH reseptörü için bir transkript ürettiği ve lenfositlerin TSH'yi sentezleyebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, TSH'nın hücreler arası düzenlemede bir rol oynayabileceği veya bağışıklık ile endokrin sistemler arasında bir bağlantı olabileceği belirtilmiştir (113). Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda TSH değerinin 27 hastada da normal olması nedeniyle ALL veya AML hastalarında herhangi bir ilişki karşılaştırması yapılamamıştır.

5.3. Akut Lösemi – DHEAS İlişkisi

Çalışmamızda hastaların ölçülen DHEAS değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 91,94 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 111,06 ng/ml; tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 81,70 µg/dl, kemik iliği aspirasyon kanında 61,31 µg/dl olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yine ALL hastalarında ölçülen DHEAS değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 74,47 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 82,22 ng/ml; tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 80,80 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 76,48 ng/ml ayrıca AML hastalarında ise tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 107,71 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 138,45 ng/ml ve tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 103,15 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 91,14 ng/ml olarak bulunmuştur. DHEAS değerlerinin düşük, normal veya yüksek olma durumlarına göre hastalarımızın dağılımına bakıldığında; tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 13 hastanın ikisinde (%15,4) düşük, 11'inde (%84,6) normal; kemik iliği aspirasyon kanında ise 11 hastanın birinde (%9,1) yüksek, 10'unda (%90,9) normal olarak tespit edilmiştir. Yine tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 12 hastanın dördünde (%33,3) düşük, sekizinde (%66,7) normal; kemik iliği aspirasyon kanında ise 13 hastanın beşinde (%38,5) düşük, sekizinde (%61,5) normal olarak tespit edilmiştir. Uozomi ve arkadaşlarının Erişkin T hücreli Lösemi (ATL) tanılı henüz tedavi almamış 38 hastada serum DHEA ve DHEAS düzeylerini sağlıklı bireylerdeki düzeylere göre karşılaştırdıkları çalışmada lösemili hastalarda serum düzeylerinin, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu; serum DHEA ve DHEAS

seviyelerinin akut lenfoma tipi ATL'li erkek hastalarda sırasıyla 1.06 ± 0.77 ng / ml ve 245.8 ± 192.9 ng / ml ve sigara içen kronik ATL'lilerde ise sırasıyla 69 ± 0.68 ng / ml ve 477.6 ± 251.5 ng / ml olduğu bulunmuştur. Akut ve lenfoma tipi ATL'li hastalarda serum DHEA ve DHEAS düzeyleri, kronik ve sigara içen tip ATL'li hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunması, DHEA ve DHEAS serum seviyelerindeki azalmanın bazı klinik alt tip ATL'si olan hastalarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (57). Yine Miwa ve arkadaşlarının AML lösemik hücrelerinde yaptıkları çalışmada lösemik hücrelere DHEA eklenmesi ile hücrelerin büyümelerinin inhibe olduğu görülmüştür (114). Araghi - Nikham ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, lösemi retrovirüsüyle enfekte edilmiş farelere DHEA takviyesinin, lösemi ve AIDS ile ilişkili bağışıklık defektlerini önemli ölçüde düzelttiği görülmüştür (115). Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında DHEAS düzeyinin periferik venöz kandaki düzeye göre yüksek olması ve tedavi sonrası 28. günde bakılan değerlerin bir öncekine göre azalmış olması; lösemik blastlar tarafından DHEAS'nin salgılandığını, kemoterapiye bağlı lösemik blastların sayısının azalması nedeniyle sentezlenerek salgılanma miktarının düştüğünü düşündürmektedir. Aralarında anlamlı ilişki bulunamamış olması hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir ve ileri çalışmalar yapılarak hasta sayısının artırılması ile anlamlı ilişki tespit edilebilir. DHEAS ortalama düzeyinin AML hastalarında ALL hastalarına göre daha fazla olması AML hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanıyor olabileceği gibi; miyeloid lösemik blastların lenfoid lösemik blastlara göre daha fazla hormon sentezleme kapasitesine sahip olması ile de ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda hastalarda hem tedavi öncesi dönemde hem de tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kan ile kemik iliği aspirasyon kanlarında tespit edilen DHEAS yüksekliğinin bir hasta haricinde olmaması akut lösemi varlığına veya tedaviye rağmen varlığının devam ediyor olmasına bağlı olabileceği gibi lösemi hücrelerinin DHEAS'yi büyüme esnasında kullanmaları ile de ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda bakılan Hb ile DHEAS arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup; tedavi sonrası 28. günde hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında tedavi sonrası 28. günde bakılan DHEAS değeri düşük olan hastaların tamamında eş zamanlı aneminin olduğu

saptanmıştır. Leenstra ve arkadaşlarının 12-18 yaş arasındaki pubertal kızlar üzerinde yaptığı bir araştırmada ise DHEAS düzeyi ile Hb düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği, daha düşük bir anemi prevalansı ile ilişkili olduğu görülmüştür (64). Çalışmamızda hastalarda aneminin nedenlerinden biri de DHEAS düşüklüğü olabilir. Tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda kemik iliği kanında bakılan DHEAS düzeyleri ile sağ kalım / mortalite arasındaki ilişki incelenerek istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda DEHAS düşüklüğü olan hastalarda eş zamanlı kortizol değerlerinde herhangi bir anormallik olmaması bu hastalarda DHEAS'ın sağ kalım veya mortalite üzerine etkisinin olmamasını destekleyebilir.

5.4. Akut Lösemi – Östrojen ve Progesteron İlişkisi

Çalışmamızda östrojen bakılan kadın hastalarda östrojen, periferik venöz kanda tedavi öncesi; beş hastada düşük, bir hastada yüksek, diğerlerinde normal; tedavi sonrası ise sekiz hastada düşük diğerlerinde normal olarak tespit edilmiştir. Östrojenin ortalama değeri periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde 26,00 pg/ml, tedavi sonrası 28. günde 20,50 pg/ml ve kemik iliği aspirasyon kanında ise sırasıyla; 26,00 pg/ml ve 33,00 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Östrojenin ortalama değeri ALL hastalarında tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 23,00 pg/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 23,50 pg/ml ve tedavi sonrası 28. günde sırasıyla; 18,50 pg/ml ve 28,00 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Östrojenin ortalama değeri AML hastalarında tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 36,92 pg/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 28,85 pg/ml ve tedavi sonrası 28. günde sırasıyla; 40,05 pg/ml ve 44,85 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hatfill ve arkadaşlarının AML tanılı henüz tedavi almamış 28 hastada yapmış oldukları çalışmada tedavi öncesi periferik venöz kanda TSH, LH, FSH, östrojen ve testosteron bakılmış ve hiçbirinde anormallik tespit edilmemiştir (97). See ve arkadaşları, yaptıkları bir vaka sunumunda; semptomatik anemi, galaktore ile başvuran 13 yaşındaki bir kıza B ALL tanısı koyarak hastada östrojen ve ön hipofiz hormonları bakmışlardır. Östrojen, LH, FSH, TSH'yi normal; PRL'yi yüksek olarak tespit etmişlerdir (35). Östrojenlerin lösemik hücreler üzerindeki

etkileri tartışmalıdır. Örneğin, ER gen promotörünün pediatrik ALL, yetişkin ALL, yetişkin AML ve özellikle blast krizinin olduğu KML vakalarının çoğunda anormal şekilde hipermetile olduğu bulunmuştur. Diğer yandan, farelerde ER β 'nin bozulması, lenfoid krizi olan miyeloproliferatif hastalığa neden olmuştur, bu da östrojen sinyallerinin hematopoetik hücrelerin proliferasyonunu kontrol edebileceğini göstermiştir (4). ER izoformları, ER α ve ER β , farklı kromozomal lokasyonlardaki genler tarafından kodlanır ve farklı hücresel roller üstlenirler. ER α aktivasyonu hücre çoğalmasına neden olurken, ER β hedeflemesi hücre yaşlanması veya ölümüyle sonuçlanır. Farelerde ER β kaybı, prostat hiperplazisi ve miyeloproliferatif hastalıkla sonuçlanır (116). Abdelbaset–İsmail ve arkadaşlarının primer AML ve KML hastalarında hipofizer gonadotropinlerin lösemi hücrelerini doğrudan uyardığını gösterdikleri çalışmada, AML hastalarının blastlarında FSH, androjen, PRL, ER α ve ER β reseptörlerinin eksprese edildiği; ayrıca hematopoetik hücrelerde östrojenin proliferasyon veya adezyon üzerindeki inhibe edici etkisi ile AML ve KML hastalarında lösemik blastların proliferasyonunun etkilenmediği gözlemlenmiştir (4). Rota ve arkadaşlarının ER β üzerine etkili anti-AML ajanı olan diosmetin ile ilgili yaptıkları çalışmada; “diosmetin”in lösemi hücreleri üzerinde seçici toksisiteye neden olduğunu ve bunu ER β 'yı hedefleyerek yaptığını belirlemişlerdir (116). Bu gözlemler, kadın hastalarda östrojenlerin hematopoetik maligniteler üzerindeki koruyucu etkisini açıklayabilir (4). Çalışmamızda kadın hastalarda ve ALL tanılı hastalarda tedavi öncesi dönemde östrojenin, kemik iliği aspirasyon kanında periferik venöz kana göre tedaviye aynı ya da yüksek olması lösemik blastlarca östrojenin salgılandığını destekleyebilir. Tedavi sonrası 28. Günde bakılan östrojen düzeyinin artması tedaviye rağmen östrojenin blastlardan salgılanmaya devam ettiğini gösterebilir. Bu durum lösemik blastlarca östrojenin salgılandığını göstermekle birlikte AML hastalarında östrojen ortalama değerinin ALL hastalarına göre daha yüksek olmasının nedeni; AML hasta sayısının fazla olmasından veya AML'deki lösemik blastların ALL'deki lösemik blastlara göre daha fazla östrojen salgılıyor olmasından kaynaklanabilir. Aralarında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olması ise; hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda bakılan östrojen düzeyleri; exitus olan bir hastada normal; sağ olan 13 hastanın beşinde (%38,5) normal ve sekizinde (%61,5) düşük olarak tespit

edilmiştir. Tedavi sonrası östrojen düzeyleri ile sağ kalım / mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Hastalarımızda tedavi sonrası östrojen yüksekliğinin periferik venöz kanda görülmemiş olması ve exitus olan hastada östrojen düzeyinin normal olması benzer şekilde östrojenin koruyucu etkisi olduğuna dair bir veri elde edilememesine yol açmış olabilir. Ayrıca hastaların bakılan ortalama progesteron değerleri tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 0,52 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 0,60 ng/ml ve tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 0,43 ng/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 0,18 ng/ml olarak tespit edilmiş olup lösemik blastlarca progesteronun salgılandığını ve kemoterapi sonrası bu salgılanmanın azaldığını göstermektedir. ALL ve AML hastalarında tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında bakılan ortalama progesteron değerleri sırasıyla; 0,37 ng/ml ve 0,77 ng/ml olup; bu değerler tedavi sonrası 28. günde 0,16 ng/ml ve 0,35 ng/ml' ye gerilemiştir ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu durum lösemik blastlarca progesteronun salgılandığını göstermekle birlikte AML hastalarında progesteron ortalama değerinin ALL hastalarına göre daha yüksek olmasının nedeni; AML hasta sayısının fazla olmasından veya AML'deki lösemik blastların ALL'deki lösemik blastlara göre daha fazla progesteron salgılıyor olmasından kaynaklanabilir. Aralarında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olması ise; hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Normal ve malign insan HSPC'leri gonadal, hipofizer ve plasental seks hormonları için fonksiyonel reseptörler eksprese eder. Pombo-de-Oliveira ve arkadaşlarının gebelikte annenin hormonal maruziyeti ile infant akut lösemisi arasındaki ilişkiyi gösterdikleri çalışmada gebelik öncesinde ya da sırasında hormonal maruziyet ile akut lösemi gelişimi için belirgin derecede yüksek bir risk olduğu tespit edilmiştir (117). Hargreave ve arkadaşlarının maternal hormonal kontraseptif kullanımı ile çocukluk dönemi lösemisi riski arasında ilişkiyi saptamayı amaçladıkları araştırmada; gebeliğe kadar olan sürede veya gebelik sırasında hormonal kontrasepsiyon kullanımının çocuklarda özellikle lenfoid olmayan lösemi tiplerini arttırdığını bulmuşlardır. 606 Çocukluk Çağı Lösemisi tanısı almış ve hamilelikten 3 ay önce hormonal kontrasepsiyon kullanan 120.533 anneden doğan çocuğun 19'unda (% 0,016) lenfoid olmayan lösemi tespit edilmiştir. Lösemi için artmış risk esas olarak östrojen içeren oral kombine ürünlerin kullanımı ile ilişkili bulunmuş; progestin ürünlerinin hiçbir etkisi

bulunmamıştır (29). Hargreave ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada hormonal kontraseptiflerin lenfoid olmayan lösemi tiplerini artırdığı bilgisine dayanarak; çalışmamızda da AML'deki lösemik blastların östrojenle olan ilişkisini gösterebilir. Hargreave ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lösemi için artmış riskin esas olarak östrojen içeren oral kombine ürünlerin kullanımı ile ilişkili olduğu; progestin ürünlerinin hiçbir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar ile progesteron ile lösemi arasında net ilişkiyi göstermek için daha fazla çalışmaya ve daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.

5.5. Akut Lösemi – FSH ve LH İlişkisi

Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda FSH; bir hastada yüksek, iki hastada düşük, diğerlerinde normal ve tedavi sonrası 28. günde sekiz hastada yüksek, üç hastada düşük, diğerlerinde normal olarak tespit edilmiştir. LH ise sırasıyla; dört düşük, beş hastada yüksek, diğerlerinde normal ve üç hastada düşük, sekiz hastada yüksek, diğerlerinde normal olarak tespit edilmiştir. FSH'nın ortalama değeri tüm hastalarda tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 9,49 mIU/ml, kemik iliği aspirasyon kanında 14,22 mIU/ml ve tedavi sonrası 28. günde sırasıyla; 23,38 mIU/ml ve 24,81 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. LH ortalama değeri ise sırasıyla; 8,76 mIU/ml, 9,16 mIU/ml, 12,21 mIU/ml ve 14,40 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. FSH'nın ortalama değeri erkek hastalarda periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde 8,75 mIU/ml; tedavi sonrası 28. günde 12,11 mIU/ml olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. LH'nin ortalama değeri sırasıyla; 5,64 mIU/ml ve 27,18 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. FSH'nın ortalama değeri erkek hastalarda kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde 7,27 mIU/ml; tedavi sonrası 28. günde 13,75 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir LH'nin ortalama değeri sırasıyla; 5,96 mIU/ml ve 10,49 mIU/ml olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. FSH'nın ortalama değeri kadın hastalarda periferik venöz kanda tedavi öncesi dönemde 41,02 mIU/ml; tedavi sonrası 28. günde 48,69 mIU/ml olup; aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. LH'nin ortalama değeri sırasıyla; 51,30 mIU/ml ve 47,55 mIU/ml olarak tespit

edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. FSH'nın ortalama değeri kadın hastalarda kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde 18,78 mIU/ml; tedavi sonrası 28. günde 21,39 mIU/ml olup; aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. LH'nın ortalama değeri sırasıyla; 20,81 mIU/ml ve 22,02 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Yine çalışmamızda ALL hastalarında ölçülen FSH değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 35,56 mIU/ml, LH değerlerinin ortalaması ise 15,14 mIU/ml iken AML hastalarında sırasıyla; 22,51 mIU/ml ve 12,55 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. ALL hastalarında ölçülen FSH değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde kemik iliği aspirasyon kanında 41,45 mIU/ml, LH değerlerinin ortalaması ise 17,20 mIU/ml iken; AML hastalarında sırasıyla; 27,81 mIU/ml ve 16,15 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Östrojenlerin lösemi ve lenfoma gelişiminde koruyucu bir rolü olsa da, FSH ve LH gibi hipofiz seks hormonlarının potansiyel bir rolü olduğuna dair kanıt yoktur (118). Abdelbaset–İsmail ve arkadaşlarının primer AML ve KML hastalarında hipofizer gonadotropinlerin lösemi hücrelerini doğrudan uyardığını gösterdikleri çalışmada; AML blastlarının FSH ve LH maruziyetine proliferasyon ile yanıt verdiğini tespit etmişler ayrıca FSH ve LH'nın insan lösemik hücreleri için potansiyel mitojenler olduğunu gözlemlemişlerdir. AML hastalarından alınan hücrelerin kemotaksi analizinde FSH ve LH'ya cevap verdiği ve kemotaksideki artışın, hastaların periferik venöz kan numunelerinin her birinde bulunan blastların yüzdesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (4). Çalışmamızda kemik iliği aspirasyon kanındaki FSH ve LH değerlerinin ortalamasının periferik venöz kandaki ortalamaya göre daha yüksek olması lösemik blastlarca FSH ve LH'nın salgılandığını göstermekle birlikte aralarında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olması ise; hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hasta sayısı artırılarak yeniden değerlendirme ile anlamlı ilişki tespit edilebilir. ALL ve AML tanılı hastalardaki ortalama FSH ve LH değerleri göz önüne alındığında ALL'deki lösemik blastların AML'deki lösemik blastlara göre daha fazla FSH ve LH sentezlediği söylenebilir. FSH ve LH yüksekliğinin görüldüğü hasta sayısının tedavi sonrası dönemde artması kemoterapi sonrası gonadal disfonksiyona bağlı negatif feedback mekanizmasının inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı olabilir. Yine bu hastaların dördünün hayatını kaybetmiş olması nedeniyle FSH yüksekliğinin bu

hastalarda lösemik hücrelerin tedavi sonrası varlıklarının devam etmesi ile de ilişkili olabilir. Yine tedavi öncesi beş hastada tedavi sonrası sekiz hastada LH yüksekliğinin olması lösemik hücrelerin proliferasyonu ile ilişkisini düşündürülebilir. Altı hastada tedavi sonrası dönemde bakılan LH ile FSH değerlerinde eş zamanlı yükseklik olması ve bunlardan üçünün hayatını kaybetmiş olmalarından dolayı FSH ve LH'nın malign hematopoetik hücrelerin proliferasyonundaki rolü bu hastalar için söz konusu olabilir. Yine kemik iliği aspirasyon kanında ölçülen ortalama FSH değerinin tedavi sonrası 28. günde, tedavi öncesi döneme göre artmış olması hastalarda kemoterapiye rağmen lösemik blastların varlığının devam ettiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda FSH yüksekliğinin görüldüğü hastalardan, iki hasta hariç geriye kalanların hepsinin ileri yaşta oldukları görülmüştür. Hematopoetik malignite gelişiminde yaşın risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir. Artan yaşla birlikte görülen gonadal disfonksiyon ile gonadal seks hormonlarından gelen negatif feedback eksikliği nedeniyle FSH seviyesinin artar. Abdelbaset–İsmail ve arkadaşlarının primer AML ve KML hastalarında hipofizer gonadotropinlerin lösemi hücrelerini doğrudan uyardığını gösterdikleri çalışmada; AML blastlarının FSH ve LH maruziyetine proliferasyon ile yanıt verdiğini tespit etmişler ayrıca FSH ve LH'nın insan lösemik hücreleri için potansiyel mitojenler olduğunu gözlemlemişlerdir. AML hastalarından alınan hücrelerin kemotaksi analizinde FSH ve LH'ya cevap verdiği ve kemotaksideki artışın, hastaların periferik venöz kan numunelerinin her birinde bulunan blastların yüzdesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla bu sonuçlar, lösemik blastlardaki seks hormon reseptörlerinin biyolojik olarak aktif olduğunu ve FSH seviyesinin yaşla birlikte artması nedeniyle yaşlılarda lösemi ve lenfoma insidansındaki artışın bu durumla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (4). Çalışmamızda FSH yüksekliğinin görüldüğü hastalardan, iki hasta hariç geriye kalanların ileri yaşta olmasına bağlı yaşla birlikte FSH artışı söz konusu olabilir. Çalışmamızda tedavi sonrası 28. günde kemik iliği aspirasyon kanında bakılan LH değerinin normal olduğu hastalarda sağ kalımın daha fazla olduğu ve LH ile göre sağ kalım / mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğu görülmüştür. Peng ve arkadaşlarının pubertal dönemde gonadektomi yapılan farelerde LH sinyalinin, hematopoetik kök hücre genişlemesini kısıtladığını gösterdikleri çalışmada; farelere LHCGR (Luteinize Edici Hormon / Koriyogonadotropin Reseptör) (+)

veya LHCGR (-) kök hücre transplantasyonu yapılmış. LHCGR (+) kök hücre transplantasyonu yapılan farelere rekombinant LH verilmiş ve kemik iliğinde hematopoetik kök hücre sayısının azaldığı görülmüş. LHCGR (-) kök hücre transplantasyonu yapılmış farelerde ise verilen rekombinant LH'nin kemik iliği üzerinde etkisi görülmemiş. Bu veriler LH uygulamasının kemik iliğinde hematopoetik kök hücreleri baskıladığını ortaya koymuştur. MLL-AF9 ile indüklenen AML modelinde LHCGR'nin lösemi gelişimini inhibe ettiğini ayrıca LHCGR'nin silinmesinin, kemik iliğinde hipersellülariteye ve periferik kanda lökositöze neden olduğunu ve lökomogenezi hızlandırdığını göstermişlerdir (8). Bu yönüyle çalışmamızda sağ kalan hastaların kemik iliği kanındaki LH değerinin normal olması ve sağ kalım ile ilişkili olması tedavi sonrası blastlarda LHCGR (+)'liğinin tedavi öncesi döneme göre yükselmiş olması ile ilişkilendirilebilir. Wang ve arkadaşlarının malign lenfoma ve AML tanılı hastalarda kombine kemoterapi ve radyoterapi (sadece lenfomalılara uygulanmış) sonrası hipofizer - gonadal fonksiyonun daha ileri değerlendirilmesi için yaptıkları çalışmada; AML tanılı altı hastaya en az 4 kür kemoterapi uygulanarak ve her denekten 1400 ile 1700 saat arasında FSH, LH, testosteron ve östrojen tayini için en az iki bazal numune alınmış. AML tanılı tüm hastalarda serum FSH, LH, testosteron ve östrojen seviyelerinin normal olduğu görülmüş. Bunun nedeni olarak da; AML'nin tedavisinde kullanılan adriamisin, sitosin arabinosid ve tioguaninin, germinal epitelde daha az toksik olması, over germinal hücrelerinin muhtemelen yavaş bölünmesi veya spermatogenezin sonraki aşamalarının etkilemesi şeklinde ifade edilmiştir (89). Rossi ve arkadaşlarının transplantasyon yapılmadan kemoterapi uygulanarak remisyona girmiş veya tedavisi 6 ay önce tamamlanmış akut lösemi tanılı 18 – 45 yaş arasında premenopozal beş kadın üzerinde yaptıkları over rezervi ile ilgili yaş uyumlu çalışmada, gruplar arasında over rezerv belirteçleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve remisyonda olanlarda azalmış yumurtalık rezervi ile birlikte daha yüksek FSH'ya doğru bir eğilim olduğu bulunmuştur. Beş akut lösemi hastasının üçünde FSH yüksekliği tespit edilmiştir (90).

5.6. Akut Lösemi – Trombosit ve Lenfosit İlişkisi

Çalışmamızda periferik venöz kanda trombosit değerleri tedavi öncesi dönemde 56500 (8000-516000) / μ l ve tedavi sonrası 28. günde 183500 (6000 – 440000) / μ l olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Tedavi sonrası 28.günde periferik venöz kanda ve kemik iliği aspirasyon kanında trombosit değerlerine göre sağ kalım / mortalite oranlarına bakıldığında trombosit değerinin düşük olduğu hastalarda normal olanlara göre daha fazla mortalite gözlenmiş olmasına rağmen; aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yine tedavi sonrası 28.günde periferik venöz kanda trombosit değerleri normal olan hastaların, düşük olan hastalara göre daha fazla sağ kalım oranına sahip oldukları görülmüştür; ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta düzeyde trombosit sayısı (referans değer: 50000 – 120000/ μ l) olan hastaların, daha düşük veya daha yüksek trombosit sayısı olanlara göre genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu ve bununla birlikte, orta düzeyde trombosit sayısı olan hastalarda düşük veya yüksek trombosit sayısı olanlara göre sadece daha uzun hastalısız sağ kalımın gözlemlendiği görülmüştür (119). Çalışmamızda hastaların ortalama trombosit değerinin tedavi öncesi Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer aralıkta olması hastaların sağ kalımlarına olumlu etkide bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda hastaların ölçülen lökosit değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 3755/ μ l, kemik iliği aspirasyon kanında 16800/ μ l olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Lenfosit değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde periferik venöz kanda 1765/ μ l, kemik iliği aspirasyon kanında 14850/ μ l olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yine lenfosit değerlerinin ortalaması kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde 4850/ μ l ve tedavi sonrası 28. günde 2305/ μ l olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. AML hastalarında ölçülen lenfosit değerlerinin ortalaması tedavi sonrası 28. günde periferik venöz kanda 1353/ μ l, kemik iliği aspirasyon kanında 2558/ μ l bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca monosit değerlerinin ortalaması kemik iliği aspirasyon kanında tedavi öncesi dönemde 5230/ μ l ve

tedavi sonrası 28. günde 900/ μ l olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Behl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada henüz tedavi almamış erişkin 188 AML tanılı hastada indüksiyon kemoterapisini takiben 15., 21. ve 28. günlerde bakılan lenfosit sayıları ile sağ kalım arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve daha yüksek mutlak lenfosit sayısının ($\geq 500/\mu$ l) genel sağ kalımı ve lösemisiz sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (120). Çalışmamızda tedavi sonrası 28. günde AML hastalarında lenfosit sayısının periferik venöz kanda düşük ve kemik iliği aspirasyon kanında yüksek olduğu hastalarda sağ kalım oranının daha fazla olduğu görülmüş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

5.7. CRP – Anemi ilişkisi ve Akut Lösemi – CRP ilişkisi

Çalışmamızda tedavi sonrası 28. günde CRP ile Hb arasında periferik venöz kanda kuvvetli negatif yönlü korelasyon ve kemik iliği aspirasyon kanında ise ve orta kuvvetli negatif yönlü korelasyon ile birlikte istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bhatia ve arkadaşlarının Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hipogonadotropik hipogonadizmi olan ve EPO eksikliğine bağlı olmayan anemisi olan erkeklerde CRP konsantrasyonları ile hematokrit arasında testosteron konsantrasyonlarından bağımsız olarak yüksek derecede ters olan bir ilişki bulmuşlardır (121). Çalışmamızda hastalarda CRP yüksekliği, anemi nedenlerinden biri olabilir. Çalışmamızda da hastaların tanı anında kemik iliği aspirasyonu yayması incelemesinde değerlendirilen ortalama blast yüzdeleri ile periferik venöz kanda bakılan CRP değerleri arasında ilişki değerlendirildiğinde, CRP değeri normal olanlarda (52 ± 29) CRP değeri yüksek olanlardan (61 ± 23) düşük olmasına karşın; istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Mackie ve arkadaşlarının lösemide CRP'nin enfeksiyonun hızlı bir göstergesi olup olmadığını saptamaya çalıştıkları araştırmalarında akut lösemide CRP düzeylerinin blast hücre sayısı derecesi ile korelasyon göstermediğini bulmuşlardır (122). Trichopoulos ve arkadaşlarının Plazma C-Reaktif Protein ve Kanseri Riski ile ilgili yaptıkları prospektif bir çalışmada; lenfoma, lösemi, deri, böbrek ve mesane kanseri gibi birçok kanser için, yüksek CRP düzeyi ile bir ilişkinin var olduğuna dair ilk öneri sunulmuştur (123). Çalışmamızda ise CRP ile sağ kalım / mortalite arasındaki ilişkiye bakılmış ve aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Marsik ve arkadaşlarının yaptığı CRP'nin mortalite üzerine olan

etkisini araştıran geniş çaplı bir kohort çalışmasında CRP'nin kansere bağlı ölümlerde, vasküler hastalıklara bağlı ölümlere göre daha güçlü olduğu bulunmuştur (124).

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda hastaların ölçülen PRL değerlerinin ortalamasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 28. günde değişiklik göstermediği bulunmuştur.
- Tedavi sonrası 28. günde hem periferik venöz kanda hem de kemik iliği aspirasyon kanında PRL ortalama değerinin tedavi öncesi döneme göre artmış olması lösemik blastlarca PRL'nin salgılandığını gösterebilir.
- PRL'nin tedavi öncesi dönemde yalnızca periferik venöz kanda yüksek, kemik iliği aspirasyon kanında normal olduğu hastanın tedavi sonrası 28. günde hem periferik venöz kanında hem de kemik iliği aspirasyon kanında PRL değerinde yükseklik olması ise; PRL'nin bir stres hormonu olarak cevap vermesinden veya lösemik blastların yok olmasına rağmen kemik iliği stromal hücreleri tarafından PRL'nin sentezlenmesinden veya minimal rezidual hastalığın varlığından ya da kullanılan ilaçlardan kaynaklanıyor olabilir.
- Aneminin muhtemel nedenleri arasında ise; maligniteye bağlı salgılanan sitokinlerin varlığı, PRL'nin eritropoezi uyarmasına rağmen kemik iliğinin yeterli cevap verememesi, tedavi sonrası dönemde DHEAS değerinin düşük olması, minimal rezidüel hastalığın devam etmesi nedeniyle sitokinlerin etkinliğinin devam etmesi ya da kemoterapotiklere bağlı kemik iliği supresyonunun henüz ortadan kalkmamış olması olabilir.
- AML'de PRL sentezi ve eritropoez arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır ve aralarındaki ilişkiyi gösterecek farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006;6(2):93.
2. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood* 2008;111(2):492-503.
3. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood* 2008;111(2):485-91.
4. Abdelbaset-Ismail A, Borkowska S, Janowska-Wieczorek A, et al. Novel evidence that pituitary gonadotropins directly stimulate human leukemic cells-studies of myeloid cell lines and primary patient AML and CML cells. *Oncotarget* 2016;7(3):3033.
5. Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, et al. Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34+ cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner: Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 3-7, 1999, and published in abstract form in *Blood* 1999; 94 (suppl 1): 465a. *Blood* 2001;97(10):3075-85.
6. Ratajczak M. A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. *Leukemia* 2015;29(4):776.
7. Carreras E, Turner S, Paharkova-Vatchkova V, et al. Estradiol acts directly on bone marrow myeloid progenitors to differentially regulate GM-CSF or Flt3 ligand-mediated dendritic cell differentiation. *The J Immunol* 2008;180(2):727-38.
8. Allain EP, Karin V, Patrick C, et al. Sex-dependent association of circulating sex steroids and pituitary hormones with treatment-free survival in chronic lymphocytic leukemia patients. *Ann Hematol* 2018:1-13.
9. Peng YJ, Yu H, Hao X, et al. Luteinizing hormone signaling restricts hematopoietic stem cell expansion during puberty. *The EMBO J* 2018;37(17):e98984.
10. Laway B. Pituitary Marrow Connection-Evidence Based but Less Understood. *Austin J Endocrinol Diabetes* 2014;1(4):1020.
11. Botnick L, Hannon E, Hellman S. Nature of the hemopoietic stem cell compartment and its proliferative potential. *Blood Cells* 1979;5(2):195-210.

12. Godin IE, Garcia-Porrero JA, Coutinho A, et al. Para-aortic splanchnopleura from early mouse embryos contains B1a cell progenitors. *Nature* 1993;364(6432):67.
13. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361(11):1058-66.
14. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456(7218):66.
15. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477-87.
16. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;91(11):3995-4019.
17. Charles A, Schiffer M, Sandeep Gurbuxani M. Overview of acute myeloid leukemia in adults [Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2018]. Web sayfası: www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
18. Seiter K. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [Erişim Tarihi: 17 Haziran 2018]. Web sayfası: emedicine.medscape.com/article/207631-overview.
19. Seiter K. Acute Myeloid Leukemia (AML) [Erişim Tarihi: 14 Haziran 2018]. Web sayfası: emedicine.medscape.com/article/197802-overview.
20. Berger E. Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia [Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2018]. Web sayfası: www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html.
21. Stock W, Thirman MJ. Pathogenesis of acute myeloid leukemia [Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2018]. Web sayfası: www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-myeloid-leukemia.

22. Helbig G, Kyrzcz-Krzemień S. Is it time for erythropoietin use in acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients? *Chin Clin Oncol* 2013;1(2).
23. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P, et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood* 1998 Sep 1;92(5):1793-8.
24. Tian T, Wang M, Ma D. TNF- α , a good or bad factor in hematological diseases? *Stem Cell Invest* 2014;1.
25. Welniak L, Richards S, Murphy W. Effects of prolactin on hematopoiesis. *Lupus* 2001;10(10):700-5.
26. Matera L, Mori M. Cooperation of pituitary hormone prolactin with interleukin-2 and interleukin-12 on production of interferon- γ by natural killer and T cells. *Ann N Y Acad of Sci* 2000;917(1):505-13.
27. Richards SM, Murphy WJ. Use of human prolactin as a therapeutic protein to potentiate immunohematopoietic function. *J Neuroimmunol* 2000;109(1):56-62.
28. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19(3):225-68.
29. Hargreave M, Mørch LS, Andersen KK, et al. Maternal use of hormonal contraception and risk of childhood leukaemia: a nationwide, population-based cohort study. *The Lancet Oncol* 2018;19(10):1307-14.
30. Sellers ZP, Bujko K, Schneider G, et al. Novel evidence that pituitary sex hormones regulate migration, adhesion, and proliferation of embryonic stem cells and teratocarcinoma cells. *Oncol Rep* 2018;39(2):851-9.
31. Matera L, Cutufia M, Geuna M, et al. Prolactin is an autocrine growth factor for the Jurkat human T-leukemic cell line. *J Neuroimmunol* 1997 Oct;79(1):12-21.
32. Danel L, Martin P, Escrich E, et al. Androgen, estrogen and progestin binding sites in human leukemic cells. *Int J Cancer* 1981 Jun 15;27(6):733-41.
33. Oberholtzer E, Contarini M, Veglia F, et al. Prolactin increases the susceptibility of primary leukemia cells to NK and LAK effectors. *Adv Neuroimmunol* 1996;6(3):233-47.

34. Nambiar KR, Nair SG, Devi RN. Acute myeloid leukemia presenting as galactorrhea. *Bayl Univ Med Cent* 2016.
35. See WSQ, Cheuk DKL, Fung KLM, Chan GCF. Unusual presentation of more common disease/injury: Acute lymphoblastic leukaemia presenting with galactorrhoea. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
36. Poon GM, Kim HM. Signatures of DNA target selectivity by ETS transcription factors. *Transcription* 2017;8(3):193-203.
37. Tenen DG, Hromas R, Licht JD, Zhang DE. Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia. *Blood* 1997;90(2):489-519.
38. Maggio M, Snyder P, Ceda G, et al. Is the haematopoietic effect of testosterone mediated by erythropoietin? The results of a clinical trial in older men. *Andrology* 2013;1(1):24-8.
39. Berger E. What Is Acute Lymphocytic Leukemia? [Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2018]. Web sayfası: www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html.
40. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016:blood-2016-03-643544.
41. Stanley L Schrier M. Approach to the adult with anemia [Erişim Tarihi: 4 Temmuz 2018]. Web sayfası: www.uptodate.com/contents/approach-totheadultwithanemia?search=Approach%20to%20the%20adult%20with%20anemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
42. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990 Jun 14;322(24):1689-92.
43. Choi JW, Pai SH. Erythropoietic activities in acute leukemia and in malignant lymphoma with or without bone marrow involvement. *Ann Clin Lab Sci* 2003;33(4):407-10.
44. Nagy E, Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol* 1989 Apr;71(4):457-62.
45. Nishioka H, Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. *J Endocrinol Invest* 2005 Jun;28(6):528-33.

46. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000 Oct;80(4):1523-631.
47. Jepson JH, McGarry EE. Effect of the anabolic protein hormone prolactin on human erythropoiesis. *J Clin Pharmacol* 1974 May-Jun;14(5-6):296-300.
48. Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia [Erişim Tarihi: 1 Haziran 2018]. Web sayfası: www.uptodate.com/contents/causes-of-hyperprolactinemia?search=Causes%20of%20hyperprolactinemia&source=search_result&selectedTitle=1~110&usage_type=default&display_rank=1.
49. Gremida AK. Prolactin [Erişim Tarihi: 14 Haziran 2018]. Web sayfası: emedicine.medscape.com/article/2089400-overview.
50. Ferrag F, Goffin V, Buteau H, Kelly PA. Immune function of prolactin (PRL) and signal transduction by PRL/GH/cytokine receptors: specificity, redundancy and lessons from chimaeras. *Cytokines Cell Mol Ther* 1997 Sep;3(3):197-213.
51. Gerlo S, Berghe WV, Verdood P, et al. Regulation of prolactin expression in leukemic cell lines and peripheral blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* 2003;135(1-2):107-16.
52. Reyes-Castillo Z, Pereira-Suárez AL, Palafox-Sanchez CA, et al. The extrapituitary prolactin promoter polymorphism is associated with rheumatoid arthritis and anti-CCP antibodies in Mexican population. *Gene* 2013;525(1):130-5.
53. Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F, et al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood* 2002;100(8):2687-90.
54. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523-631.
55. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009;32(8):704-16.
56. McLachlan PR. Androgen (testosterone) deficiency. *Andrology Australia* September 2015:1-2.
57. Uozumi K, Uematsu T, Otsuka M, et al. Serum dehydroepiandrosterone and DHEA-sulfate in patients with adult T-cell leukemia

and human T-lymphotropic virus type I carriers. *Am J Hematol* 1996;53(3):165-8.

58. Hall K, Korenchevsky V. Effects of castration and of sexual hormones on the adrenals of male rats. *J Physiol* 1938 Jan 14;91(4):365-74.

59. Crafts RC. Effects of hypophysectomy, castration, and testosterone propionate on hemopoiesis in the adult male rat. *Endocrinology* 1946 Dec;39(6):401-13.

60. Vahlquist B. The cause of the sexual differences in erythrocyte, Hb and serum iron levels in human adults. *Blood* 1950;5(9):874-5.

61. Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis. *N Engl J Med* 1973 Jul 12;289(2):72-80.

62. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Mar;93(3):914-9.

63. Góñez C, Donayre M, Villena A, Gonzales GF. Hematocrit levels in children at sea level and at high altitude: Effect of adrenal androgens. *Hum Biol* 1993:49-57.

64. Leenstra T, ter Kuile FO, Kariuki SK, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate levels associated with decreased malaria parasite density and increased Hb concentration in pubertal girls from western Kenya. *The J Infect Dis* 2003;188(2):297-304.

65. Sofronescu AG. Estradiol [Erişim Tarihi: 14 Haziran 2018]. Web sayfası: emedicine.medscape.com/article/2089003-overview.

66. Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, et al. Prolactin, growth hormone and the immune system in humans. *Cell Mol Life Sci* 1998;54(10):1102-8.

67. Chen C, Meites J. Effects of estrogen and progesterone on serum and pituitary prolactin levels in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1970;86(3):503-5.

68. Caligaris L, Astrada J, Taleisnik S. Oestrogen and progesterone influence on the release of prolactin in ovariectomized rats. *J Endocrinol* 1974;60(2):205-15.

69. Paller CJ, Shiels MS, Rohrmann S, et al. Association between sex steroid hormones and hematocrit in a nationally representative sample of men. *J Androl* 2012;33(6):1332-41.
70. Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. The effects of iron deficiency on estradiol-induced suppression of erythropoietin induction in rats: implications of pregnancy-related anemia. *Blood* 2005;106(1):67-74.
71. Shimon I, Benbassat C, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S. Anemia in a cohort of men with macroprolactinomas: increase in Hb levels follows prolactin suppression. *Pituitary* 2011 Mar;14(1):11-5.
72. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978 Oct 19;299(16):847-52.
73. Iglesias P, Díez JJ. Chronic anemia as first clinical manifestation of a prolactin-secreting pituitary macroadenoma in a male patient. *The Am J Med* 2011;124(6):e3-e4.
74. Malgor LA, Blanc CC, Klainer E, et al. Direct effects of thyroid hormones on bone marrow erythroid cells of rats. *Blood* 1975;45(5):671-9.
75. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am* 1975 Sep;59(5):1133-45.
76. Donati R, Fletcher J, Warnecke M, Gallagher N. Erythropoiesis in hypothyroidism. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;144(1):78-82.
77. Erdogan M, Kosenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J* 2012;59(3):213-20.
78. Bremner AP, Feddema P, Joske DJ, et al. Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Feb;76(2):304-11.
79. Bashir H, Bhat MH, Farooq R, et al. Comparison of hematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. *Med J Islam Repub Iran* 2012 Nov;26(4):172-8.
80. Vitale G, Fatti LM, Prolo S, et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: a new insight into an old disease. *J Am Geriatr Soc* 2010 Sep;58(9):1825-7.

81. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, et al. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2003 Oct-Dec;2(4):237-42.
82. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012 Jan 19;366(3):243-9.
83. van Mullem AA, Chrysis D, Eythimiadou A, et al. Clinical phenotype of a new type of thyroid hormone resistance caused by a mutation of the TRalpha1 receptor: consequences of LT4 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jul;98(7):3029-38.
84. Tylki-Szymanska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M, et al. Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor alpha gene (THRA). *J Med Genet* 2015 May;52(5):312-6.
85. Yao J, Zhang XB, Zhang XL, Fu WL. Methylation status of oestrogen receptor alpha-A: a predictor of prognosis in leukaemias. *Biosci Rep* 2010 Mar 12;30(4):217-22.
86. Shim GJ, Wang L, Andersson S, et al. Disruption of the estrogen receptor beta gene in mice causes myeloproliferative disease resembling chronic myeloid leukemia with lymphoid blast crisis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 May 27;100(11):6694-9.
87. Agrawal S, Unterberg M, Koschmieder S, et al. DNA methylation of tumor suppressor genes in clinical remission predicts the relapse risk in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 2007 Feb 1;67(3):1370-7.
88. Jenkins V, Odell T, Upton A. Effect of sex hormones on susceptibility to viral transmission of myeloid leukemia in the mouse. *Cancer Res* 1966;26(3 Part 1):454-8.
89. Wang C, Chan T, Todd D. Effect of combination chemotherapy on pituitary-gonadal function in patients with lymphoma and leukemia. *Cancer* 1980;45(8):2030-7.
90. Rossi BV, Missmer S, Correia KF, et al. Ovarian reserve in women treated for acute lymphocytic leukemia or acute myeloid leukemia with chemotherapy, but not stem cell transplantation. *Oncology* 2012;2012.

91. Silva-Pereira LC, da Rocha CAM, da Costa ET, et al. Protective effect of prolactin against methylmercury-induced mutagenicity and cytotoxicity on human lymphocytes. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(9):9822-34.
92. Hooghe R, Merchav S, Gaidano G, et al. A role for growth hormone and prolactin in leukaemia and lymphoma? *Cell Mol Life Sci* 1998;54(10):1095-101.
93. Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(6):245-50.
94. Kooijman R, Gerlo S, Coppens A, Hooghe-Peters EL. Myeloid leukemic cells express and secrete bioactive pituitary-sized 23 kDa prolactin. *J Neuroimmunol* 2000;110(1-2):252-8.
95. Sato Y, Koyama S, Kuwashima S, et al. Central hypothyroidism in a pediatric case of primary acute monoblastic leukemia with central nervous system infiltration: A case report. *Medicine* 2017;96(26).
96. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;blood-2011-04-347229.
97. Hatfill SJ, Kirby R, Hanley M, et al. Hyperprolactinemia in acute myeloid leukemia and indication of ectopic expression of human prolactin in blast cells of a patient of subtype M4. *Leuk Res* 1990;14(1):57-62.
98. Mrózek K, Bloomfield CD. Clinical significance of the most common chromosome translocations in adult acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;2008(39):52-7.
99. Kamaneh EA, Asenjan KS, Akbari AM, et al. Characterization of common chromosomal translocations and their frequencies in acute myeloid leukemia patients of Northwest Iran. *Cell J* 2016;18(1):37.
100. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008 March 22;371:1030-43.
101. Fey M, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi138-vi43.
102. Gudelsky GA, Nansel DD, Porter JC. Role of estrogen in the dopaminergic control of prolactin secretion. *Endocrinology* 1981;108(2):440-4.

103. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5):929.
104. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect* 2017;6(8):580-8.
105. Bellone G, Astarita P, Artusio E, et al. Bone Marrow Stroma-Derived Prolactin Is Involved in Basal and Platelet-Activating Factor–Stimulated In Vitro Erythropoiesis. *Blood* 1997;90(1):21-7.
106. Sun R, Gault RA, Welniak LA, et al. Immunologic and hematopoietic effects of recombinant human prolactin after syngeneic bone marrow transplantation in mice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(7):426-34.
107. Jepson J, Lowenstein L. Effect of prolactin on erythropoiesis in the mouse. *Blood* 1964;24(6):726-38.
108. Yang L, Kuo C, Liu Y, et al. Administration of unmodified prolactin (U-PRL) and a molecular mimic of phosphorylated prolactin (PP-PRL) during rat pregnancy provides evidence that the U-PRL: PP-PRL ratio is crucial to the normal development of pup tissues. *J Endocrinol* 2001;168(2):227-38.
109. Djati MS, Rahma YA, Dwijayanti DR, et al. Synergistic effect of *Elephantopus scaber* L and *Sauropus androgynus* L merr extracts in modulating prolactin hormone and erythropoiesis in pregnant typhoid mice. *Trop J Pharm Res* 2017;16(8):1789-95.
110. Woody MA, Welniak LA, Sun R, et al. Prolactin exerts hematopoietic growth-promoting effects in vivo and partially counteracts myelosuppression by azidothymidine. *Exp Hematol* 1999;27(5):811-6.
111. Vollmer EP, Gordon AS, Charipper HA. Effects of hormones on erythropoiesis in the hypophysectomized rat. *Endocrinology* 1942;31(6):619-28.
112. Foresti V, Parisio E, Scolari N, et al. Primary hypothyroidism due to leukemic infiltration of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest* 1988;11(1):43-5.
113. Lei U, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, et al. Neonatal level of thyroid-stimulating hormone and acute childhood leukemia. *Int J Cancer* 2000;88(3):486-8.

114. Miwa H, Shikami M, Goto M, et al. Leukemia cells demonstrate a different metabolic perturbation provoked by 2-deoxyglucose. *Oncol Rep* 2013;29(5):2053-7.
115. Araghi-Niknam M, Zhang Z, Jiang S, et al. Cytokine dysregulation and increased oxidation is prevented by dehydroepiandrosterone in mice infected with murine leukemia retrovirus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216(3):386-91.
116. Rota S-G, Roma A, Dude I, et al. Estrogen receptor β is a novel target in acute myeloid leukemia. *Mol Cancer Ther* 2017:molcanther. 0292.2017.
117. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2336-41.
118. Ratajczak MZ. Why are hematopoietic stem cells so 'sexy'? On a search for developmental explanation. *Leukemia* 2017;31(8):1671.
119. Zhang Q, Dai K, Bi L, et al. Pretreatment platelet count predicts survival outcome of patients with de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *PeerJ* 2017;5:e4139.
120. Behl D, Porrata LF, Markovic S, et al. Absolute lymphocyte count recovery after induction chemotherapy predicts superior survival in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2006;20(1):29.
121. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, et al. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2289-94.
122. Mackie P, Crockson R, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32(12):1253-6.112.
123. Trichopoulos D, Psaltopoulou T, Orfanos P, et al. Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):381-4.
124. Marsik C, Kazemi-Shirazi L, Schickbauer T, et al. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort. *Clin Chem* 2008;54(2):343-9.