T.C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LENFOSİTER LÖSEMİ VE AKUT MYELOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA ADİPONEKTİN, İNSULİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-I, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-3 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erdem ÇANKAYA

Tez Yöneticisi:

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

2009

İÇİNDEKİLER I
ÖZET II
SUMMARY IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Akut Lösemiler 3
2.1.1 İnsidansı 3
2.1.2 Etiyoloji 3
2.1.3 Patogenezi 4
2.1.4 Sınıflama ve Morfoloji 5
2.1.5 Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji 8
2.1.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları 9
2.1.7 Tedavi 10
2.2 IGF Sistemi 11
2.2.1 IGF'lerin Yapısı 11
2.2.2 IGF-I Reseptörü 11
2.2.3 IGF Bağlayıcı Proteinler 12
2.2.3.1 IGFBP–3 12
2.2.4 IGF ve Kanser 13
2.3 Adiponektin 15
3.MATERYAL METOD 18
3.1 Metod 19
3.2 İstatiksel Analizler 19
4.BULGULAR 20
5.TARTIŞMA 23
6.SONUÇ 31
7.KAYNAKLAR 32
8.ONAY 40

ÖZET

AKUT LENFOSİTER LÖSEMİ VE AKUT MYELOSİTER LÖSEMİ HASTALARDA ADİPONEKTİN, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-I, İNSULİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAYLAYICI PROTEİN–3 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut lösemi erken hematopoetik öncü hücrelerin kontrolsüz biçimde çoğalması ama farklılaşmaması sonucu ortaya çıkan maling bir hastalıktır. İnsülin benzeri büyüme faktörü–I (IGF–I) birçok çalışmada kanser hücreleri için önemli bir büyüme ve antiapopitotik faktördür. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein–3 (IGFBP–3) hem hücre büyümesini inhibe eder hem de IGF peptitlerinin sekestre edilmesi engeller. Adiponektin, adipoz dokudan salınan plazma proteinidir. Adiponektinin en önemli fonksiyonları anti-aterojenik, anti-enflamatuvar ve insülin duyarlılığı etkileridir. Bunun yanında adiponektin immun sistem ve hematopoez için önemli düzenleyici bir hormon olup aynı zamanda apopitozisi de indüklediği bilinmektedir.

Biz bu çalışmada hastanemizde tanı konulan ve takip edilen ALL ve AML hastalarının IGF–I, IGFBP–3 ve adiponektin düzeylerinin akut lösemilerle olan ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza 15 ALL'li, AML'li hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu alındı. ALL'li, AML'li hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla serum ortalama IGF-I değerleri; 152.69±89.1 ng/ml, 133.81±69.4 ng/ml, 170.89±79.1 ng/ml olarak bulundu. Her üç grup arasında IGF-I düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). ALL'li, AML'li hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda sırasıyla serum ortalama IGFBP–3 değerleri; 3.45±1.4 ng/ml, 2.93±1.4 ng/ml, 4.66±0.8 ng/ml olarak bulundu. ALL'li olgularda serum IGFBP–3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). AML'li olgularda serum IGFBP–3 düzeyi kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0,001$). ALL'li hastaların serum IGFBP–3 düzeyleri AML'li hastalara göre daha yüksekti. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). ALL, AML'li hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla serum ortalama adiponektin değerleri; 1649±805 pg/ml, 1648.86±1529 pg/ml, 1539.33±1255 pg/ml olarak bulundu. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak IGFBP–3 bizim hastalarımızda da solid tümörlerde olduğu gibi anlamlı olarak kontrol grubundan düşük bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: ALL, AML, IGF–I,IGFBP–3, Adiponektin

SUMMARY

EVALUATION OF SERUM INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-I, INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-3 AND ADIPONECTIN LEVELS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

Acute leukemias are malign hematological diseases that were result from uncontrolled proliferation of an early hematopoietic stem cell which is unable to differentiate. Insulin like growth factor-I (IGF-I) is showed as an important antiapoptotic and growth factor for cancer cells in many studies. Insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) inhibits both cellular growth and secretion of IGF peptides. Adiponectin is an plasma protein that secreted from adipose tissue. The most important functions of adiponectin are anti-atherogenic, anti-inflammatory and insulin sensitizer effects. Beside these adiponectin is an important regulatory hormone for immune system and hematopoesis. It is also known that the adiponectin is induces apoptosis.

In this study we aimed to investigate relation of serum levels of IGF-I, IFGFBP-3, adiponectin with acute leukemias who diagnosed in our hospital.

Fifteen patients were enrolled to each ALL, AML and healthy control group. Average IGF-I serum levels of the patients with ALL, AML and healthy control group were 152.69±89.1 ng/ml, 133.81±69.4 ng/ml, 170.89±79.1 ng/ml in orderly. There is not any statistically important difference in serum IGF-I levels among the groups ($p>0.05$). The average serum IGFBP-3 levels in ALL, AML and control group were 3.45±1.4 ng/ml, 2.93±1.4 ng/ml, 4.66±0.8 ng/ml in orderly. There is an statistically significant difference between control group and ALL, AML patients ($p<0.001$). Serum IGFBP-3 levels of ALL patients were higher than AML patients but there is no statistically significant difference ($p>0.05$). Serum adiponectin levels of ALL, AML patients and control group were accordingly 1649±805 pg/ml, 1648.86±1529 pg/ml, 1539.33±1255 pg/ml. There was no correlation in between serum adiponectin levels of the patients with ALL, AML and healthy control group ($p>0.05$)

In conclusion, serum IGFBP-3 levels of our patients were significantly lower than healthy control group accordingly with solid tumors.

Key words: ALL, AML, IGF-I, IGFBP-3, Adiponectin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut lösemi erken hematopoetik öncü hücrelerdeki malign olay ve olayların sonucudur. Normal olarak prolifere olup farklılaşmak yerine, etkilenen hücre kontrolsüz biçimde çoğalan ama farklılaşmayan bir diziye dönüşür. Bunun sonucu olarak blast denen olgunlaşmamış myeloid hücreler (Akut myeloid lösemi(AML)) veya lenfoid hücreler (Akut lenfoblastik lösemi(ALL)) hızlı bir şekilde birikir, giderek kemik iliğinin yerini alır ve normal eritrosit, lökosit, trombosit sayısı azalır [(1)].

Adiponektin adipositlere özel sekretuvar bir protein olup apopitozisi indüklediği bilinmektedir [(2)]. Adiponektin immun sistem ve hematopoez sisteminde önemli bir negatif regülatuvar olup bunu GM-CSF'ü (makrofaj gronulosit koloni stimulan faktör) baskılayarak yapmaktadır. Son zamanlarda lenfoid hücre serilerini etkilemeden myelosit seri proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur [(3,4)].

Non-Hodgkin lenfoma(NHL) hastalarında adiponektin seviyeleri, sağlıklı insanlar ve kronik lenfositer lösemili hastalarından daha yüksek bulunmuş. Yine NHL hastalarda adiponektin IL–10 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. IL 10 seviyesi yüksek olan NHL hastalarda survey kısa bulunmuştur [(5)].

İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF–I), birçok kanser türünde kanser hücreleri için önemli bir büyüme ve antiapopitotik faktördür. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3 (IGFBP–3) ise IGF-I'den bağımsız apopitozisi uyarır ve büyümeyi inhibe eder. Son zamanlardaki birçok epidemiyolojik çalışmada serumdaki yüksek IGF–I ve düşük IGFBP–3 seviyelerinin veya IGF–I/IGFBP–3 oranının yükselmesinin göğüs, prostat, kolon, akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [(6)].

Bu çalışmada hematopoetik öncül hücrelerinin farklılaşma ve kontrolsüz çoğalmalarıyla karakterize akut myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi hastalarında adipositlerden salgılanan immun sistem ve hematopoezde önemli bir negatif düzenleyici hormon olan adiponektin düzeylerine bakmayı ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık. Bununla birlikte yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada yüksek IGF–I, düşük IGFBP–3 seviyelerinin

göğüs, prostat, kolon, akciğer kanserleri gibi birçok kanser türünde artmış risk faktörü olarak bulunmuştur. IGF–I, IGFBP–3 'ün akut myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi hastalarında kandaki düzeylerine bakmayı, sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı ve bu hastalıklarla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemiler

Akut Lösemiler, hemopoetik sistemin immatür hücrelerinin klonal, neoplastik proliferasyonu sonucunda ortaya çıkan hastalıklardır. Hücre matürasyonu bir şekilde duraklar ve sonuçta aberran klonal bir transformasyon oluşur [7,8]. Bunun sonucu olarak blast denen olgunlaşmamış myeloid hücreler veya lenfoid hücreler hızlı bir şekilde birikir, giderek kemik iliğinin yerini alır. Normal kemik iliği fonksiyonunun kaybı, löseminin sık görülen komplikasyonlarına yol açar: anemi, infeksiyon ve kanama. Akut lösemiler morfolojik olarak lenfoblastik ve myeloblastik olmak üzere iki ana gruba ayrılır (AML, ALL) [1]. Eğer tedavi edilmezler ise veya tedaviye cevap vermezlerse akut lösemiler hastayı teşhisten sonraki birkaç ay içinde hızla öldürür. Uygun tedavi ile akut löseminin seyri belirgin ölçüde değiştirilebilir ve birçok hastada kür elde edilebilir.

2.1.1. İnsidansı

Akut lösemiler tüm kanserlerin yaklaşık olarak %3'ünü oluşturur. ABD verilerine göre 35 yaş altında kanser nedeniyle ölümlerde ilk sırada yer alır. AML insidansı, 100000'de 2.4[9] , ALL insidansı ise 100000'de 1.3'dür [10]. Bu hastalık ABD'nde bir yılda yaklaşık olarak 9000 kişiyi etkilemektedir. ALL' de bu sayı 4000'dir. Bu oran son 30 yılda değişmeden kalmıştır. Bazı hastalarda genç yaşta olmaları nedeni ile lösemilerin etkisi belirginleşir. Örneğin, ALL, 15 yaşın altındaki çocuklarda en sık kanser ve ikinci ölüm sebebidir. AML insidansı erken dönemde sivrilme yapmadan yaşla yavaşça artar. AML olgularının yaklaşık yarısı 50 yaşın altında görülür [1].

2.1.2. Etiyoloji

Akut löseminin sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Bazen olası bir neden belirlenebilir. Akut löseminin tek bir hücreden başladığı kabul edilir. Lösemi, klonojenik hücrelerdeki genetik değişikliklerin sonucu gelişir. Kromozomal translokasyon, delesyon, mutasyon v.b.

genetik anomaliler bazı karsinojenlerin etkileriyle ortaya çıkabilir. Akut lösemiler de novo olarak veya sekonder olarak oluşabilir. Sekonder lösemili hastaların özgeçmişinde ışın tedavisi, kemoterapi veya prelösemik hastalık öyküsü mevcuttur. Sekonder lösemilerin %90'ı miyeloid kökenlidir ve tedaviye direçli olmaları nedeniyle kötü prognozludurlar. Bu hastalarda özel kromozom anomalileri mevcuttur [11].

İyonize radyasyon lökomojeniktir. Radyoterapi görmüş hastalarda ve Hiroşima, Nagasaki'deki atom bombası patlamasından kurtulanlarda ALL, AML insidansı artmıştır. Riskin büyüklüğü radyasyonun dozuna, zaman içinde dağılımına ve kişinin yaşına bağlıdır [1].

Lösemi için viral bir sebep çok yoğun araştırılmıştır. Özellikle bir RNA retrovirüsü olan İnsan T- hücre lenfotropik Virüs Tip I (HTLV-I) üzerinde yoğun deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu virüs insanlarda T- hücreli lösemi/lenfoma etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır [12]. Ebstein Barr Virüsü (EBV); B hücreli lösmi, Burkitt lenfoma ve HIV ile ilişkili lenfomalardan sorumlu tutulmaktadır. EBV, "myc" onkogen aktivasyonuna yol açarak lenfoid proliferasyonunu artırır [13].

Lösemilerin etiyolojisinde genetik ve konjenital faktörlerin de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordans mevcuttur. Trisomi 21, Trisomi 13,Kliniferter sendromu gibi somatik hücre kromozon anomalisi olan birçok sendromda AML insidansı artmıştır. Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve ataksi telenjektazi gibi birçok otozomal resesif hastalıkta akut lösemiye eğilim artmıştır [14,15].

Benzen, benzen içeren kerosen gibi bileşikler ve karbon tetraklorid, yüksek olarak mesleki maruziyeti olanlarda AML formuna dönüşebilen kemik iliği hasarına yol açabilir. Daha önceden melfelan ve nitrosoürea gibi akilleyici ajanlara maruz kalınması artmış AML riski ile ilişkilidir. Epidofilotoksinlere uzun süreli maruziyet de AML için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür [1].

2.1.3.Patogenezi

AML'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fakat birçok hastada kromozomal anormallikler mevcuttur [16].

Bu sitogenetik anormallikler sonucunda ortaya çıkan füzyon proteinlerin lökomogenezde önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir. Bu hücrelerde diferasyon regülasyonu bozulmuştur ve maturasyon, henüz erken dönemde bloke olmuştur. Lökomogenez, apoptozis inhibisyonu, maturasyon bloğu ve artmış proliferasyon ile karakterize olan heterojen bir tablodur. Kromozomlardaki translokasyon (8;22), translokasyon (15;17), inversiyon 16 gibi yapısal bozuklukların sonucunda oluşan AML1/ETO, PML/RARα gibi füzyon genler diferasyasyonu ve apoptozisi inhibe eder. Bunlarla birlikte N-RAS, FLT–3 gibi proliferasyonu kontrol eden genlerdeki nokta mutasyonları sonucunda proliferasyon aktive olur [17]. Bu mutasyonlar sadece prognostik önemlerinden dolayı değil yeni gelişmekte olan tedavi şekillerini de yönlendirmelerinden dolayı ilgi odağı olmuşlardır [1].

ALL patogenezinde de AML'de olduğu gibi füzyon genler ve nokta mutasonlar önemli role sahiptir. ALL' de en sık görülen translokasyon (9;22)'dir. Bu translokayon sonucunda oluşan gen ürünü tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Tirozin kinaz hücre döngüsünde ve çogalmasında önemli role sahip proteinleri fosforile ederek aktifleştirir. Sonuç artmış proliferayondur. BCR/ABL füzyon geni apoptozisi de bloke eder [18]. p15, p16, p53 gibi tümör süpresör genlerdeki nokta mutasyonları da lökomogenezde rol oynar [19].

2.1.4. Sınıflama ve Morfoloji

Akut lösemiler; morfolojik, sitokimyasal, hücre yüzey belirteçleri, sitoplazmik belirteçler, sitogenetik ve onkogen ekspresyonuna göre farklı şekillerde sınıflanabilir [1].

AML'deki lösemik hücreler tipik olarak 12–20 nm çapında, belirgin nükleer kromatini, multipl nukleolusu ve azurofilik granülleri içeren sitoplazmaları olan hücrelerdir. Auer çomakları silindir şeklinde, Wright- Giemsa boyası ile kırmızı boyanan sitoplazmik inklüzyon cisimcikleridir ve AML için patognomiktirler. Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) kolleborasyon grubu AML'yi morfoloji ve histokimyaya dayanan sekiz alttipe ayırmıştır [20].

ALL'deki lösemi hücreleri AML blastlarından daha küçüktürler ve göreceli olarak granülden yoksundurlar. ALL; FAB kriterleri ile üç alt gruba ayrılır.

Tablo 1. AKUT LÖSEMİLERİN FRANSIZ-AMERİKAN-İNGİLİZ (FAB) SINIFLANDIRILMASI

		HİSTOKİMYA				
ALTTIP	MORFOLOJİ	MIYELOPEROKSIDEAZ	SPESIFIK OLMAYAN ESTERAZ	PAS*	MONOKLONAL REAKTIVITE	SITOGENETIK BOZUKLUKLAR
M0	Üniform çok az Diferansiye	-	-	-		Çeşitli
M1	Az diferansiye birkaç azurofilik granül	+/-	+/-	-		Çeşitli
M2	Granüllü Blast	+++	+/-	+	M0-M5b, Alt tipleri için Olguların	Çeşitli t (8;21)
M3	Granüllü Promye lositik	+++	+	+	Yaklaşık %90'ı Aşağıdaki Antikorların En az biri ile	t (15;17)
M4	Monoblast ve myeloblast var					
M4E	M4 gibi ama Eozinofilli	++	+++	++	Reaksiyon Gösterir	Çeşitli inv/del(16)
M5	Monoblast ön plan				anti-CD13 anti-CD14	Çeşitli
M5a	Tip a>%80	+/-	+++	++	anti-CD33	11q23
M5b	Tip b<%20				anti-CD34	
M6	Eritrosit öncüleri	-	-	++	Antiglikoferin antispektrin	Çeşitli
M7	Farklılaşmamış blast	-	+/-	+	CD 41,61	Çeşitli
L1-Akut lenfoid lösemi Çocukluk tip	Ufak, uniform blast, nükleolus belirsiz	-	-	+++	%65 anti-CD10 (anti-CALLA)	Çeşitli t (9;22),
L2-Akut lenfoid lösemi Erişkin tip	Büyük, düzensiz nükleolus	-	-	++	%20 anti-CD 5, 3 antiThücre	t (4;11)
L3-Burkitt benzeri	Büyük bazofilik	-	-	-	Anti-yüzey Ig	t (8;14)
Akut lösemi	Vakuollu				anti-CD 19 - CD20	

*PAS=periodik asit

Tablo 2. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AKUT LÖSEMİ SINIFLAMASI

Akut miyeloid lösemi (AML)

- Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler
  - t(8;21) (q22;q22)'li AML, AML1 (CBF-alfa)/ETO
  - Akut promiyelositik lösemi t(15;17) (q22;q11-12)'li AML ve varyantları, PML/RAR-alfa
  - Anormal kemik iliği eozinofili AML (inv(16) (p13q22) veya (16;16) (p13;q11), CBF β/MYH11X)
  - 11q23 (MLL) bozukluğu olan AML
- Çoklu dizi displazisi olan AML
  - Önceden miyelodisplastik sendromu olan
  - Önceden miyelodisplastik sendromu olmayan
- AML ve miyelodisplastik sendromlar, tedaviye bağlı
  - Alkilleyici ajan ile ilişkili
  - Epipodoflotoksin ile ilişkili
  - Diğer tipler
- Başka türlü sınıflanmamış AML'ler
  - Minimal diferansiye AML
  - Olgunlaşmamış AML
  - Olgunlaşmış AML
  - Akut miyelomonositik lösemi
  - Akut monositik lösemi
  - Akut eritroid lösemi
  - Akut megakaryositik lösemi
  - Akut bazofilik lösemi
  - Miyelofibrozla beraber panmiyeloz

Akut bifenotipik lösemiler

Akut lenfoid lösemiler

- Prekürsör B-hücre akut lenfoblastik lösemisi (sitogenetik alt gruplar)
  - t(9;22) (a34;q11);BCR/ABL
  - t(v;11q23);MLL
  - t(1;19) (q23;p13) E2A/PBX1
  - t(12;21) (p12;q22) ETV/CBF-alfa

Prekürsör T-hücre akut lenfoblastik lösemisi

Burkitt- hücreli lösemi

2.1.5. Sitogenetik ve Moleküler biyoloji

Akut lösemili hastaların çoğunda kromozom sayısı ve yapılarında anormallikler bulunur. Bu anormallikler klonaldir, edinseldir, hastanın normal hücrelerinde bulunmaz. Hastalığın farklı morfolojik ve klinik alt tipleri ile ilişkilidir. Bu anormallikler basitçe kromozomun tamamının kaybı veya kazanılması ile olabilir ama daha sıklıkla kromozomal translokasyonlar, delesyonlar ve inversiyonları içerir. Akut lösemisi ve kromozomal anormalliği olan hastalar tedavi edilip tam remisyona girdiğinde, kromozomal bozukluk da ortadan kalkar, nüks olduğunda ise anormallik tekrar ortaya çıkar [(1)].

AML'de rutin sitogenetik inceleme ile en sık saptanan değişiklikler, 7. ve 5. kromozomların bir parçası veya tamamının kaybıdır. Bu 7. ve 5. kromozomlardaki anormallikler kötü prognoz ile ilişkilidirler. AML'de görülen diğer iki kromozom bozukluğu inv(16) ve t(8;21), normalde core bağlanma faktörü (CBF)α ve β core yapılanma faktörlerini içeren bir protein kompleksi ile regüle edilen DNA kripsiyonunu etkiler. t(8;21) translokasyonu, 21. kromozomdaki CBFα altgrubu ile, 8. kromozomdaki ETO geninin füzyonuna sebeb olur. İnv(16) inversiyonu ise 16.kromozomun q kolundaki CBFβ altgrubu ile p kolundaki MYH11 geninin füzyonuna sebeb olur. AML'de görülen üçüncü bir translokasyon olan t(15;17), PML ve RARα (α-retinoik asid reseptörünü kodlayan gen) genlerini içerir. AML'nin M3 alt tipi APL (Akut promyelositik lösemi) ile ilişkilidir. PML/RARα füzyonu geni taşıyan transgenik farelerde değişken uzun bir latent dönem sonrası lösemi gelişir. AML olgularının %20-40'ında FLT3 reseptörünü aktive eden mutasyonlar bulunmuştur. FLT3 gibi bir reseptör tirozin kinazı olan FMS mutasyonları AML'li olguların %10-20'sinde görülür. Bu mutasyonlar prognostik öneme sahiptir [(1)].

Erişkinlerdeki ALL'de 22. kromozomdaki bcr geni ile 9. kromozomdaki abl tirozin kinaz geninin füzyonuna yol açan bir translokasyon olan Philadelphia (Ph) kromozomudur. Bcr/abl füzyonu hem ALL hem de KML (Kronik myelositer lösemi) ile ilişkilidir, ikisini ayıran bcr kırılma noktasındaki ufak bir farklılıktır. ALL'de genellikle biraz daha ufak olan 190- Kd'luk protein bulunur, 210-kD'luk protein ise KML'nin özelliğidir. ALL'li hastalarda Ph kromozomun bulunması kötü prognoz işaretidir. ALL'li hastaların %20'sinde lösemi hücreleri hücre başına 50–60 kromozomuna varacak ölçüde yeni kromozomlar kazanma

eğilimlidir. Böyle hiperdiploid lösemisi olan hastalar kemoterapiye iyi yanıt vermeye eğilimlidirler [1].

2.1.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Semptom ve bulgular nonspesifiktir, tanı; hikaye, periferik kan yayması ve kemik iliği aspirasyonu/biyopsi örneğinin incelenmesiyle kolaylıkla konulur. Histokimyasal ve immünofenotipik incelemelerinin yanı sıra gerektiğinde koagülasyon profili, biyokimyasal tahliller, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi de hasta teşhis ve tedavisinde önemlidir. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, aşikar kanama odakları, nefes darlığı, ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı veya karın ağrısı, klinik belirtiler arasında sayılabilir. Minör dental girişim sonrası aşırı kanama veya ciddi burun kanaması hastayı doktora getiren ilk belirti olabilir [20].

Normal kemik iliği baskılanmanın yanında, lösemik hücreler normal organları da infiltre edebilir. Fizik muayenede tipik olarak solukluk, mukoza ve cilt altı kanama odakları dikkati çeker [20]. Genellikle ALL, normal organları AML'ye göre daha fazla infiltre etmeye eğilimlidir. Teşhiş esnasında lenf nodlarının, dalak ve karaciğerin büyümesi sıktır. Periostun lösemik infiltrasyonuna veya medüller kavitenin genişlemesine bağlı olduğu düşünülen kemik ağrısı özellikle ALL'li çocuklarda sık bir yakınmadır. Lösemik hücreler bazen deriyi infiltre ederek leukemia cutis denen kabarık, kaşıntılı olmayan bir döküntüye sebeb olabilirler. Lösemik hücreler leptoleptomeniksleri infiltre ederek lösemik menenjite sebeb olabilir. Lösemik menenjitin bulguları başağrısı ve kusmadır. ALL'de testis tutulumu da görülebilir ve testisler sık görülen nüks yerlerindendir. AML'li hastalarda yumuşak dokularda lastik kıvamında, hızlı büyüyen kitleler şeklinde kloroma veya miyeloblastoma denen lösemik blast hücre koleksiyonları görülebilir [1].

Bazı klinik bulgular spesifik lösemi alt tiplerine özeldir. Akut promiyelositer lösemi (APL) hastalarında sıklıkla subklinik veya klinik olarak bariz olan, lösemik hücrelerdeki doku tromboplastinlerinin bu hücreler öldüğünde salınmasına bağlı olarak gelişen yaygın damar içi pıhtılaşması vardır. Akut monositik veya miyelomonositik lösemiler AML'nin extramedüller tutulum yapmaya eğilimli olan tipleridir. M6 löseminin sıklıkla uzun bir prodromal fazı olur. T-ALL'li hastaların sıklıkla mediastinal kitleleri vardır [1].

Periferik kan sayılarında bozukluklar geneklikle akut lösemideki ilk laboratuar bulgularıdır [1]. Anemi ve trombositopeni en sık rastlanan laboratuar bulgulardandır [20]. Olguların çoğunda ciddi trombositopeni vardır. Beyaz küre sayısı normal, düşük veya yüksek olabilir. Hastaların yaklaşık %20'si tanı anında lökopeniktir. Özellikle akut monositik lösemiler ve T hücreli lösemilerde ciddi lökositoz görülebilir ve bu olgularda lökostaz tablosu acil girişim gerektirebilir.

Periferik yaymada blastik morfolojide hücreler görülür. Özellikle akut promiyelositik lösemilerde dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) tablosu gelişebilir. Subklinik DİC ise tüm akut lösemi alt grublarında ortaya çıkabilir. Tüm hastalara kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi uygulanmalı, bu örneklerde immünohistokimyasal ve genetik değerlendirmeler yapılmalıdır. İmmünhistokimyasal olarak myeloperoksidaz, esterazlar ve sudan- black boyanması hücrelerin myeloid orjinli, PAS (AML-M6 dışında) ve TDT pozitifliği lenfoid orjinli olduğunu düşündürür. Daha ileri tanı için immünfenotipleme yapılmalıdır. Hemen tüm AML blastlarında "cluster of differentiation" (CD)13 ve CD33 pozitiftir. AML-M4'te CD14, CD11 pozitifdir. AML-M6'da glicophorin-A, AML-M7'de CD41–42 pozitifdir. B ALL'li hastalarda CD19, CD20 T ALL'li hastalarda CD3, CD5, CD7 pozitif saptanır. B ALL'li hastaların bir kısmında CD10 pozitifliği olabilir [20].

Biyokimyasal incelemelerde sıklıkla laktik dehidrogenaz (LDH) ve ürik asit yüksekliği mevcuttur. LDH düzeyi tümör yüküyle ilişkilidir. Özellikle akut monositik lösemili bazı olgularda hipokalemi olabilir. Ultrasonografik olarak renal infiltrasyon görülebilir. Hücre döngüsünün hızlı olduğu hastalarda tümör lizis sendromu ilk başvuruda rastlanabilir. Bu durum hücrelerin sürekli yıkılması sonucu gelişir. En sık kemoterapi sonrasında karşılaşılır. Tümör lizis sendromunun laboratuar bulguları arasında hipokalsemi, hiperkalemi, hiperürisemi ve böbrek yetersizliği sayılabilir [20].

2.1.7.Tedavi

Etkili kombinasyon kemoterapi programlarının gelişmesi ve kemik iliği transplantasyonundaki ilerlemeler ile akut lösemili birçok hasta tedavi edilebilir. Bu tedavi yaklaşımları komplekstir. Lösemi hızlı progrese olan bir hastalık olduğu için, spesifik anti-

lösemik tedavi teşhis konulduktan sonra en kısa sürede başlanmalıdır. Tedavi başlamadan önce kanama veya infeksiyon mümkün ise kontrol altına alınmalıdır [1].

2.2.IGF SİSTEMİ

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, IGF'lerden (IGF–I ve IGF-II), IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP–I–VI) ve IGF reseptörlerinden (tip I IGF reseptörü ve tip II IGF reseptörü) oluşmaktadır [21].

2.2.1.IGF'lerin Yapısı

IGF'ler tek zincirli polipeptidlerdir. IGF–I, 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7649 kilodaltondur. IGF-II ise 67 aminoasit içeren hafifçe asidik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7471 kilodaltondur. Her iki IGF molekülü proinsülin'e benzer olarak A ve B zincirlerine sahiptirler ve bu zincirler birbirlerine C peptidi adı verilen disülfid bağlarıyla bağlıdır. IGF–I ve IGF-II'nin aminoasit dizilimleri sırasıyla %43 ve %41 oranında proinsülin ile homoloji gösterirler. Proinsülinden farklı olarak IGF'ler karboksi terminalinde D bölgesi içermektedir. Proinsüline olan bu yapısal benzerlik her iki IGF molekülünün insülin reseptörlerine düşük affinite ile bağlanmasını açıklar. Diğer yandan yapısal farklılıklar insülinin IGF bağlayan proteinlere bağlanmasını önler [22,23].

İnsan IGF–I geni 12. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. IGF-II geni ise 11. kromozomun kısa kolunda lokalizedir ve insülin genine yakındır [24].

2.2.2.IGF-I Reseptörü

IGF–I reseptörü, hücre dışı iki alfa ünitesi ve iki transmembran beta ünitesi içeren bir glikopeptiddir. Alfa ve beta subüniteleri disülfid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Yapısal ve fonksiyonel olarak insülin reseptörüne benzer. Bu reseptörler benzer ligandları spesifik olarak bağlar. IGF–I reseptörü IGF-I'i insüline göre yüz kat daha fazla affinite ile bağlar [24].

IGF–I reseptörü, tirozin kinaz ailesine ait olup insülin reseptörüne benzer. Alfa subünit bütünüyle hücre dışındadır ve N bölgesine bağlı glikolizasyon ile ayarlanır. Beta subünit

membran üzerine yerleşmiş bir protein olup sitoplazmik bölgesinde bir tirozin kinaz ilmiği ihtiva eder [25].

IGF-I'in IGF–I reseptörünün alfa sübünitine bağlanmasını takiben beta sübünitinin otofosforilasyonu meydana gelir. Otofosforilasyon, reseptörün tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu aktivasyon endojen substratlarda olduğu gibi reseptör üzerindeki diğer önemli tirozinlerin fosforilasyonuna neden olur [26].

IGF–I reseptörü, IGF-II'den daha yüksek bir affinite ile IGF-I'i bağlar. Ancak IGF-II potansiyel olarak, normalde bu reseptör aracılığı ile IGF-I'in etkisine bağlanan tüm biyolojik etkileri başlatabilir. Gerçekte IGF–I ve IGF-II'ye karşı büyüme yanıtlarının çoğuna IGF-II reseptöründen daha çok IGF–I reseptörü aracılık eder [27].

2.2.3.IGF Bağlayıcı Proteinler

IGF'ler insülinin tersine plazmada bağlayıcı proteinlerle taşınır. Bugüne kadar 6 IGF bağlayıcı protein tanımlanmıştır. IGFBP'ler birçok yönüyle IGF klirensini düzenlerler. Dolaşımdaki serbest IGF'nin yarı ömrü 30 dakika iken IGFBP'ler bunu 12–15 saate kadar uzatırlar. IGF'lerin akut etkilerinin ortaya çıkışını önlerler. Kapiller bariyerlerde transport proteini olarak görev yaparlar. IGF'lerin reseptörlerine prezentasyonlarını önlerler. Bunun yanısıra spesifik reseptörler arcılığı ile IGF'lerden bağımsız olarak spesifik etkilerini oluştururlar [28,29].

2.2.3.1.IGFBP–3

IGFBP–3, IGFBP'lerin en önemli olanıdır. IGFBP'lerin %75'ini IGFBP–3 oluşturur. IGFBP–3, serumda IGF taşıyan protein olarak görev yapar. Dolaşımda bulunan IGF'lerin %70 ila %90'nının trasportunu IGFBP–3 sağlar. IGF ve acid labile subünit (ALS) ile 150 kilodaltonluk bir kompleks oluşturur [25].

Hem IGFBP–3 hem de ALS glikolizedir. IGFBP–3 esas olarak karaciğerde endotel ve kupfer hücrelerinde sentez edilir. ALS ise karaciğer parankim hücrelerinde sentez edilir. İkisi de direkt olarak growth hormonunun (GH) etkisi altındadır. IGFBP–3, seks, pubertal durum ve yaşla değişiklik gösterir. Serum konsantrasyonları doğumdan sonra puberteye kadar artar,

pubertede tepe noktasına ulaşır ve sonraki dönemde giderek düşer. IGFBP–3 aynı zamanda nutrisyonel durumdan da etkilenir [30].

IGFBP–3 aynı zamanda potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür. Bu antiproliferatif aktivite hem IGF peptidlerinin sekestre edilmesi üzerine etkisi hem de IGF'lerden bağımsız olarak IGFBP-3'ün hücre replikasyonu üzerine direkt etkileri ile oluşur. Çeşitli hücre kültürlerinde IGFBP-3'ün IGF olmadan DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. IGFBP-3'ün antiproliferatif etkisinin p53 tümör süpresör geni aracılığıyla kontrol edildiği öne sürülmektedir. P53 etkisi ile IGFBP–3 ekspresyonunun indüklenmesi IGF-1'in mitojenik etkisinin inhibisyonuna yol açmaktadır [30,31].

2.2.4.IGF ve Kanser

IGF'ler, fötal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişmede esas rol oynarlar. Erişkin dönemde ise bu sistem normal hücresel metabolizma, proliferasyon ve apopitotik uyarılara karşı koruma gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon, malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir [32].

Son zamanlardaki birçok epidemiyolojik çalışmada serumdaki yüksek IGF–I ve düşük IGFBP–3 seviyelerinin veya IGF–I/IGFBP–3 oranının yükselmesinin meme, prostat, kolon ve akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. IGF–I reseptörünün uyarılmasını antogonize eden veya IGFBP–3 fonksiyonlarını artıran girişimlerin, insan kanseri modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu ifade edilmiştir [33,34].

IGF–I reseptörünün sentezi, steroidler, östrojenler, GH, FSH, LH, tiroid hormonları, growth faktörler (esas fibroblast growth faktör-bFGF), platelet derive growth faktör (PDGF) ve epidermal growth faktör (EGF) tarafından stimüle edilir. Bunun aksine IGF–I reseptör sentezi p53, Wilms tumor–1, BRCA-I gibi birçok tümör süpressörü tarafından inhibe edilir ve yüksek IGF–I seviyeleri tarafından negatif feed back ile düzenlenir [35].

Hücre yüzeyindeki IGF–I reseptörlerinin sayısı mitogenezisin ve hücre çoğalmasının majör bir belirleyicisidir. Malign transformasyon, IGF-I reseptörünün yapısal aktivasyonu veya artmış sentezi ile ilişkilidir [36,37].

IGF–I reseptörünün aksine, IGF-II reseptörüne ligand bağlanması sonucunda, IGF-II'nin internalizasyonunun azaltılması ve transforming growth factor (TGF)-β aktivasyonu ile antiproliferatif ve proapopitotik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu sebepten IGF-II reseptörünün IGF–I reseptör yolununun aktivasyonunu azaltarak bir tümör süpressör gibi davrandığı düşünülmektedir [38].

Hücre siklusunun durdurulması ve apopitozise aracılık eden en önemli insan tümör süpressör proteinlerden biri olan p53, IGFBP–3 genini indükler. İyonize radyasyonun DNA hasarlanmasına cevap olarak p53, IGFBP–3 ekspresyonunu aktive eder [39].

IGFBP'ler, IGF reseptörlerine IGF'lerden daha fazla affiniteye sahiptir. IGFBP'ler IGF etkisinden bağımsız olarak endokrin, parakrin ve otokrin etkilere sahiptir. IGFBP'ler, GIF'lere bağlandığı zaman GIF'lerin yarı ömrünü uzatır ve aşırı hücre büyümesini önler veya apopitozisi destekler [40].

IGFBP–3 hücresel seviyede IGF hareketini yarışmalı olarak inhibe eder. Bu durum bir IGF–I analoğu olan IGF–I reseptörüne bağlanan ve DNA sentezini stimüle eden fakat IGFBP-3'e bağlanmayan des-(1–3)-IGF-I'in kullanıldığı değişik hücre tiplerinde gösterilmiştir [41].

IGFBP–3, IGF'lerden bağımsız olarak apopitozisin uyarılması ve hücre siklusunun durdurulması gibi fonksiyonlar göstererek güçlü bir antiproliferatif ajan olarak hücresel çevrede aktivite gösterir [42]. DNA sentezi üzerindeki IGF'lerden bağımsız etkilerine ek olarak IGFBP-3'ün IGF–I reseptöründen yoksun hücrelerde direkt olarak apopitozisi uyardığı rapor edilmiştir [40].

Birçok onkogen ürünleri, transmembran tirozin kinaz aktivitesi açısından büyüme faktör reseptörleriyle benzerlik gösterirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar p21 ras onkogen proteininin büyüme faktör sinyal yolunda zorunlu aracı bir molekül olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda büyüme faktörlerinin, hücre çoğalmasını uyarmak için gerekli genlerin

transkripsiyonunu düzenleyen protoonkogenlerin transkripsiyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bütün bu veriler onkogen ürünlerinin büyüme faktörü-reseptör-cevap yolunda rol aldığını ve bir takım değişiklikler yaparak neoplastik dönüşüme katkıda bulunduklarını göstermektedir [43].

Akromegali hastalarında artmış kolon kanseri ve polip riski çok iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 155 akromegali tanısı almış hastalardan, 8 hastada makroskobik olarak kolorektal karsinom, 39 hastada tübüler adenom tesbit edilmiştir. Bu hastalarda IGF–I düzeyleri, polip ve kanser gelişmemiş akromegalilere göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavi ile IGF–I düzeyleri düştüğünde ise polip ve kanser sıklığında azalma gözlenmiştir [44].

Yüksek IGF–I ve düşük IGFBP–3 veya artmış IGF–I/IGFBP–3 oranı kanser gelişme riskinin önceden tahmin edilebilmesini sağlayabilir [32,33].

İlerlemiş prostat kanseri hastalarında benign prostat hiperplazili hastalara nazaran IGF–1 serum seviyelerinin anlamlı ölçüde artmış, IGFBP–3 seviyelerinin de anlamlı ölçüde azalmış olduğu rapor edilmiştir [45,47].

IGF'lerin akciğer kanseri hücreleri için kuvvetli mitojen oldukları akciğer dokusunda bulundukları bilinmesine rağmen akciğer kanseri gelişimine etkileriyle ilgili kanıtlar yeterli değildir. Ancak yüksek IGF–I ve düşük IGFBP–3 düzeylerinin yüksek akciğer kanseri görülme riski ile ilişkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir [48].

2.3.Adiponektin

Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin (GBP28, adipoQ ya da adipocyte complement-related protein of 30 kDa (ACRP30) olarak da bilinir) kollogen benzeri bir plazma proteinidir. Yapısal olarak kompleman 1q' a benzemektedir [49]. Üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır; düşük molekül ağırlıklı trimer, orta moleküler ağırlıklı heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin [50].

Adiponektinin insan plazma seviyesi 5–10 μg/ml'e kadar ulaşabilir [51]. Plazma konsantrasyonu vucut kitle indeksi ile negatif koraledir. Plazma adiponektin konsantrasyonları tıp 2 diyabetlilerde eşit kitle indeksine sahip kontrollere göre daha düşük

bulunmuştur. Karbonhidrattan zengin diyetin plazma adiponektin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Plazma adiponektin seviyeleri cinsiyet, yaş ve yaşam şekli gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir [50].

Adiponektin, faydalı bir adipositokin olarak kabul edilmektedir. Adipositlerdeki leptin ifadesini artırdığı görülen tümör nekrotizan fatör alfa(TNF-α) veya inter lökin (IL–6) gibi enflamatuar aracılar adiponektin ifadesinde ve salınımında bir düşüşe yol açmaktadır. Esas olarak adipoz dokudan gelmesine rağmen, obez kişilerdeki adiponektin seviyelerinin azaldığının görülmesi ilginçtir. Adiponektin ve TNF-α arasındaki ilişkinin karşılıklı olduğu görülmektedir, çünkü aşırı adiponektine maruz kalan fareler, adipoz dokuda ve yüksek plazma TNF-α konsantrasyonlarında yüksek seviyelerde faktör alfa mRNA tümör nekrozu göstermektedir.

Leptinin aksine, adiponektinin uyum sağlayıcı bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileriyle ilgili veriler nispeten seyrekte olsa da, adiponektin uyum sağlayıcı bağışıklık üzerinde hareket ederek, T hücre aktivasyonunu ve üremeyi inhibe eder.

Adiponektinin şimdiye kadar belirlenen en önemli fonksiyonları anti-aterojenik, anti-enflematuar ve insülin duyarlılığı etkileridir [52].

Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR 1 ve AdipoR 2. Her ikisi de 7 transmsmbran alanlı reseptörlerdendir. AdipoR1 başlıca çizgili kaslarda eksprese olur ve globuler forma yüksek afinite, tüm adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formunu da benzer afinite sahiptir.

Adipnektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Erkeklerde, kadınlardan plazma adiponektin düzeyleri belirgin olarak düşüktür. Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerin 2.5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alınımını azaltmasından çok termogenezi artırması yoluyladır. Adiponektin myelomonositer seri

hücrelerinin öncüllerinin gelişimini inhibe eder, olgun makrofajlarınn fonksiyonlarını baskılar [53].

Adiponektin immün sistem ve hematopoez için önemli regülatuvar bir hormun olup aynı zamanda apopitozisi indüklediği bilinmektedir [51].

MATERYAL METOD

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran 15 AML, 15 ALL tanısı konulan toplam 30 gönüllü hasta alındı. Bilinen başka sistemik hastalık öyküleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

İç hastalıkları polikliniğine başvuran, muayene ve tetkik sonuçlarına göre tıbbi problemi saptanmayan 15 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak seçildi.

Tüm hastalar öykü, fizik muayene, sitomorfolojik, immunohistokimyasal ve immün fenotipik çalışmalar ve biyokimyasal parametrelerle AML, ALL tanısı almışlardı. Nüks etmiş olan vakalar da çalışma kapsamına alındı.

ALL hastalarının 9'u kadın, 6'sı erkekti. ALL hasta grubunun yaş dağılımı 18–62 yıldı. AML hastalarının 10'u erkek, 5'i kadındı. AML hasta grubunun yaş dağılımı 17–67 yıldı. Kontrol grubunun 8'i kadın, 7'si erkekti. Kontrol grubunun yaş dağılım aralığı 18–62 yıldı.

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra aşagıdaki parametrelere göre değerlendirmeler yapıldı.

1.Serum adiponektin ölçümü

2. Serum IGF–1, IGFBP–3 ölçümü

Kan örnekleri günün herhangi bir saatinde kolun median kübital bölgesindeki yüzeyel bir vene intravenöz olarak girişten sonra, yaklaşık 10 ml olacak şekilde, tek kullanımlık 10 ml'lık plastik şırınga ile alındı. Alınan kan örneklerinin 5 ml'si 4200 rpm'de 5 dakika süreyle santifürüj edildi. Serum, adiponektin düzeyinin analiz edilmesi için -80^0C'lik derin dondurucuda saklandı. Alınan kanın 5 ml'side IGF–1 ve IGFBP–3 düzeyleri hormon labaratuvarınada çalışıldı. Kan toplanması tamamladıktan sonra adiponektin düzeyi için saklanan serumlar $+4\ ^0$C'lik buzdolabına konularak 12 saat boyunca çözülmeleri sağlandı. Serumlar kullanılacağı zaman oda ısısına getirildi ve testler yapıldı.

3.1. Metod

Serum IGF–1 ve IGFBP–3 düzeyleri hormon laboratuvarında biosource marka ticari kitler kullanılarak: IGF-I immunoflorasan assay (IFA), IGFBP–3 immunuoradiometrik assay (IRMA) metoduyla çalışıldı. Analiz sırasında Sampler System marka ayarlanabilir otomatik pipet kullanıldı. Sayımlar, Gamma C–12 marka Gamma counterde yapıldı.

Adiponektin RayBio Human Adiponectin ELİSA Kit protokol ELH-ADİPONECTİN–001 elisa yöntemiyle hazır ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

3.2.İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 11,5 programı kullanılarak yapıldı. Veriler; sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar kategorik değişkenler için oneway anova testi, korelasyonlarda kategorik değişkenler için Ducan testleri ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ALL, AML tanısı konulan 15'er hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan ALL'li hastaların yaşları 18–62 yıl arasında, AML'li hastaların ise yaşları 17–67 yıl arasında değişmekteydi. Kontrol grubu olarak alınan kişilerin yaşları ise 18–62 arasında değişmekteydi.

ALL'li hastaların serum IGF–I düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar kontrol grubu ve AML'li hasta grubu ile karşılaştırıldı. Bulunan ortalama değerler Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 3. ALL'li hastalar, AML'li hastalar ve kontrol grubunda IGF–I ortalama değerleri

	ALL'li hastalar	**AML'li hastalar**	**Kontrol grubu**	***p***
IGF–I	152,69±89.1 ng/ml	133,81±69.4 ng/ml	170,89±79.1 ng/ml	>0.05

ALL'li hastalarda serum IGF–I ortalaması 152,69±89.1 ng/ml olarak bulundu. Buna karşın sağlıklı kişilerde IGF–I ortalaması 170,89±79.1 ng/ml idi. ALL'li grubun serum IGF–I düzeyi, kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

AML'li hastaların serum IGF–I ortalaması 133,81±69.4 ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise IGF–I ortalaması 170,89±79.1 ng/ml idi. Kontrol grubunun IGF–I düzeyi AML'li hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

ALL'li hastalarda IGF–I değeri, AML'li hastaların değerinden daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4. ALL'li hastalar, AML'li hastalar ve Kontrol Grubunda IGFBP–3 Ortalama Değerleri

	ALL'li hastalar	**AML'li hastalar**	**Kontrol grubu**	***p***
IGFBP–3	3,45±1.4 ng/ml	2,93±1.4 ng/ml	4,66±0.8 ng/ml	<0.001

ALL'li hastalarda serum IGFBP–3 ortalaması 3,45±1.4 ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunun IGFBP–3 ortalaması 4,66±0.8 ng/ml idi. ALL'li hasta grubunun IGFBP–3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu durum tablo-4 de görülmektedir.

AML'li hastaların serum IGFBP–3 ortalama değeri 2,93±1.4 ng/ml olarak bulundu. AML'li hasta grubunun kontrol grubuna göre IGFBP–3 ortalama değeri daha düşüktü ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

ALL hastalarında IGFBP–3 ortalama değeri, AML hastalarına göre daha yüksekti. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 5. ALL, AML ve Kontrol Grubunda Adiponektin Ortalama Değerleri

	ALL'li hastalar	**AML'li hastalar**	**Kontrol grubu**	***p***
Adiponektin	1649±805 pg/ml	1648,86±1529 pg/ml	1539,33±1255 pg/ml	>0.05

ALL'li hastalarda adiponektin serum ortalama değeri 1649±805 pg/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunun ortalama adiponektin değeri 1539,33±1255 pg/ml idi. Kontrol grubunun ortalama adiponektin değeri, ALL'li hastaların ortalama adiponektin değerine göre daha düşüktü. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

AML'li hastalarda adiponektin serum ortalama değeri 1648,86±1529 pg/ml bulundu. AML grubunun kontrol grubuna göre adiponektin ortalama değeri daha yüksekti. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

ALL'li hastaların serum adiponektin ortalama değeri, AML'li hastalara göre daha yüksekti. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

TARTIŞMA

Akut lösemi erken hematopoetik öncü hücrelerdeki malign olay ve olayların sonucudur. Normal olarak prolifere olup farklılaşmak yerine, etkilenen hücre kontrolsüz biçimde çoğalan ama farklılaşmayan bir diziye dönüşür. Bunun sonucu olarak blast denen olgunlaşmamış myeloid hücreler veya lenfoid hücreler hızlı bir şekilde birikir, giderek kemik iliğinin yerini alır ve normal eritrosit, lökosit, trombosit sayısı azalır [(1)].

Fizyolojik olarak insülin benzeri büyüme faktörü–I, büyüme hormonunun etkisinden sorumlu majör mediyatördür. Bu yüzden hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine güçlü bir etkisi vardır ve apopitozisin güçlü bir inhibitörü olan mitojenik peptid hormondur. İnsülin bağlayıcı protein–3 ise apopitozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir [(33,54)].

Birçok epidemiyolojik çalışmada serumdaki yüksek IGF–I ve düşük IGFBP–3 seviyelerinin veya IGF–I/IGFBP–3 oranının yükselmesinin göğüs, prostat, kolon ve akciğer kanser gibi pek çok kanserde artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. IGF–I reseptörü (IGF-IR) uyarılmasını antagonizm eden veya IGFBP–3 fonksiyonlarını artıran girişimlerin, insan kanseri modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu gösterilmiştir. Birçok tümör tipinde serum IGF–I düzeylerinin yükseldiği ve IGFBP–3 seviyelerinin de düştüğü tespit edilmiştir [(33–34)].

IGF-IR, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir hücre membran reseptörüdür. Herhangi bir nedenle IGF-IR aktive edilince, hücre içi tirozin fosforilasyon zinciri indüklenir ve bu da sonuçta hücre proliferasyonu ve transformasyonu için gerekli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca anjiogenezis faktörlerini (Epidermal Growth Factor =EGF, Transforming Growth Factor =TGF-α) uyararak, yeni damar oluşumunu düzenleyip tümörün büyümesini başlatırlar [(55)].

IGFBP–3, potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür. Bu antiproliferatif aktivite hem IGF peptidlerinin sekestre edilmesi üzerine etkisi hem de IGF'lerden bağımsız olarak IGFBP-3'ün hücre replikasyonu üzerine direkt etkileri ile oluşur.

Çeşitli hücre kültürlerinde IGFBP-3'ün IGF olmadan da DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. IGFBP-3'ün antiproliferatif etkisinin p53 tümör süpresör geni aracılığıyla kontrol edildiği öne sürülmektedir. P53 etkisi ile IGFBP–3 ekspresyonunun indüklenmesi IGF-I'in mitojenik etkisinin inhibisyonuna yol açmaktadır [30,56].

Petridou ve ark. Çocukluk çağı lösemilerinde IGF sisteminin üç üyesinin sağ kalım ile ilişkileri araştırılmış ve serum IGF–I,IGF–2 değerleriyle böyle bir ilişki görülmemiştir. Fakat serum IGFBP–3 değerlerinin çocukluk çağı lösemilerinde proapopitotik etkileri nedeni ile sağ kalımla ilgili bağımsız bir belirteç olabileceği ve serum IGFBP–3 seviyesinin 1 standart deviyasyon artmasının mortalitede % 65 azalmaya sebep olduğu ileri sürülmüştür [57] .

Jing Ma ve ark. Önceden kanser tanısı almamaş 14916 erkek olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bazal serum örnekleri alınan olguları 14 yıl takip ettiklerinde 193 olguda kolorektal kanser geliştiğini saptamışlar. Bu olguları yaş ve sigara içimi uyumlu 393 kontrol olgusuyla karşılaştırdıklarında; yüksek IGF-I düzeyine sahip olgularda kolorektal kanser gelişme riskini artmış olarak bulmuşlardır [Rölatif Risk (RR)=2.51; %95 Confidence Interval (CI)=1.15–5.46; $p<0.05$]. Yine yüksek IGFBP–3 düzeyine sahip olgularda kolon kanseri gelişme riskini daha düşük oranda bulmuşlardır (RR=0.28; %95 CI=0.12–0.66; $p<0.05$) [58].

Jenkins ve ark. 155 hastadan oluşan akromegalik seriyi incelediklerinde 8 (%5) olguda kolon kanseri, 34 (%26) olguda tübülovillöz adenom saptamışlardır. Bu hastaların serum IGF–1 düzeylerinde yükselme ile IGF–1/GFBP–3 oranında artış olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda akromegalik hastalarda meme ve hematolojik kanser gibi diğer kanser tiplerinde artış olduğu vurgulanmaktadır [44].

Lee ve ark. 20 mide adenokarsinom tanısı konmuş hastada serum IGF–I düzeyini, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulmuşlar. Hastaların operasyon sonrasında IGF-I düzeyinde anlamlı derecede düşme olmuş. IGFBP–3 düzeyinde ise kontrol grubuna

göre önemli bir fark olmamasına rağmen, operasyon sonrasında IGFBP–3 düzeyinde anlamlı derecede düşme gözlenmiştir [59].

Giovannucci ve ark. 32826 kadın olguda serum IGF–I ve IGFBP–3 düzeylerini ölçmüşler. Bu hastaları 6 yıl boyunca takip etmişler. Yeni tanı alan 79 kolorektal kanser, 90 orta-ileri evre kolorektal adenom ve 107 tane erken dönem kolorektal adenoma olgusunu, yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Yüksek plazma IGF–I düzeyine sahip olgularda orta-ileri evre adenoma gelişme riskini (RR=2.78; %95 CI=0.76–9.76) ve kanser gelişme riskini (RR=2,18; %95 CI=0.94–5.08) artmış olarak bulmuşlar. Yine IGFBP–3 düzeyi daha yüksek olgularda, orta-ileri evre adenom gelişme riskini (RR=0.28; %95 CI=0,09-0.85) ve kanser gelişme riskini (RR=0.28; %95 CI=0.10-0.83) daha düşük oranlarda bulmuşlar. Serum IGF–I ve IGFBP–3 düzeyleri ile erken dönem adenom arasında ilişki bulamamışlardır. Bu bulgulara dayanarak kolon kanseri ve tübülovillöz adenom gelişiminde yüksek serum IGF–I ve düşük serum IGFBP–3 düzeylerinin bağımsız risk faktörleri olduklarını belirtmişler. Bu çalışmada serum IGF-II düzeyleri ile polip ve kanser gelişimi arasında da ilişki saptayamamışlar [60].

Chan ve ark. Yapmış oldukları prospektif vaka-kontrol çalışması olan Hekimler Sağlık Çalışması'nda, daha önceden serum örnekleri alınmış 152 kişilik vaka ile 152 kişilik kontrol grubu karşılaştırıldığında; en yüksek IGF–1 seviyelerine sahip erkeklerde, en düşük seviyeye sahip olanlara göre prostat kanseri görülme riski anlamlı derecede daha yüksek olarak bulmuşlar (RR=4.3; %95 CI=1.8–10.6; $p<0.05$). Ayrıca bu çalışma artmış IGF–I ve azalmış IGFBP–3 serum seviyelerinin ilerlemiş evre prostat kanseri için haberci olabileceği, IGF aksındaki değişikliklerin prostat kanserinin daha saldırgan formları ile ilişkili olabileceğini rapor etmişler [61].

Wu ve ark. 183 akciğer kanserli, 227 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada IGF-I düzeyini ve IGF–I/IGFBP–3 oranını kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulduklarını, ancak aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmişler. Ancak hasta grubunda ileri evre ve

undifferensiye olanlarda IGF–I düzeyini ve IGF–I/IGFBP–3 oranını erken evre ve iyi differensiye olanlara göre daha yüksek olarak rapor etmişler [62].

Yu ve ark. 204 akciğer kanserli hasta ile 218 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, kanserli hastalarda IGF–I düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek IGFBP–3 düzeyini de daha düşük bulmuşlar. Serum IGF-II düzeylerinde iki grup arasında fark bulamamışlar [48].

Giovannucci'nin yaptığı bir araştırmaya göre yüksek IGF–I ve düşük IGFBP–3 serum değerlerinin kolorektal kanser, akciğer kanseri, erkeklerde prostat kanseri ve premenapozal kadınlarda meme kanseri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. İkiyüzdört yeni tanı almış akciğer kanseri ve 218 kontrol vakasının olduğu bir çalışmada serum IGF–I, IGF-II ve IGFBP–3 düzeyleri araştırılmış. Kanserli hastalarda serum IGF–I düzeyi yüksek ve IGFBP–3 düzeyi de düşük olarak bulunmuş. Serum IGF-II seviyelerinde ise iki grup arsında fark bulamamışlar [63].

Lee ve ark. 41 akciğer kanserli hastada yaptıkları çalışmada ortalama serum IGF-I düzeyini 207.9±62.6 ng/ml, kontrol grubunda ise ortalama serum IGF–I düzeyini ise 281.3±53.9 ng/ml olarak bulmuşlardır. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar [64].

Petridou ve ark. çocukluk çağı lösemilerinde IGF–I,IGF-II'nin sağ kalımla ilişkilerini araştırmışlar ve böyle bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. IGFBP-3'ün mortaliteyi azalttığı ileri sürülmüştür. Jing Ma ve ark. yüksek IGF–I serum düzeyine sahip olgularda kolorektal kanser riskini artmış olarak bulmuşlardır. Yüksek IGFBP-3serum düzeyinin kolorektal kanser riskini azalttığını rapor etmişler. Chan ve ark.yüksek IGF-I seviyelerine sahip erkeklerde prostat kanseri görülme riskini, daha düşük IGF-I seviyelerine sahip kişilere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. Yu ve ark. akciğer kanserli hastalarda serum IGF–I düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu rapor etmişler. Serum IGFBP–3 düzeyi de kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda, ALL'li ve

AML'li hastaların serum IGF–I düzeylerini kontrol grubuna nazaran daha düşük olarak bulduk. Ancak aradaki bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi. Bulduğumuz sonuçlarımız Pertidou ve ark., Jing Ma ve ark., Chan ve ark., Yu ve arkadaşlarının bulduğu değerlere uygunluk göstermiyordu. Bu uyumsuzluğu vaka sayımızın az olmasına veya beslenme farklılıklarına veya kanser tiplerinin farklılığına bağlı olabilir diye düşündük. IGFBP–3 düzeyini de bu çalışmalara benzer olarak AML'li ve ALL'li hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulduk.

AML'li hastalarda IGFBP–3 düzeyi, ALL'li hastalara oranla daha düşük ölçülmesine rağmen bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi.

Adipoz doku; biyolojik olarak aktif olan inflamatuvar marker olarak kabul edilen ve obezite disregülasyonunda, insülin direnci ve vasküler hastalıkların gelişiminde rolü olduğu inanılan birçok molekül salgılamaktadır. Quebec çalışmasında, 763 bireyde adiponektin, inter lökin–6 (IL–6), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-α) düzeylerine bakmış. Plazma adiponektin düzeyi ile kromozom 15q21.1 arasında korelasyon tespit etmiş. Tespit edilen bu ilişki ile vücut kitle indeksi arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır [(65)].

Erarslan ve arkadaşları 23 kolorektal kanserli hastalarda adiponektin seviyelerine bakmış ve kolorektal kanser ve adenomu olan hastalarda adiponektin düzeylerini (sırasıyla 7.1±3.4, 7.4±3.75)µg/ml, kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulmuş 9.2±3.8 µg/ml ve bu farkında istatiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Kanserli ve adenomlu gruplar arasında ise istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. [(66)].

Iversen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada adipositlerden elde edilen sitokin adiponektinin insan myelomonositik öncül hücrelerini ve sıçan B lenfopoezini inhibe ettiği gösterilmiş. Yine bu çalışmada AML'li hastaların kemik iliğinden alınan CD34 pozitif hücrelerin kültür ortamında TNF-α, adiponektin etkilerini ortadan kaldıran antikorların varlığına bakılmış ve herhangi bir sitokinin

uzun, kısa dönem kolonilerde büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiş. Kemik iliğinde hematopoezin baskılanmasının kısmen TNF-α ve adiponektinden kaynaklandığı düşünülmüş. Çünkü AML'li hastaların kemik iliği sıvısında bu iki sitokin seviyeleri artmış olarak bulunmuş. AML'li hastaların kemik iliğinden elde edilen blastik hücrelerde TNF-α'nın üretildiği mRNA ekspresyonunu ve primer insan osteoblastalarında adiponektin için mRNA ekspresyonu gösterilmiş iken bu durum sağlıklı insanlardan alınan öncül hücrelerde gösterilememiştir. Hastalar ile sağlıklı grup arasında her iki sitokinin serum seviyelerinde anlamlı farklılık gösterilememiştir. Tam remisyon sağlanan 7 hastanın kemik iliğinde TNF-α ve adiponektin konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür [(4)].

Avcu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada kronik lenfositer lösemi(KLL) ve myeloproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda, adiponektin serum düzeylerine bakılmış. KLL hastalarında adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüş. Yine myeloproliferatif hastalık tanılı hastalarda kontrol grubuna göre adiponektin seviyeleri daha düşük bulunmuş. Myeloproliferatif hastalık tanılı hastalarda interferon tedavisi alan ve almayan grup karşılaştırılmış; interferon tedavisi alan hastalarda adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuş [(3)].

Petridou ve arkadaşları tarafından myeloblastik lösemili çocuklarda adiponektin düzeylerine bakılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırılmış. AML'li hastaların serum adiponektinin düzeyleri daha düşük rapor edilmiş. Ancak T- ALL ve B-ALL'li hastalar ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur [(2)].

Dalamaga ve arkadaşları obezitenin multiple myeloma etyolojisindeki rolünden yola çıkarak, adipoz dokudan salınan adiponektinin lösemi gibi bazı malingnitelerde koruyucu rolü olabileceğini düşünmüşler. Multıple myelomalı 73 hasta ile kontrol grubunun adiponektin düzeylerini karşılaştırmışlar. Düşük adiponektin düzeylerinin multiple myeloma görülme riskini artırdığını ileri sürmüşlerdir [(67)].

Dalamaga ve ark. tarafından myelodisplastik sendromlu (MDS) hastalarda total ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin, resitin seviyelerine bakılmış. Bu hastalıkla olan ilişkileri araştırılmış. MDS tanısı konan 101 hasta 2004–2007 yılları arasında takip edilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Hem total serum adiponektin düzeyi hem yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyinin düşük bulunması yüksek MDS görülme riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Ayrıca düşük resitin seviyeleri de yüksek MDS görülme riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [(68)].

Stefano ve ark. KLL hastalarında adiponektin seviyelerine bakmış ve özellikle agresif fenotip olarak tanımlanan KLL hastalarında adiponektin seviyelerini düşük bulmuşlar. Binnet sınıflamasına göre evre A KLL hastalarından düşük adiponektin seviyelerine sahip olan hastaların evre B ve evre C'ye daha kısa sürede geçtiğini rapor etmişler. Yine bu çalışmada KLL hastalarında adiponektin reseptör 1 ve 2 'nin yüksek oranda eksprese olduğu görülmüş. Adiponektinin hücresel düzeyde kaynağını bulabilmek için 60 KLL hastasında adiponektinin genetik ekspresyonuna bakılmış. KLL hücrelerinde adiponektinin daha düşük düzeyde üretidiği bulunmuş [(69)].

Konstantinos ve ark. 75 prostat kanseri, 75 benign prostat hiperplazisi (BPH), 150 sağlıklı kontrol grubu toplam 300 yunan erkeğinden plazma örnekleri alarak adiponektin düzeylerine bakmışlar. Yine 72 vakadan adipoR1 ve adipoR2 için doku örnekleri alarak immünohistokimyasal olarak incelemişler. Sonuç olarak prostat kanserli hastalarda adiponektin düzeylerini, BPH ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatiksel olarak daha düşük bulmuşlar. İmmünohistokimyasal incelemelerde ise kontrol grubu ve prostat kanseri hastalarında adipoR1–2 doku ekspresyonunda zayıf bir ilişki rapor etmişler [(70)].

Spyridopoulos ve ark. renal hücreli kanserli 70 hastada serum adiponektin seviyeleri çalışmış. Çalışma sonunda serum adiponektin seviyesinin renal hücreli

kanserli hastalarda daha düşük bulmuşlar. Bu sonucun istatiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişler [71].

Mantzoros ve ark. menapoz sonrası kadınlarda IGF–I, leptin, BMI ve diğer parametrelerin etkilerinden bağımsız olarak adiponektin seviyeleri ile meme kanser riski arasında ters bir ilişki tespit etmişler. Böyle bir bağlantının ise menapoz öncesi kadınlarda bulunmadığını rapor etmişler [72].

Iversen ve ark. AML'li hastaların kemik iliğinden elde edilen blastik hücrelerde adiponektin üretimi için mRNA ekspresyonu gösterilmiş iken bu durumun sağlıklı insanlarda olmadığı rapor edilmiştir [4]. Petridou ve ark. çocuk AML'li hastalarda serum adiponektin düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. ALL'li hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ileri sürmüşler. Çalışmamızda ALL ve AML'li hastaların serum adiponektin seviyelerini kontrol grubuna nazaran daha yüksek olarak bulduk. Ancak aradaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi. Yine ALL hastalarının ortalama serum adiponektin seviyeleri AML hastalarının adiponektin seviyelerinden daha yüksekti. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız Iverson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uygunluk gösteriyordu. Petridou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ise uygunluk göstermiyordu. Bu uyumsuzluğu yaşam tarzındaki farklılıklarına, vaka sayımızın az olmasına veya yaş farklılıklarına bağlayabiliriz.

SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada; ALL, AML'li hastaların serum IGF-I, IGFBP-3 ve adiponektin düzeylerini ölçerek kontrol grubu ile fark olup olmadığını ve hastalıklarla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmanın sonucu olarak:

1-ALL'li ve AML'li hastalarda serum IGF–I düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu, ancak aradaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

2-ALL ve AML'li hastalarda serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüsek bulundu. Fark istatiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$).

3- ALL ve AML'li hastaların serum IGFBP–3 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve fark istatiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

4- ALL'li hastalarda serum IGF–I düzeyi, AML'li hastaların serum IGF–I düzeyinden daha yüksek bulundu. İstatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

5- ALL'li hastalarda serum IGFBP–3 düzeyi, AML'li hastaların serum IGFBP–3 düzeyinden yüksekti, ancak istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

6- ALL'li hastalarda serum adiponektin düzeyi, AML'li hastaların serum adiponektin düzeyinden daha yüksekti, ancak istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

KAYNAKLAR

1. Appelbaum F. "Acute Leukemia" *In* Goldman L. Ausiello D (eds). Cecil textbook of medicine. Çeviri: Ünal S. İstanbul: Güneş kitabevi LTD.ŞTİ. cilt 1,2006,1161–1166

2. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikalioti SK, Trichopoulos D. The Childhood Hematology Oncology Group "Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia" B J Can. (2006) 94, 156 – 160

3. Avcu F, Ural A,Yılmaz M, Bingöl N, Nevruz O. Kayser C. "Association of Plasma Adiponectin Concentrations with Chronic Lymphocytic Leukemia and Myeloproliferative Diseases"Int J Hem.(2006) 254–258,

4. Iversen P, and Wiig H. "Tumor Necrosis Factor A and Adiponectin in Bone Marrow Interstitial Fluid from Patients with Acute Myeloid Leukemia Inhibit Normal Hematopoiesis" Clin Cancer Res October 1, 2005,6793–6799

5. Pamuk G, Turgut B, Demir M, Vural Ö." Increased Adiponectin level in Non-Hodgkin Lymphoma and its Relationship with Interleukin–10. Correlation with Clinical Features and Out come" J.EXP. Clin. Cancer Res.25.4.2006

6. Keleş M, Gündoğdu M, Erdem F, Türkeli M, Yıldız L, Turhan H. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda IGF–1 ve IGFBP–3 Düzeyleri''Fırat Tıp Dergisi 2006;11(2): 98–100

7. Bennett J, Catovsky D, Daniel M. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia (AML-M0). Br J Haematol 1991;78:325.

8. Catovsky D, Matutes E, Buccheri A. Classification of acute leukaemia for the 1990s. Ann Hematol *1991*;62:16–19

9. Kosary CL, Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. SEER cancer statistics review, 1973–1992: tables and graphs. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1995.

10. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. Cancer 1995;76:2393.

11. Austin A, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia: A review of the literature and risk assessment. Am J Epidemiol 1988;127:419.

12. Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:7415.

13. Lombardi L, Newcomb E, Dalla-Favera R. Pathogenesis of Burkitt's lymphoma: Expression of an activated c-myc oncogene causes the tumorigenic conversion of EBV-infected human B lymphoblasts. Cell 1987;49:161

14. Pui C-H. Childhood leukemias. N Engl J Med 1995;332:1618.

15. Taylor A, Metcalfe J, Thick J: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood 1996;82,423.

16. Rowley J. Recurring chromosome abnormalities in leukemia and lymphoma. Semin Hematol 1990;27:122.

17. Griffin JD: The roles of FLT–3 in hematopoesis and leukemia. *Blood* 2002; 100:1532–1542

18. Druker BJ, Lydon NB: Lesson learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronin myelogeneous leukemia. J Clin İnvest 2000; 105:3–7.

19. Sherr CJ: Cancer cells cycles. *Science* 1996;274:1672–1677.

20. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute lymphoblastic leukemia in Adults *In* Greer JP, Foerster J eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 11th. Ed: 2004. 2097-2142

21. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberant growth. *In* Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 2003: 1016–1031

22. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. Endocr Rev 1989; 10: 68–91.
23. Bereket A. Büyüme hormonu ile insülin benzeri büyüme faktörleri etkileşimi. Yeni Tıp Dergisi 1994; 11(6): 18–21.
24. Leroith D, Blakesley VA. Growth factors and cytokines. *In* Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1588–1600.
25. MacGillivray MH. Disordes of growth and development. *In* Felig P, Frohman LA (eds). Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill, 2001: 1265–1312
26. Kato H, Faria TN, Stannart B, et al. Role of tyrosine kinase activity in signal transduction by the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor. J Biol Chem 1993; 265: 2655–2661.
27. Frattali AL, Pessin JE. Relationship between alpha subunit legant occupancy and beta subunit autophosphorylation in insülin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. J Biol Chem 1993; 268: 7393–7400.
28. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocr Rev 1995; 16: 3–34.
29. Lamson G, Giudice L, Rosenfelt RG. The insulin-like growth factor binding proteins structural and molecular relationships. Growth Factors 1991; 5: 19–28.
30. Çömlekçi A. Doku büyüme faktörleri ve eikozanoidler. İçinde Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (yazarlar). Endokrinoloji El Kitabı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2004: 45–59.
31. Talbott L, Velasco R,-Miquel S, et al. Induction of the growth inhibitor IGFBP–3 by p53. Nature 1995; 377: 646–649.
32. Jerome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: Epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. Endocrin Related Cancer 2003;10: 561–578.

33. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. Lancet Oncol 2002; 3: 298–302.
34. LeRoith D.Baserga R.Helman L.Charles T. Roberts Jr. Insulin-like Growth Factors and Cancer. Ann Int Med. 1995; 122: 54–59.
35. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. J National Cancer Institute 2000; 92: 1472–1489
36. Kaleko M, Rutter WJ, Miller AD. Overexpression of the human insulin-like growth factor I receptor promotes ligand-dependent neoplastic transformation. Molecular and Cellular Biology 1990; 10: 464–473.
37. Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. B J Can 1992; 65: 311-320.
38. Nolan CM, Kyle JW, Watanabe H, Sly WS. Binding of insulin-like growth factor II (IGF-II) by human cation-independent mannose 6-phosphate receptor/IGF-II receptor expressed in receptor-de cient mouse L cells. Cell Regulation 1990; 1: 197–213.
39. Butt AJ, Firth SM, King MA, Baxter RC. Insulin-like binding protein–3 modulates expression of Bax and Bcl–2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in breast cancer cells. J Biol Chem 2000; 275: 39174–39181.
40. Rajah R, Khare A, Lee PD, Cohen P. Insulin-like growth factor-binding protein–3 is partially responsible for high-serum-induced apoptosis in PC–3 prostate cancer cells. J End.1999; 163: 487–494.
41. Barreca A, Artini PG, Cesarone A, Arvigo M, D'Ambrogio G, Genazzani AR, Giordano G, Minuto F. Interrelationships between follicle stimulating hormone and the growth hormone-insulin-like growth factor. IGF-binding proteins axes in human granulosa cells in culture. J End Inv 1996; 19: 35–42.
42. Valentinis B, Bhala A, DeAngelis T, Baserga R, Cohen P. The human insulin-like growth factor (IGF) binding protein–3 inhibits the growth of fibroblasts

with a targeted disruption of the IGF-I receptor gene. Molecular Endocrinology 1995; 9: 361–367.

43. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. Endocr Rev 2000; 21(3): 215–244.
44. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clinical Endocrinology 1997; 47: 17–22.
45. Harman SM, Metter EJ, Blackman MR, Landis PK, Carter HB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein–3, and prostate-specific antigen as predictors of clinical prostate cancer. J Clin Endocrinol. Metab. 2000; 85: 4258–4265.
46. Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, Bergstrom R, Signorello LB, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D. Insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: A population-based, case-control study. J National Cancer Institute. 1998; 90: 911–915.
47. Aksoy Y, Aksoy H, Bakan E, Atmaca AF, Akçay F. Serum insülin-like growth factor-I and insülin-like binding protein–3 in localized, metastasized prostate cancer and benign prostatik hyperplasia. Urol Int 2004; 72: 62–65.
48. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong, WK, Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. J National Cancer Institute 1999; 91: 151–156.
49. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q familyproteinsuggests an evolutionary link to tumor necrosisfactor. Curr Biol, 1998; 8:335–338.
50. Hekimoğlu A, metabolik sendromda adiponektin, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;4(2):61–68.
51. Yokota T, Oritani K, Kakahashi I, et al: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, nagatively regulates the growth of

myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 96: 1723–1732, 2000.

52. Kosova F, ARI Z. Adipositokinler ve Meme Kanseri, F.Ü. Sağ. Bil. Derg.2008;22:377–384
53. Emral R, Adiponectin and other cytokines, Turkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26: 409–420
54. Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. Journal of Cellular Physiology 2000; 183: 1–9.
55. Czech MP. Signal transmissionby the IGF's. Cell 1989; 59: 235–238.
56. Buckbinter L, Talbott R, Velasco-Miquel S, et al. Induction of the growth inhibitor IGFBP–3 by p53. Nature 1995; 377: 646–649.
57. Petridou E,Skalkidou A,Dessypris N, Moustaki C, Spanos E, Trichopoulos D,insulin-like growt factor binding protein–3 predicts survival from acut childhood leukemia. Oncology, 2001;60(3):252–257
58. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ. Prospective study of colorectal cancerrisk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein–3. J National Cancer Institute 1999; 91: 620–625
59. Lee DY, Yang DH, Kang CW, Kim SJ, Joo CU, Cho SC, Kim JS. Serum Insulin-like Growth Factors (IGFs) and IGF Binding Protein (IGFBP)-3 in Patients with Gastric Cancer: IGFBP–3 protease activity induced by surgery. JKMS 1997: 12: 32–39.
60. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. Aprospective study of plasma insulin-like growth factor-I and binding protein–3 and risk of colorectal neoplasia in women. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2000; 9: 345–349.
61. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science 1998; 279: 563–566.

62. Wu X, Yu H, Amos C, Hong W, Spitz M. Joint effect of insulin-like growth factors and mutagen sensitivity in lung cancer risk. J National Cancer Institute 2000; 92: 737–743

63. Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I and their binding protein–3 and risk of cancer. Hormone Research 1999; 51(suppl 3): 34–41

64. Lee DY, Kim SJ, Lee YC. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding proteins in lung cancer patients. J Korean Med Sci 1999 ;14(4): 401-404.

65. Stephanie-May Ruchat . Jean-Pierre Despre´s, S. John Weisnagel, Yvon C. Chagnon, Claude Bouchard, Louis Pe´russe, Genome-wide linkage analysis for circulating levels of adipokines and C-reactive protein in the Quebec family study (QFS), Japan Society of Human Genetics and Springer 2008: 10038–008–0291–1

66. Erarslan E, Türkay C, Köktener A, Koca C, Solak Y. kolorektal kanserli ve adenomlu hastalarda serum adiponektin ve visceral yağ düzeyi ilişkisi, Güncel Gastroenteroloji 2007,294–299

67. Dalamga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, Hsi A, Chanberland J, Dimas C, Lekka A, Mantzoros CS, Low circulating adiponektin and resitin, but not leptin, levels are associated with multiple myelomarisk: A case- control study. Cancer causes control 2009 mar;20(2):193–199

68. Dalamga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, Chanberland J, Hsi A, Dionyssiou-Asteriou A, Mantzoros CS. Adiponectin and resistin are associated with risk for myelodysplastic syndrome, ındependently from the insülin-like growth factor–1 system. Eur j cancer 2008 Aug;44(12):1744–1753

69. Stefano molica, Gaetano Vitelli, Giovanna cutrona, katia Todoerti, Rosanna Mirabelli, Giovanna Digiesi, Diana Giannarelli, İsabella Sperduti, Matteo Molica, Massimo gentile, Fortunato Morabito, Antinino Neri, Manlio Ferrarini. Prognostic relavance of serum levels and celluler ekspression of Adiponectin in B –cell cronic lymphocytic leukemia, Int. J. hematoloji 2008,88:374–380

70. Konstantinos Michalakis, Catherina J. Williams, Nicholas Mitsiades, Jennifer Blekeman, Sofia Balafouta-Tselenis, Aris Giannopoulos, Christos S. Mantzoros. Serum adiponectin Concentrations and tissue expression of adiponectin

Receptors are reduced in patients with prostate Cancer: A case control study, Can E Bio prev.2007;16(2) 308–313

71. Themistoklis N.Spyridopoulos, Eleni th petridou, Alkistis Skalkidou, Nick Dessypris, George P. Chrousos, Christos S. Mantzoros and the obesity and cancer oncology Group, Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma; A case control study, Int. J. Cancer 2007:120,1573–1578
72. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, et al: Adiponectin and breast cancer risk, Clin. Endocrinol. Metab,2004, 89,1102–1107

ONAY

"Akut Lenfositer Lösemi ve Akut Myelositer Lösemili Hastalarda Adiponektin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma A.Ü.T.F. Etik Kurul Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 10.10.2008 tarih ve 5 sayılı oturum 25 nolu karar ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 26.11.2008 ve 3 sayılı oturum, 24 nolu karar ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.