

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM ADİPONEKTİN SEVİYESİ İLE UVEAL  
MELANOM RİSKİNİN VE PROGNOZDA ETKİLİ OLAN  
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN İLİŞKİSİ**

**Dr. Duygu GÜLMEZ SEVİM**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2014**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM ADİPONEKTİN SEVİYESİ İLE UVEAL  
MELANOM RİSKİNİN VE PROGNOZDA ETKİLİ OLAN  
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN İLİŞKİSİ**

**Dr. Duygu GÜLMEZ SEVİM**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hayyam KIRATLI**

**ANKARA  
2014**

## TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde ve her aőamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hayyam Kıratlı'ya ve çalıőmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Sayın Selçuk Korkmaz'a teőekkör ederim.

**Dr. Duygu GÖLMEZ SEVİM**

## ÖZET

**Sevim DG., Serum adiponektin seviyesi ile uveal melanom riskinin ve prognozda etkili olan klinik ve histopatolojik bulguların ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2014.**

Bu çalışmada serum adiponektin seviyesinin uvea melanomu progresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi tümörüdür ve metastaz yüksek mortalite ile sonuçlanır. Metabolik sendromda önemli rol oynayan serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 seviyelerinin uvea melanomu ile ilişkisinin gösterilmesi üzerine, metabolik sendrom ve kanser ilişkisinde önemi bilinen azalmış adiponektin seviyelerinin uvea melanomu ile ilişkili olabileceği hipotez edildi. Çalışmaya 86 uvea melanomu hastası, 38 koroidea nevüsü olgusu ve 86 sağlıklı birey dahil edildi.

Gruplar yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzerdi. Uvea melanomu olguları COMS sınıflandırmasına göre tümör boyutları açısından sınıflandırıldı. Koroidea nevüsü olguları oftalmolojik muayene bulgularına göre düşük ve yüksek riskli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Uvea melanomu grubunda

HOMA skoru diğer 2 gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Serum adiponektin düzeyi uvea melanomu ve koroidea nevüsü grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu (her iki grup için  $p<0.001$ ). Uvea melanomu ve koroidea nevüsü grubunun ise serum adiponektin düzeyleri benzer bulundu ( $p= 0.390$ ). Ek olarak serum adiponektin seviyesi metastaz saptanan uvea melanomu olgularında saptanmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p= 0.018$ ). Serum adiponektin seviyeleri COMS 1, COMS 2 ve COMS 3 uvea melanomu gruplarında benzer bulundu ( $p=0.170$ ). Düşük riskli ve yüksek riskli koroidea nevüsü olgularının serum adiponektin düzeyleri arasında fark bulunmadı ( $p=0.508$ ). Sonuç olarak bu çalışmada düşük serum adiponektin seviyesinin uvea melanomu, uvea melanomu için premalign kabul edilmesi gereken koroidea nevüsü ve metastaz saptanmış olgular ile ilişkisi gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Uvea melanomu, koroidea nevüsü, adiponektin, insülin direnci, metabolik sendrom

## ABSTRACT

**Sevim DG., The relation between serum adiponectin levels with the risk of uveal melanoma and clinicopathological findings associated with the prognosis, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2014.** The objective of this study was to analyze the association between serum adiponectin level and uveal melanoma risk as well as various clinicopathological characteristics. Uveal melanoma is the most common primary intraocular neoplasm in adulthood and metastasis causes a high mortality. Because serum insulin like growth factor (IGF)-1 levels, known to have a key role in metabolic syndrome, have been proven to be associated with uveal melanoma, we hypothesized that decreased adiponectin levels, also shown to be associated with metabolic syndrome and increased malignancy of various cancers, might also have a potential association with uveal melanoma. In this study we investigated serum adiponectin levels in 86 patients with uveal melanoma, 38 subjects with choroidal nevi, and 86 healthy individuals. The body mass index, age and the gender of the groups were similar. Patients with uveal melanoma were stratified into 3 groups according to COMS size classification for uveal melanoma. Subjects with choroidal nevi were stratified into two groups based on their clinical risk factors as low risk and high risk. Uveal melanoma group had higher HOMA scores than choroidal nevi group or controls ( $p<0.001$ ). Serum adiponectin levels were significantly lower in the uveal melanoma group and choroidal nevi group than controls ( $p<0.001$  for both). Serum adiponectin levels of uveal melanoma group and choroidal nevi group were similar ( $p= 0.390$ ). Additionally, the serum adiponectin levels were significantly lower in the metastatic uveal melanoma group than in the non-metastatic group ( $p= 0.018$ ). Serum adiponectin levels were similar among COMS 1, COMS 2 and COMS 3 groups ( $p=0.170$ ). There was no statistically significant difference between the low risk and high risk choroidal nevi groups in terms of serum adiponectin levels ( $p=0.508$ ). The results of the present study imply that decreased serum adiponectin levels are associated with the risk of uveal melanoma, choroidal nevi and metastasis.

**Key Words:** Uveal melanoma, choroidal nevi, adiponectin, insulin resistance, metabolic syndrome



|  |    |
|--|----|
| 2.2.1.3.3.2. Adiponektinin Direk Etkisi.....   | 21 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....   | 22 |
| 3.1. Araştırmaya Dahil Olan Hasta, Gönüllü Sayısı, Bunların Niteliği ve<br>Grupların Oluşturulması ..... | 22 |
| 3.2. Araştırmaya Dahil Olma ve Araştırmaya Almama Kriterleri .....                                       | 23 |
| 3.3. Verilerin Toplanması .....  | 23 |
| 3.4. Oftalmolojik Muayene.....   | 23 |
| 3.5. Serum Adiponektin Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi.....  | 24 |
| 3.5.1. Deneyin Yapılışı .....  | 24 |
| 3.6. İstatistiksel Yöntem .....  | 25 |
| 4. BULGULAR.....   | 26 |
| 4.1. Uvea Melanomu Grubu .....   | 29 |
| 4.2. Koroidea Nevüsü Grubu.....  | 32 |
| 4.3. Serum Adiponektin Düzeyi .....  | 33 |
| 5. TARTIŞMA .....  | 44 |
| 6. SONUÇLAR .....  | 50 |
| 7. KAYNAKLAR .....   | 52 |

## KISALTMALAR

|               |  |
|---------------|--|
| <b>APG</b>    | : Açlık plazma glukozu                             |
| <b>COMS</b>   | : Collaborative Ocular Melanoma Study              |
| <b>COX</b>    | : Siklooksijenaz                                   |
| <b>CSF</b>    | : Koloni stimülan faktör                           |
| <b>DM</b>     | : Diabetes mellitus                                |
| <b>FGF</b>    | : Fibroblastik büyüme faktörü                      |
| <b>GF</b>     | : Büyüme faktörü                                   |
| <b>GH</b>     | : Büyüme hormonu                                   |
| <b>HB EGF</b> | : Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü       |
| <b>HOMA</b>   | : Homeostatic model assessment                     |
| <b>HT</b>     | : Hipertansiyon                                    |
| <b>IGF</b>    | : İnsülin benzeri büyüme faktörü                   |
| <b>IGF-1R</b> | : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü       |
| <b>IGFBP</b>  | : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein |
| <b>IL</b>     | : İnterlökin                                       |
| <b>MCP</b>    | : Monosit kemoatraktan protein                     |
| <b>MIP</b>    | : Makrofaj inflamatuvar protein                    |
| <b>MMIF</b>   | : Makrofaj migrasyon inhibitör faktörü             |
| <b>NF</b>     | : Nükleer faktör                                   |
| <b>PAI</b>    | : Plazminojen aktivatör inhibitörü                 |
| <b>PPAR</b>   | : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörleri      |
| <b>ROC</b>    | : Receiver operating characteristic                |
| <b>ROS</b>    | : Reaktif oksijen türleri                          |
| <b>SHBG</b>   | : Seks hormon bağlayıcı globulin                   |
| <b>TG</b>     | : Trigliserit                                      |
| <b>TTT</b>    | : Transpupiller termoterapi                        |
| <b>USG</b>    | : Ultrasonografi                                   |
| <b>VEGF</b>   | : Vasküler endotelial büyüme faktörü               |
| <b>VKİ</b>    | : Vücut kitle indeksi                              |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil:</u>  | <u>Sayfa:</u> |
|--|---------------|
| Şekil 2. 1. İris melanomu A. Ameliyat öncesi görünüm, B. Geniş iridektomi sonrası görünüm.....   | 4             |
| Şekil 2. 2. Açık invazyonu gösteren iris melanomu. ....  | 4             |
| Şekil 2. 3. A-B. Amelanotik iris melanomu.....   | 4             |
| Şekil 2. 4. A-B. İris nevüsü.....  | 5             |
| Şekil 2. 5. A-B. Siliyer cisim melanomu, C. Açık invazyonu gösteren siliyer cisim melanomu.....  | 6             |
| Şekil 2. 6. Amelanotik siliyer cisim melanomu, A. İris kökü invazyonu, B. İridokorneal açık invazyonu. ....  | 6             |
| Şekil 2. 7. A-B. Epibulber kitle görünümde sklera invazyonu yapan siliyer cisim melanomu. ....   | 7             |
| Şekil 2. 8. Vitreusta pigment dispersiyonuna neden olan siliyer cisim melanomu.....  | 7             |
| Şekil 2. 9. A. Disk altında koroidea melanomu, B. Amelanotik koroidea melanomu, C. Bruch membranını delerek mantar görünümü kazanmış koroidea melanomu.....  | 8             |
| Şekil 2. 10. A. Eksudatif dekolmanın ve subretinal aralıkta kanamanın eşlik ettiği koroidea melanomunun fundus görüntüsü, B. Eksudatif dekolmanın eşlik ettiği koroidea melanomu ultrasonografik görüntüsü C. Ön kamarayı dolduran koroidea melanomu ..... | 9             |
| Şekil 2. 11. Koroidea nevüsü. ....   | 10            |
| Şekil 2. 12. İris melanomu A. Cerrahi öncesi görünüm, B. İridektomi sonrası görünüm. ....  | 13            |
| Şekil 2. 13. Siliyer cisim melanomu A. Cerrahi öncesi görünüm, B. İridosiklektomi sonrası görünüm. ....  | 13            |
| Şekil 2. 14. A-B. Transpupiller termoterapi öncesi ve sonrası koroidea melanomu olgusu. ....   | 14            |
| Şekil 4. 1. Uvea melanomlarında lokalizasyona göre sıklıklar.....  | 29            |

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 4. 2.</b> Uvea melanomunda yerleşim yerlerine göre görme keskinlikleri sıklıkları ..... | 30 |
| <b>Şekil 4. 3.</b> Uvea melanomu adiponektin seviyesi ROC eğrisi. ....                           | 39 |
| <b>Şekil 4. 4.</b> Koroidea nevüsü adiponektin seviyesi ROC eğrisi. ....                         | 42 |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo:</u></b>   | <b><u>Sayfa:</u></b> |
|--|----------------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Düşük riskli ve yüksek riskli koroidea nevüsü kriterleri.....  | 11                   |
| <b>Tablo 2.2.</b> COMS çap ve kalınlıklara göre oküler melanom sınıflandırması.....  | 12                   |
| <b>Tablo 4.1.</b> Sosyodemografik özellikler ile bazı ölçüm ve laboratuvar değerleri .....   | 28                   |
| <b>Tablo 4.2.</b> Anlamlı farklılık tespit edilen parametrelerde istatistiksel analiz.....   | 28                   |
| <b>Tablo 4.3.</b> Uvea melanomlarında yerleşim yerlerine göre sıklıklar ve taraf durumu.....   | 29                   |
| <b>Tablo 4.4.</b> Uvea melanomunda yerleşim yerlerine göre görme keskinlikleri sıklıkları .....  | 30                   |
| <b>Tablo 4.5.</b> Uvea melanomunda yerleşim yerlerine göre göz içi basınç aralığı sıklıkları .....   | 31                   |
| <b>Tablo 4.6.</b> Uvea melanomu alt tiplerinin COMS sınıflandırmasına göre sıklıkları .....  | 31                   |
| <b>Tablo 4.7.</b> Uvea melanomunda kullanılan tedavi seçenekleri sıklıkları.....   | 32                   |
| <b>Tablo 4.8.</b> Uvea melanomu ile koroidea nevüsü ve kontrol serum adiponektin seviyesi açısından karşılaştırılması. ....                    | 33                   |
| <b>Tablo 4.9.</b> Uvea melanomu, koroidea nevüsü ve kontrol grupları karşılaştırmaları.....  | 33                   |
| <b>Tablo 4.10.</b> Uvea melanomu olgularında COMS sınıflandırmasına göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması. ....               | 34                   |
| <b>Tablo 4.11.</b> Koroidea melanomu olgularında COMS sınıflandırmasına göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması.....            | 34                   |
| <b>Tablo 4.12.</b> Uvea melanomu yerleşim yerine göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması. ....                                  | 35                   |
| <b>Tablo 4.13.</b> COMS 3 koroidea melanomu ile COMS 3 siliyer cisim melanomunun serum adiponektin seviyeleri açısından karşılaştırılması..... | 35                   |
| <b>Tablo 4.14.</b> Uvea melanomunda hücre tiplerine göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması. ....                               | 36                   |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 4.15.</b> Histopatolojik risk durumuna göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması. ....   | 36 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Uvea melanomlarında vasküler patern tiplerine göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması. ....  | 37 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Uvea melanomu olgularında metastaz durumlarının serum adiponektin seviyeleri açısından karşılaştırılması. ....  | 37 |
| <b>Tablo 4.18.</b> Koroidea nevüsü olan olgularda oftalmolojik muayene bulgularına göre belirlenen risk gruplarının serum adiponektin seviyelerine göre karşılaştırılması..... | 38 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Uvea melanomu ve kontrol grubunun adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları. ....   | 38 |
| <b>Tablo 4.20.</b> COMS sınıflamasına göre alt grupların adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları .....   | 40 |
| <b>Tablo 4.21.</b> Uvea melanomu yerleşim yerine göre alt tiplerinin adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları. ....   | 40 |
| <b>Tablo 4.22.</b> Uvea melanomunda metastaz durumlarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları. ....  | 40 |
| <b>Tablo 4.23.</b> Uvea melanomunda hücre tipine göre belirlenen risk gruplarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları. ....  | 41 |
| <b>Tablo 4.24.</b> Uvea melanomunda vasküler patern gruplarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları. ....  | 41 |
| <b>Tablo 4.25.</b> Koroidea nevüs ile kontrol grubu adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları. ....  | 42 |
| <b>Tablo 4.26.</b> Koroidea nevüsü oftalmolojik muayene ile belirlenen risk durumlarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları.....                                    | 43 |
| <b>Tablo 5.1.</b> İnsülin direncinin etkileri. ....  | 47 |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi malignitesidir.

Göreceli olarak düşük insidansa sahip olmasına rağmen, yaşam kalitesi ve hayatta kalım süresine ciddi etkileri mevcuttur (1). İris, siliyer cisim ve koroidea tabakasını içeren uveal trakt içerisindeki melanositlerden köken alır. Metastatik yayılım en sık hematojen yolla gerçekleşir ve en sık metastaz yeri karaciğerdir.

Hastalık patogeneğinde altta yatan moleküler mekanizmalar net aydınlatılabilmiş değildir (2). Değişik hücre tiplerine göre uvea melanomları 3 tipe ayrılabilir: Epiteloid hücreli tip, mikst hücreli tip ve iğsi hücreli tip (3). Epiteloid ve mikst hücreli melanomlar yüksek riskli tümörler olarak değerlendirilir ve kötü prognozla ilişkilidir. İğsi hücreli melanomlar ise düşük riskli tümörlerdir ve daha iyi prognozla ilişkilidir (2, 4). Hasta yaşı, geniş tümör çapı, tümörün yerleşim yeri, vasküler patern, ekstraskleral tümör uzanımı ve sitogenetik özellikler metastaz riskini belirlemede en sık dikkate alınan faktörlerdir (5-7). Tedavi yaklaşımı temelde tümörün büyüklüğüne göre belirlenir. Tanı anından itibaren herhangi bir zamanda %50 oranında hastanın metastaz geliştirdiği ve metastaza yönelik etkin bir tedavinin olmadığı bu hastalıkta, prognozla ilgili değerlendirmeler önem taşımaktadır (2).

Uvea melanomu ile ilgili bilinen risk faktörleri açık ten rengi, solar maruziyet, oküler/okülodermal melanositoz, displastik nevüs sendromu, sigara kullanımı ve hormonal maruziyettir (8).

Uvea melanomu gelişimi ile hormonal mekanizmaların ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli görüşleri içeren farklı çalışmalar mevcuttur. Çeşitli çalışmalarla uvea melanomunda insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 reseptörünün yükselmiş seviyelerinin düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. S100b, osteopontin, melanom inhibitör antijeni, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve DJ-1, metastatik hastalıkla birlikte serum seviyelerinin yükseldiği gösterilen diğer belirteçlerdir (9).

Koroidea nevüsü oftalmolojik muayenede sık karşılaşılan rastlantısal bir bulgudur. Koroidea nevüsü diğer bir adıyla pigmente lezyonlar veya küçük melanositik tümörler daha önceden rutinde benign tümörler olarak

sınıflandırılmaktayken; yeni bilgiler ışığında bu lezyonların uvea melanomuna dönüşebildiği ve sonuçta metastatik hastalığa yol açabildiği bilinmektedir.

Günümüzde koroidea melanomlarının daha önceden altta yatan benign bir nevüsten köken aldığı ve bu tümörlerin diferansiye bir formdan daha az diferansiye bir forma dönüştüğüne inanılmaktadır. Klinik pratikte sık kullanımının aksine uvea melanomu ile nevüs arasındaki farkın yalnızca boyut ölçütüne bağlı olması doğru sonuç vermeyebilir. Nevüs dönüşümünü öngörmeye özellikli klinik ve moleküler faktörlerin bulunması hastaların erken konservatif tedavileri ile yaşam beklentisini geliştirecektir (10).

Adiponektin yağ dokusundan salınan peptid yapıda bir hormondur. Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus'ta (DM) dolaşımdaki miktarları azalır. Yaş, menopozal durum ve östrojen konsantrasyonundan bağımsızdır ve santral obezite ile ters ilişkilidir. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve insülin direncine antagonist etkileri mevcuttur (11). Bir çok çalışmada çeşitli kanserlerde dolaşımdaki seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. İlişkisi gösterilen kanserler meme kanseri, endometrium kanseri, kolorektal kanserler, karaciğer kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri, özefagus ve hematolojik kanserlerdir (12, 13).

Bu çalışmada, uvea melanomu ve koroidea nevüsü tanısı alan bireylerin insülin direnci durumlarının ve serum adiponektin seviyelerinin, hastalık oluşma riski ile ilişkisi ve serum adiponektin seviyesinin prognozlarındaki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uvea Melanomu

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi malignitesidir.

Göreceli olarak düşük insidansa sahip olmasına rağmen (8 /1.000.000 kişi/ yıl), yaşam kalitesi ve hayatta kalım süresine ciddi etkileri mevcuttur (1). Tüm melanomların %3'ünü ve tüm malignitelerin %0.15'ini oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı 60'tır. Beyaz ırkta daha sık görülmektedir. İris, siliyer cisim ve koroidea tabakasını içeren uveal trakt içerisindeki melanositlerden köken almaktadır. Tanı, fundus muayenesi ve standardize ultrasonografi (USG) ile (%0.5'ten daha az oranda yanlış tanı oranı ile) konulur (14).

#### 2.1.1. İris Melanomu

İris melanomları tüm uvea melanomlarının %3-10'unu oluşturmaktadır (15).

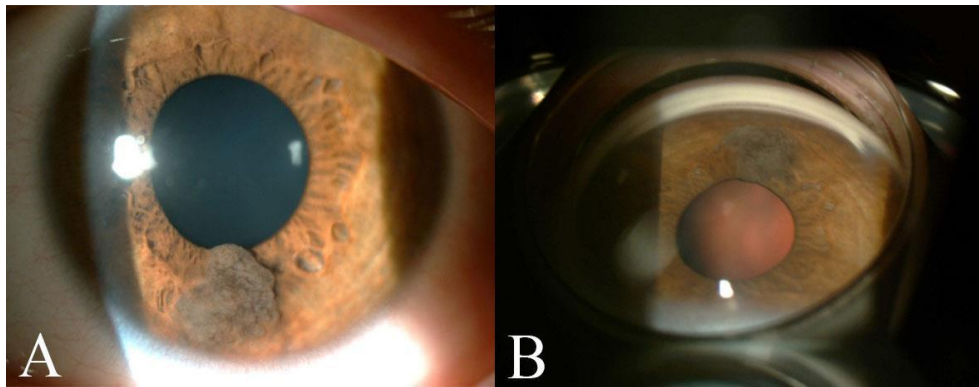
İrisin küçük melanomlarını, benign iris nevüslerinden ve diğer benzer lezyonlardan klinik olarak ayırmak zordur. Maligniteyi düşündürebilecek bulgular; ileri ektropion uvea, belirgin damarlanma, sektöryel katarakt, ikincil glokom, periferel açı yapılarına invazyon, ekstraskleral uzanım, lezyon boyutu ve kayıt edilmiş ilerleyici büyüme belirtileri olabilir (Şekil 2.1, Şekil 2.2). İris melanomları renk olarak amelanotik ile koyu kahverengi arasında olabilir ve lezyonların dörtte üçü alt kadrandadır (Şekil 2.3). Nadir durumlarda, tek taraflı kazanılmış hiperkromik heterokromi ve ikincil glokom sendromuna neden olan difüz büyüme paterni gösterebilirler.



**Şekil 2.1.** İris melanomu A. Ameliyat öncesi görünüm, B. Geniş iridektomi sonrası görünüm



**Şekil 2.2.** Açık invazyonu gösteren iris melanomu



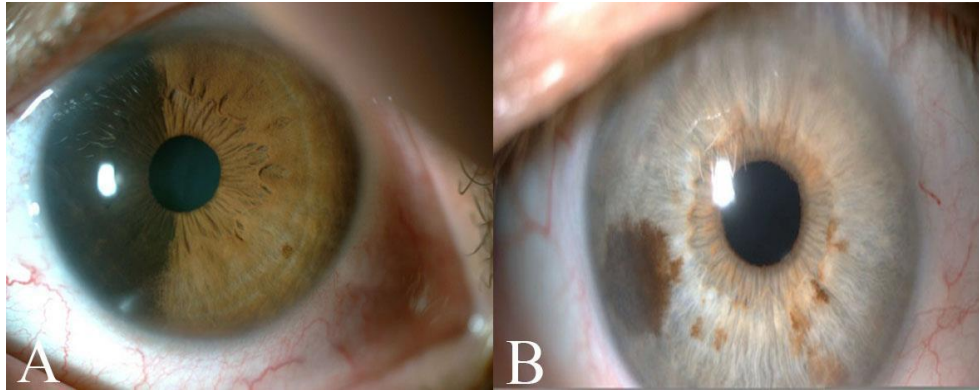
**Şekil 2.3.** A-B. Amelanotik iris melanomu.

### 2.1.1.1. İris Melanomunda Ayırıcı Tanı

**A. İris Nevüsü:** Ön iris yüzeyinde iris stromasında ayrık kitle veya nodül şeklindedir (16). Değişken derecede pigmentasyon içerirler. Yüksekliği 1 mm'yi geçmeyen lezyonlardır (Şekil 2.4).



- B. İris kisti
- C. İris metastazı
- D. İris leiomyomu
- E. Siliyer Cisim Melanomu: (Bkz. Blm 2.1.2)
- G. Siliyer epitel adenomu
- H. İris çilleri
- I. Lisch nodülü



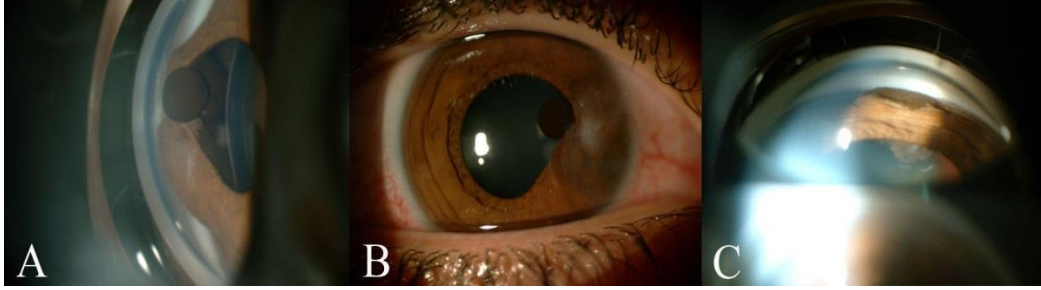
**Şekil 2.4.** A-B. İris nevüsü

Yüksek frekans USG tümör büyüklüğü ve normal oküler yapılarla anatomik ilişkiyi belirlemede yardımcıdır. Floresein anjiyografi intrinsek damarlanmayı gösterebilse de bu bulgu ayırıcı tanıda sınırlı bir yardıma sahiptir. Nadiren lezyona yaklaşımda net karar verilemediğinde biyopsi yapılabilir. Çoğu vakada, eğer lezyonda büyüme veya kontrolü zor glokom gelişirse tanısız ve tedavi amaçlı eksizyonel biyopsi gereklidir (17). Plak brakiterapi ve yüklü partikül radyoterapi seçilmiş vakalarda uygulanabilir. İris melanomları, siliyer cisim ve koroidea melanomlarına oranla daha iyi prognoz gösterir ve daha düşük mortalite oranlarına sahiptir (%1-4) (18).

### **2.1.2. Siliyer Cisim Melanomu**

Uvea melanomlarının %15'ini oluşturur. Erken dönemlerde belirti vermeyebilirler. İrisin arkasındaki yerleşimleri nedeni ile tanı konulduğunda genellikle boyutları büyük olur. Bulgu veren hastalar çoğunlukla görme kaybı, ışık

çakmaları ve görme alanı defektleri bildirirler. Siliyer cisim melanomları genellikle pupil genişçe dilate edilmedikçe görülemezler (Şekil 2.5).

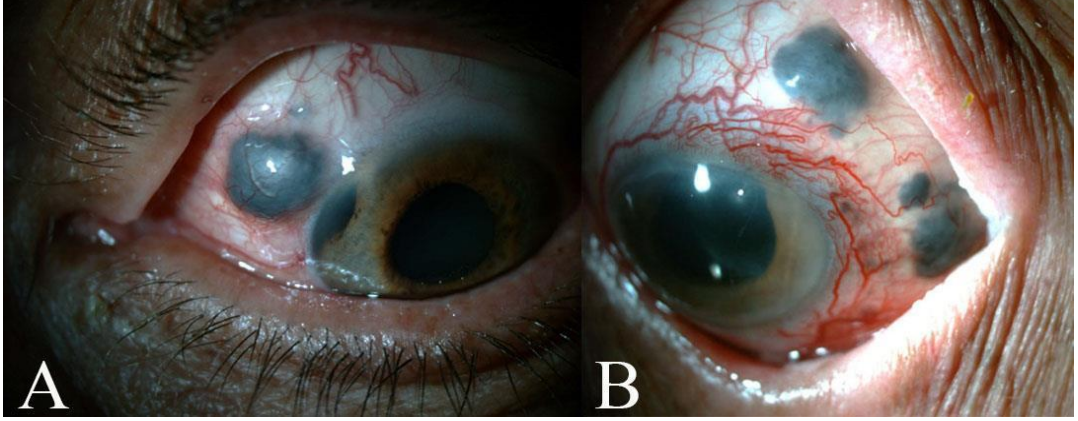


**Şekil 2.5.** A-B. Siliyer cisim melanomu, C. Açık invazyonu gösteren siliyer cisim melanomu

Bir kısmı iris kökünden ön kamaraya doğru erode olup, zaman içinde eksternal muayene veya gonyoskopi ile görünür hale gelebilir (Şekil 2.6). Nadir vakalarda tümör skleradan yayılım göstererek koyu bir epibulber kitle görünümüne yol açabilir (Şekil 2.7).



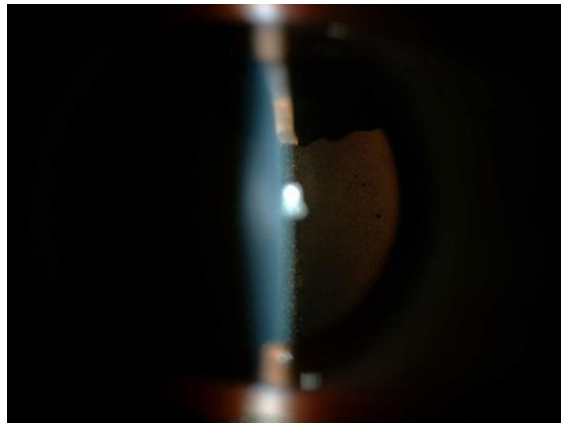
**Şekil 2. 6.** Amelanotik siliyer cisim melanomu, A. İris kökü invazyonu, B. İridokorneal açık invazyonu



**Şekil 2.7.** A-B. Epibulber kitle görünümde sklera invazyonu yapan siliyer cisim melanomu

Siliyer cisim melanomunun başlangıç belirtisi tümörün olduğu kadranda dilate episkleral işaret damarlar olabilir. Tümör zamanla büyüyerek sektöryel veya difüz katarakta, sublukse lense, ikincil glokoma, retina dekolmanına ve hatta iris neovaskülarizasyonuna yol açabilir.

Ön kamara ve vitreusta pigment dispersiyonu ayırıcı tanısında pigment dispersiyon sendromu, retina dekolmanı, inflamasyon ve uveal tümörler yer alır. Muayenede pigmente siliyer cismin görülmesi ayırıcı tanıyı siliyer cisim nevüsü, melanositom, melanom, siliyer epitelin adenomu ve adenokarsinomuna indirir (19-23) (Şekil 2.8)



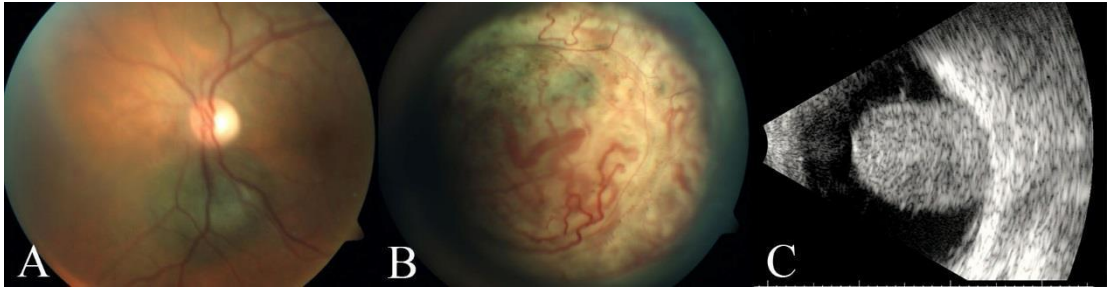
**Şekil 2.8.** Vitreusta pigment dispersiyonuna neden olan siliyer cisim melanomu

### 2.1.2.1. Siliyer Cisim Melanomunda Ayırıcı Tanı

- A. İridosiliyer kist
- B. Siliyer cisim metastazları
- C. Leiomyom
- D. Siliyer epitel adenomu

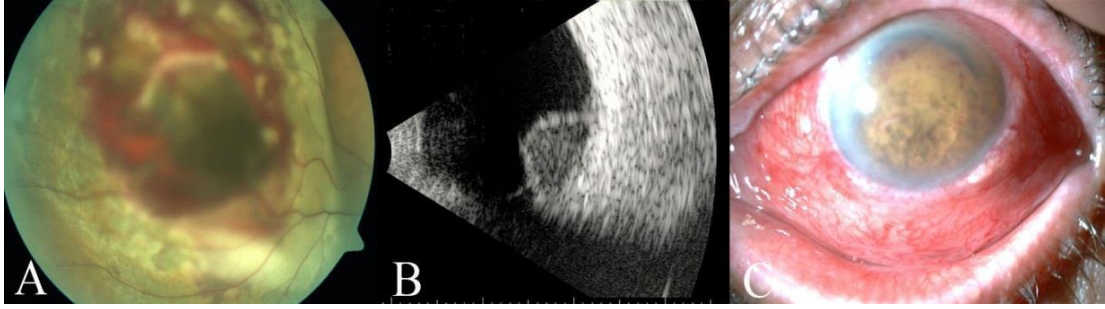
### 2.1.3. Koroidea Melanomu

Tüm uvea melanomlarının %80' ini oluşturmaktadır. Tipik koroidea melanomları pigmente, eleve ve kubbe şekilli subretinal kitle görünümündedir (Şekil 2.9A). Pigmentasyon derecesi total amelanotik (Şekil 2.9B) ile koyu kahverengi arasında değişir. Zamanla çoğu tümör Bruch membranını aşar ve mantar şeklinde bir görünüm kazanır (Şekil 2.9C).



**Şekil 2.9.** A. Disk altında koroidea melanomu, B. Amelanotik koroidea melanomu, C. Bruch membranını delerek mantar görünümü kazanmış koroidea melanomu

Tümörün yüzeyinde retina pigment epiteli seviyesinde portakal renkli pigment görülebilir ve üzerindeki nörosensörial retinanın seröz dekolmanı sıktır (Şekil 2.10A-B). İleri retina dekolmanı gelişimi durumunda, lens-iris diaframının öne itilmesi ile ikincil açı kapanması glokumu gelişebilir (Şekil 2.10C). Bazı gözlerde iris neovaskülarizasyonu ve subretinal mesafeye spontan kanama gelişebilir (Şekil 2.10A). Vitreus hemorajisi yalnızca melanomun Bruch membranını deldiği nadir vakalarda görülür.



**Şekil 2. 10.** A. Eksudatif dekolmanın ve subretinal aralıkta kanamanın eşlik ettiği koroidea melanomunun fundus görüntüsü, B. Eksudatif dekolmanın eşlik ettiği koroidea melanomu ultrasonografik görüntüsü C. Ön kamarayı dolduran koroidea melanomu

### 2.1.3.1. Koroidea Melanomlarında Ayırıcı Tanı

**A. Koroidea Nevüsü:** Koroidea nevüsü oftalmolojik muayenede sık karşılaşılan rastlantısal bir bulgudur (Şekil 2.11). Koroidea nevüsü diğer bir adıyla pigmente lezyonlar veya küçük melanositik tümörler daha önceden rutinde benign tümörler olarak sınıflandırılmaktayken; yeni bilgiler ışığında bu lezyonların uvea melanomuna ve sonuçta metastatik hastalığa dönüşebildiği bilinmektedir. Malign dönüşüm riski 1/8845'tir (24). Günümüzde koroidea melanomlarının daha önceden altta yatan benign bir nevüsten köken aldığı ve bu tümörlerin diferansiye bir formdan daha az diferansiye bir forma dönüştüğüne inanılmaktadır. Melanom gelişimi ile ilgili bilinen oküler risk faktörleri; tümör boyutu, üzerindeki retinada turuncu pigment varlığı, subretinal sıvı varlığı, druzen yokluğu, tümör sınırının optik diske 3 mm'lik mesafe içinde olması ve ultrasonografik muayenede akustik gölgelenmenin tespiti (10). Uvea melanomu ile nevüs arasındaki farkın yalnızca boyut ölçütüne bağlı olması doğru sonuç vermeyebilir. Shields ve arkadaşları nevüsleri malign dönüşüm riskine göre düşük riskli nevüs ve yüksek riskli nevüs olmak üzere iki gruba ayırmışlardır (16). Bu ayırımı faydalı olabilecek kolay ve akılda kalabilecek bir kısaltma Shields ve arkadaşları tarafından şu şekilde yapılmıştır: *"to find small ocular melanoma using helpful hints"* (*"thickness, fluid, symptoms, orange pigment, margin, ultrasonographic hollowness, halo absence"*) (tümör boyutu, subretinal sıvı varlığı, bulgu olması, lezyon üzerindeki retinada turuncu pigment varlığı, tümör sınırının optik diske 3 mm'lik mesafe içinde olması, ultrasonografik muayenede

akustik gölgelenme varlığı, halo yokluğu). Bu çalışmaya göre malign dönüşüm riski 1 ve 2 risk faktörü bulunanlarda 3 kat, 3 veya 4 risk faktörü bulunanlarda 5 kat, 5 veya 6 risk faktörü bulunanlarda 9 kat ve tüm 7 risk faktörü de bulunanlarda ise 21 kat artmaktadır. Çalışmada 3'ün altında risk faktörü bulunanlar düşük riskli nevüs olarak sınıflandırılırken, 3 ve daha fazla risk faktörü bulunanlar ise yüksek riskli nevüs olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1).



**Şekil 2. 11.** Koroidea nevüsü

Nevüs dönüşümünü öngörmeye özellikli klinik ve moleküler faktörlerin bulunması hastaların erken konservatif tedavilerinde yaşam beklentisini geliştirecektir. Prevalans ile ilgili çoğu bilgi vaka serilerinden kaynaklanmaktadır ve çalışmalar arasında fazlaca değişkenlik göstermektedir. Bu büyük farklılığın çalışmaların yapıldığı popülasyonların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Asya ırkında %1.4-2.9 arasında prevalansa karşılık, beyaz ırkta prevalans %6.5 olarak belirtilmiştir (25). Yapılan bir çalışmada koroidea nevüsü, düşük sistolik kan basıncı ve yüksek C-reaktif protein seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (26). Ancak koroidea nevüsünün cinsiyet, lipid seviyeleri, koagülasyon faktörleri ve karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisi gösterilememiştir (26). Koroidea nevüsünün yaş, cinsiyet ve ırk/etnik köken dışında bir etken ile ilişkisini gösteren çok az çalışma vardır.

**Tablo 2.1.** Düşük riskli ve yüksek riskli koroidea nevüsü kriterleri

| <b>Risk Faktörleri</b>                             |
|--|
| Lezyon kalınlığı > 2 mm                            |
| Subretinal sıvı varlığı                            |
| Semptomatik olması                                 |
| Lezyon üzerindeki retinada turuncu pigment varlığı |
| Lezyon sınırının optik diske yakınlığı < 3 mm      |
| Lezyon etrafında halo bulunması                    |

Düşük riskli: risk faktörü < 3, yüksek riskli: risk faktörü ≥ 3.

- B. Koroidea metastazı
- C. Koroidal neovasküler membran
- D. Koroidea hemanjiomu

#### **2.1.4. Uvea Melanomu Oluşumunda Risk Faktörleri**

Uvea melanomu ile ilgili bilinen risk faktörleri açık ten rengi (beyaz cilt, mavi göz, sarı saç), solar maruziyet, oküler/okülodermal melanositoz, displastik nevüs sendromu, sigara kullanımı ve hormonal maruziyettir. Koyu ten renkli bireylerde ömelanin seviyesi yüksektir. Ömelaninin antioksidan etkisi ise feomelaninden daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda uvea melanomu hücrelerinde

ömelanin seviyesi düşük olarak bulunmuştur (8). Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %14'ünü içeren geniş toplum dayalı bir çalışma olan SEER çalışmasında (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results) yüksek enlemlerde uvea melanomu insidansının arttığı bildirilmiştir. Buna neden olarak solar maruziyetin fazla olduğu bölgelerde; D vitamininin aktif form olan vitamin D3'e dönüşerek, D vitamininin nükleer reseptörlerinin aktivasyonu ile büyüme inhibisyonu, farklılaşma stimülasyonu, apoptozis indüksiyonu, invazyon ve metastaz inhibisyonunu sağlaması aracılığı ile olduğu öngörülmüştür (27).

Uvea melanomu gelişimi ile hormonal mekanizmaların ilişkili olabileceğini gösteren farklı görüşleri içeren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir vaka-kontrol çalışmasında yüksek hormonal seviyede olan kadınlarda (hormon tedavisi alan

menopozal kadınlar, intakt overi olan kadınlar, gebelik hikayesi olan kadınlar, karaciğer sirozu olan kadınlar) uvea melanomu riski, bu durumlara maruziyeti olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (28). Başka bir çalışmada ise gebelik sayısı artışı ile uvea melanomu riskinin azaldığı, menopozal hormon tedavisinin veya çift taraflı ooferektominin ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir (29).

9 Avrupa ülkesinde yürütülen bir vaka-kontrol çalışmasında kadınlarda hormonal durum değişiklikleri, hormon replasman tedavisi veya oral kontraseptif alımı ile uvea melanomu riski arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Erkeklerde ise kondansatör/transformatör yağlarına mesleki maruziyetin riski arttırdığı gösterilmiştir (30).

### 2.1.5. Uvea Melanomlarının Sınıflaması

Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) posterior uvea melanomlarını maksimal kalınlık ve bazal çapı esas alarak küçük, orta ve büyük olarak sınıflandırmıştır (31) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** COMS çap ve kalınlıklara göre oküler melanom sınıflandırması

|                       | <b>Küçük</b> | <b>Orta</b> | <b>Büyük</b> |
|-----------------------|--------------|-------------|--------------|
| Apikal Yükseklik (mm) | 1.5-2.4      | 2.5-10.0    | >10.0        |
| Bazal Çap (mm)        | 5-16         | ≤16         | >16          |

### 2.1.6. Uvea Melanomlarında Tedavi

Tedavide ana amaçlar metastatik yayılım riskini ez aza indirmek ve mümkünse gözü kullanılabilir bir görme düzeyi ile koruyabilmektir. Uygun tedavi seçimi esas olarak tümör boyutu ve yerleşim yerine dayanmaktadır. Ancak yine tedavi seçiminde etkin olan oküler parametre diğer gözün durumu; bireysel faktörler ise, yaş, beklenen yaşam süresi, yaşam kalitesi, eşlik eden sistemik hastalıklar ve hastanın beklentileridir.

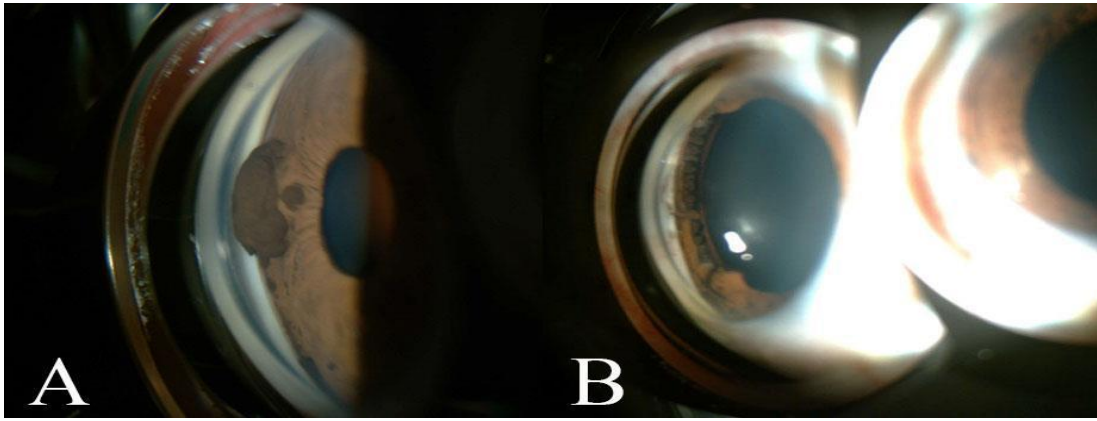
Yakın zamana kadar uvea melanomunda tedavi seçimi esas olarak tümör boyutuna dayandırılmakta iken; yakın zamanda yapılan çalışmalarda, tümör boyutundan bağımsız olarak melanomlarda komplet monozomi 3 bulunmasının kötü



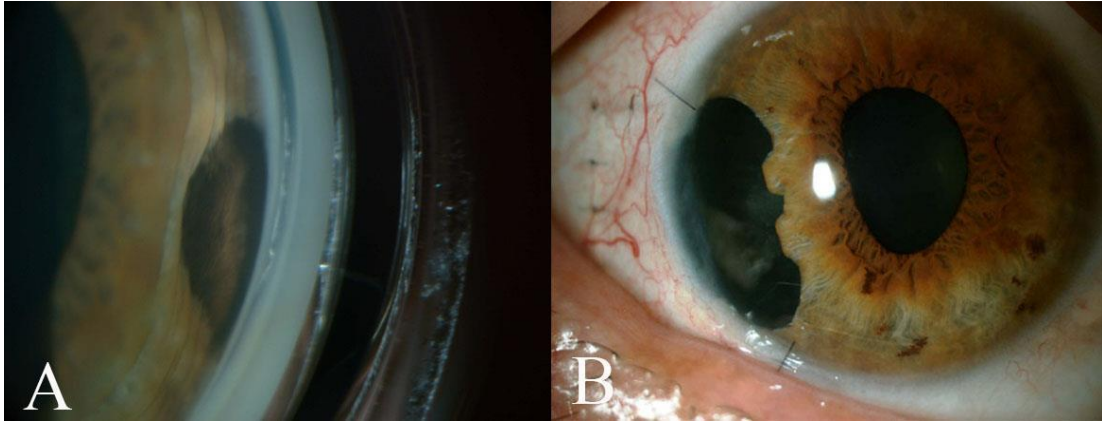
prognoz göstergesi olduğu gösterilerek, küçük tümörlerde bile erken tedavi gerekebileceği ortaya konulmuştur (32, 33).

İris ve siliyer cisim melanomlarında son yıllardaki tedavi yaklaşımı göz koruyucu yöntemlerden yanadır (34). Tedavi seçenekleri:

1. İzlem
2. Lokal rezeksiyon (Şekil 2.12, Şekil 2.13)
3. Radyoterapi
4. Enükleasyon



**Şekil 2. 12.** İris melanomu A. Cerrahi öncesi görünüm, B. İridektomi sonrası görünüm



**Şekil 2. 13.** Siliyer cisim melanomu A. Cerrahi öncesi görünüm, B. İridosiklektomi sonrası görünüm

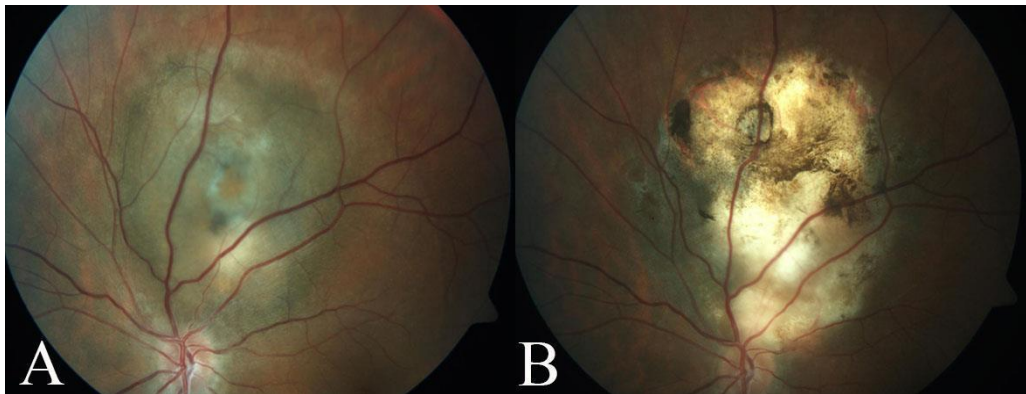
Koroidea melanomlarında tanı sonrası uygun tedavi seçimi büyük önem taşımaktadır. Ancak nevüslerden kolaylıkla ayırt edilemeyen küçük melanomlara

yaklaşım tartışma yaratmaktadır. Yakın zamana kadar kanıtlanmış büyüme göstermeyen, stabil küçük melanositik lezyonlar genellikle tedavisiz izlenmekte idi. Sitopatolojideki gelişmeler, metastaz yapan çok agresif ve hızla progresyon gösteren tümörlerde monozomi 3'ün gösterilmesi ve gen ekspresyon profillerine göre yapılan uvea melanomu sınıflandırmaları küçük melanositik tümörlere yaklaşımda önemli katkılarda bulunmuştur (35). Mikrometastazların koroidea melanomlarının tanısından birkaç yıl önce gelişebildiği ve metastazların tümör çapı 3 mm ve kalınlık yalnızca 1.5 mm iken bile halihazırda başlamış olabileceği bilinmektedir (36). Bu nedenle küçük melanomları tanımak ve bunları nevüslerden ayırt etmek çok önemlidir.

Ancak unutulmaması gereken nokta; koroideal melanositik lezyonların boyutlarındaki artış malignitenin bir belirteci olarak kabul edilmiş olsa da, özellikle genç hastalarda küçük koroidea nevüslerinin malign dönüşüm kanıtları olmaksızın büyüdüğünün dokümente edilmiş olduğudur (37).

Koroidea melanomları için başlıca güncel tedavi seçenekleri:

1. Enükleasyon
2. Plak brakiterapi
3. Yüklü partikül radyoterapi
4. Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®)
5. Lokal rezeksiyon
6. Fotodinamik tedavi
7. Transpupiller termoterapi (TTT) (Şekil 2.14)



**Şekil 2.14.** A-B. Transpupiller termoterapi öncesi ve sonrası koroidea melanomu olgusu

### 2.1.7. Uveal Melanomlarda Prognoz ve Prognostik Belirteçler

Hastalık patogeneğinde altta yatan moleküler mekanizmalar net aydınlatılabilmemiş değildir (2). Değişik hücre tiplerine göre uvea melanomları 3 tipe ayrılabilir (38):

- Epiteloid hücreli tip (>%90 epiteloid hücre)
- Mikst hücreli tip (>%10 epiteloid, <%90 iğsi hücre)
- İğsi hücreli tip (>%90 iğsi hücre)

Mitotik indeks, mikrovasküler dansite, Ki67 gibi histopatolojik özelliklere göre epiteloid ve mikst hücreli melanomlar yüksek riskli tümörler olarak değerlendirilir ve kötü prognozla ilişkilidir. İğsi hücreli melanomlar ise düşük riskli tümörlerdir ve daha iyi prognozla ilişkilidir (2, 38).

Metastatik yayılım hematogen olarak gerçekleşir ve yayılımda ilk organ karaciğerdir. Lenfatik yolla yayılım ise nadirdir (39). Tanı anında sistemik metastaz oranı %1-4 olarak bildirilmiştir (39). İkinci yıl, 5. yıl ve 10. yıl metastaz oranları COMS verilerine göre sırasıyla %10, %25 ve %34'tür (40). Yüzde 15 hastada tanı anında veya 10 yıllık takiplerde ikinci bir birincil malignite varlığı gösterilmiştir. Yine COMS verileri %10 hastada önceden var olan bağımsız bir birincil kanser göstermektedir (41).

Hasta yaşı, geniş tümör çapı, göz içi tümör yerleşim yeri, vasküler patern, ekstraskleral tümör uzanımı ve sitogenetik özellikler metastaz riskini belirlemede en sık dikkate alınan faktörlerdir (5-7). Mortalite ilişkili klinik risk faktörleri ise; tedavi anında büyük tümör boyutu, tümörde büyüme, geç bulgu vermesi nedeni ile ön tümör yerleşimi (siliyer cisim gibi), ileri yaş, glob koruyucu tedavi sonrası tümörün yeniden büyümesi veya tümör boyutunda ani küçülme ve jukstapapiller tümörler olarak bildirilmiştir (42). Ancak, tümör boyutu dışındaki prognostik faktörlerden hiçbiri tedavi planında belirgin rol sahibi değildir. Tanı anından itibaren herhangi bir zamanda %50 oranında hastanın metastaz geliştirdiği ve metastatik yayılımın etkin bir tedavisinin olmadığı bu hastalıkta, prognoz ile ilgili değerlendirmeler önem taşımaktadır (2). Halihazırda mikrometastazları elimine edecek herhangi bir adjuvan kemoterapi yoktur ve varolan metastatik hastalığın tedavisi karaciğer metastazının çok erken dönemde tespit edilip total cerrahi rezeksiyonun yapılabildiği çok küçük bir alt gruba sınırlıdır. Bu nedenle metastaz geliştirme riski yüksek olan hastaları

belirleyebilmek için, tanı anında sınıflayabilecek belirteçlerin tespiti için çalışmalar yürütülmektedir.

## 2.2. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom ilk defa 1988'de Reavan tarafından tanımlanmıştır (43).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (44).

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir.

Prevalans yaş ile artmaktadır. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibari ile Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve koroner arter hastalığı geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça sık bir oranda görülmektedir (44). Türkiye endokrinoloji metabolizma derneği, metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri (2005) (44):

Aşağıdakilerden en az biri:

- DM veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- HT (sistolik kan basıncı<130, diyastolik kan basıncı>85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserit (TG) düzeyi>150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
- Abdominal obezite (Vücut kitle indeksi (VKİ)> 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde> 94 cm, kadınlarda> 80 cm)

Metabolik sendromun gözde retinopati, santral retinal arter oklüzyonu, retinal ven oklüzyonu, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, katarakt ve primer açık açılı glokom riskini çeşitli mekanizmalarla arttırdığı gösterilmiştir (45).

Metabolik sendrom komponentlerinden obezite ve VKİ artışı, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi birbirlerinden bağımsız olarak kanser riskini arttırmaktadır.

### **2.2.1. Metabolik Sendrom ve Kanser Patofizyolojisi**

#### **2.2.1.1. Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler**

Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörleri (PPAR) nükleer hormon reseptör süperailisine bağlı ligand aktive transkripsiyon faktörleridir. Üç alt tipi vardır: PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  ( $\beta$ ), PPAR $\gamma$ . Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörleri metabolik hastalıklarla ilişkilidir. Yakın zamanlı çalışmalar PPAR modülatörlerinin kanserden koruyucu ajanlar olarak kullanılabilirliklerini önermektedir (46-48).

**PPAR $\delta$ :** Yağ asidi oksidasyonu ve keratinosit farklılaşmasında görevlidir. Agonistlerinin obezite, DM ve kardiyovasküler hastalıklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir (48).

**PPAR $\gamma$ :** Yağ dokuda üretilir. İnsülin duyarlılığını arttırıcı etkisinin yanı sıra adiposit farklılaşmasında önemli etkileri vardır. Tip 2 DM tedavisinde potansiyel bir hedeftir (48).

Çoğu çalışmada PPAR $\gamma$  aktivasyonunun antitümorejenik ve bir prodiferansiyasyon faktörü olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Aktivasyonu sitokin üretimini modüle eden transkripsiyon faktörleri ile ilişki kurarak; immünite, inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve tümörlerde rol oynamaktadır.

**PPAR $\delta$**  ise protümorejenik kabul edilmektedir ve aktivasyonu daha az diferansiye bir fenotipe neden olmaktadır (48).

#### **2.2.1.2. Sitokinler ve Prostaglandinler**

Siklooksijenaz (COX)-2 aşırı ekspresyonunun kolon, meme, prostat ve pankreas kanserleri ile ilişkisi gösterilmiştir (49). COX-2'nin karsinogenezdeki etkileri, prostaglandin üretimi artışına, prokarsinojenleri karsinojenlere dönüştürmesine, apoptozis inhibisyonuna, anjiogenez uyarımına, inflamasyon ve immün fonksiyon düzenlenmesine ve tümör hücre invazivitesini arttırmasına bağlanmıştır (49).

Obezite adipositlerin hipoksisi sonucu, adipositlere anjiogenezi uyarmak amaçlı birçok sitokin salınımına yol açmaktadır (50). Bu sitokinler hem insülin direncini tetiklemekte, hem de dolaşımda TG'leri arttırmaktadır. İnflamasyon gastrik, pankreatik, özefagial, karaciğer, mesane ve kolorektal kanserlerde gösterildiği üzere bir çok kanser türü ile ilişkilidir (50). Çünkü inflamasyonun büyüme, apoptozis ve tümör ve stroma hücrelerinin proliferasyonu üzerine etkileri vardır. Adipositlerden salınan dolaşımdaki sitokinler kanser progresyonuna inflamasyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile etkide bulunurlar.

### 2.2.1.3. İnsülin Direnci ve Adiponektin

İnsülin anabolik bir hormondur. Flood ve arkadaşları dolaşımda artmış insülin seviyelerinin, kolorektal adenom rekürrensi riskini arttırdığını göstermişlerdir (51). Artmış insülin ve glukoz seviyesi birlikteliğinin ise bu riski daha da arttırdığı gösterilmiştir. İnsülinin, büyüme hormonu (Growth hormon - GH) reseptörü üretimini arttırdığı ve bunun da karaciğerde IGF-1 üretimini arttırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda bu durum insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)-1 ve 2 sentezini azaltmakta ve bu durum da dolaşımdaki serbest insülin seviyesinin daha da artmasına neden olmaktadır.

Proliferatif ve antiapoptotik etkilere sahip olan IGF-1, VEGF düzeylerinde artışa neden olmaktadır (52). p21 ras/MAPK (hücre proliferasyonu) ve PI3K/AKT (hücre sağkalımı) yolu stimülasyonuna neden olarak kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (53). Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezinde azalma yaparak, seks hormon bağımlı kanserlerde artış yaptığı tartışılmıştır. Ancak prostat kanseri olgularında kastrasyon tedavisi sonrasında dahi hiperinsülineminin rekürrens riskini arttırdığının gözlenmesi bu durumun seks hormonlarından bağımsız bazı yollar üzerinden de etkisinin olduğu düşüncesini ortaya atmıştır (54).

Obezite bir çok kanser gelişimde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Adipozite:

- Yağ hücrelerinde hücre içi lipid birikimine,
- Endoplazmik retikulumda ve mitokondride strese,
- İnsülin direncine,
- Dolaşımdaki adipokinler, serbest yağ asitleri ve inflamatuvar mediatörlerde değişikliklere neden olur.

Bu sonuçların mekanizmalarından birinin obezite sonucu oluşan yeni adiposit kümelerinin hipoksisi nedeniyle adipoz dokuya anjiogenez amaçlı sitokin salınımı olduğu düşünülmektedir. Dolaşımda arttığı gösterilen tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 gibi sitokinlerin insülin direncine neden olduğu ve dolaşımda bulunan TG düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Tüm bunların sonucunda inflamasyon ve ROS oluşumu ve özellikle karsinogeneze vurgulanan proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-15, koloni stimulan faktör (CSF), TNF- $\alpha$  ve makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MMIF)'nün salınımı artar (55).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla artık adipoz doku endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku leptin, adiponektin, resistin, visfatin, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 gibi karbonhidrat metabolizmasını ve inflamasyonu etkileyen maddeleri direk olarak salgılar ve bunlara adipositokin adı verilir (56). Bu adipositokinlerden en iyi tanımlananlarından bir tanesi adiponektindir. Adiponektin 247 aminoasitten ve 4 farklı bölgeden oluşur (57).

Dolaşımdaki düzeyi 3-30 mg/l aralığındadır ve tüm plazma proteinlerinin yaklaşık % 0.01'ini oluşturmaktadır (58). Adiponektinin obezite ve tip 2 DM'ta dolaşımdaki düzeyleri azalmaktadır. Yaş, menopozal durum ve östrojen konsantrasyonundan bağımsızdır ve santral obezite ile ters ilişkilidir (59). Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve insülin direncine antagonist etkileri mevcuttur. Östrojen ve açlık insülini seviyesi ile ters ilişkilidir. Gen ekspresyonu insülin tarafından baskılanır. Dokularda insülin duyarlılığını artırır. Kendi reseptörü dışında onkogeneze önemli bir molekül olan T-kaderin reseptörüne de bağlanma özelliği vardır (11).

### **2.2.1.3.1. İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi**

Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem "homeostatic model assessment" (HOMA) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. [HOMA: açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık plazma glukozu (mg/dl)/ 405] (44).

### 2.2.1.3.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü ve Uvea Melanomu İlişkisi

Uvea melanomunun metastaz paterni cilt melanomundan farklılık gösterir. Cilt melanomu bölgesel lenf nodları, akciğer, kemik ve beyin gibi bir çok farklı organa metastaz gösterebilmesine karşın, uvea melanomunda %70-90 oranında metastaz bölgesi karaciğerdir. Bu çoğunlukla ilk ve tek metastaz bölgesidir (60).

Uvea melanomu metastazının karaciğere yönelik organ tropizmi göstermesi, metastazın Fidler'in "tohumlan ve topraklan" hipotezi ile desteklenen bir şekilde seçici bir süreç olduğunu düşündürmektedir (61). Bu konudaki en güçlü aday IGF-1'dir. Bu durum şu gözlemler ile desteklenmektedir: (i) metastatik uvea melanomunda karaciğer temel organdır (62, 63), IGF-1 temel olarak karaciğerde sentezlenmektedir (64, 65), (ii) birincil uvea melanomu hücrelerinde IGF-1 reseptör (IGF-1R) ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (66), (iv) karaciğer metastazı olan hastaların olmayanlara göre hayatta kalım süresi çok daha kısadır (67). Bu bilgiler IGF-1/IGF-1R etkileşiminin, karaciğerde uvea melanomu hücrelerinin seçici hızlı büyümesinde "parakrin" uyarım aracılığı ile kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir. Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasında metastatik karaciğer dokusunda IGF-1R paterni incelenmiş ve hücrelerin ekzojen ve endojen IGF-1'e cevaben proliferere olduğu görülmüştür (68). Benzer olarak anti-IGF-1R antikoru ise IGF-1 aracılı büyümeyi tamamiyle bloke etmiştir. Bu çalışma IGF-1 aracılı metastatik uvea melanomu büyümesinin altında otokrin ve parakrin mekanizmaların etkisinin olduğu hipotezini desteklemiştir.

### 2.2.1.3.3. Adiponektin ve Kanser İlişkisi

#### 2.2.1.3.3.1. Hormonlar ve Sitokinler Üzerinden Dolaylı Etki

Dolaşımdaki adiponektin seviyeleri açlık plazma insülini ile ters ilişkilidir (69) ve adiponektin periferel dokunun insülin duyarlılığını artırır (63). Artmış insülin üretiminin ve/veya insülin konsantrasyonunun ve azalmış IGFBP-3 düzeylerinin kolorektal kanser ve meme kanseri dahil bazı kanserlerle ilişkisini gösteren yayınlar vardır (70, 71). Düşük adiponektin seviyeleri insülin direncine neden olmaktadır. Oluşan kompanzatuvar kronik hiperinsülinemi; IGFBP-1 ve 2 seviyesini azaltıp, dolaşımdaki serbest IGF-1 düzeyini artırır. Artmış insülin ve IGF-



1 seviyeleri hücre proliferasyonuna, apoptozis inhibisyonuna ve VEGF artışına ve dolayısıyla karsinogenezin tetiklenmesine neden olur (72).

Adiponektin ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın makrofajlarda üretimini ve endotelde etkisinin inhibisyonuna neden olur (73). Genellikle proapoptotik olarak bilirse de, TNF-  $\alpha$  hem östrojen sentezini hem de anjiogenezi stimüle eder (74).

#### **2.2.1.3.3.2. Adiponektinin Direk Etkisi**

Selektif olarak bazı mitojenik büyüme faktörlerine (Growth faktör – GF) bağlanır. Bunlar platelet derive büyüme faktörü (PDGF)-BB, fibroblast büyüme faktörü (FGF), heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB EGF)'dür (75). Reseptör öncesi seviyede bu sitokinlerin selektif sekestrasyonu ile antiproliferatif etki sağlanmış olur. Ayrıca adiponektinin meme kanserinde VEGF'i arttırdığı bilinen bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF)-  $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (12). Adiponektinin bir çok kanser ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunlar meme kanseri, endometrium kanseri, kolorektal kanserler, karaciğer kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri, özefagus kanseri, gastrik kanser, renal hücreli kanser, küçük hücre dışı akciğer kanseri, hematolojik kanserler ve tiroid kanseridir (12, 13).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Şubat 2014 ve Aralık 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Birimi'nde değerlendirilen 86 uvea melanomu hastası, 38 koroidea nevüsü hastası ve kontrol grubu olarak 86 birey dahil edildi. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurumu'ndan etik kurul onayı (12.02.2014 tarihli GO 14/83 – 24) alındı.

Olguların demografik bilgileri, tıbbi öyküsü alındı ve ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubu olgularından tanı anında alınan kan örneklerinden serum adiponektin seviyesine bakılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

#### 3.1. Araştırmaya Dahil Olan Hasta, Gönüllü Sayısı, Bunların Niteliği ve Grupların Oluşturulması

Hasta grubuna Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve muayenede uvea melanomu tanısı alan, henüz tedavi almamış hastalar dahil edildi. Başka herhangi bir bölgede daha önce veya mevcut uvea melanomu dışı birincil neoplastik hastalığı olanlar ve herhangi bir kronik hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Uvea melanomu tanısı alan her hasta sistemik tarama açısından rutin uygulama dahilinde medikal onkoloji bölümüne konsülte edildi.

Koroidea nevüsü grubu olarak yine Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve oftalmolojik muayene ile yeni tanı veya takipte koroidea nevüsü tanısı alan ve bu tanı dışında oftalmolojik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan gönüllü olgular alındı. Başka herhangi bir bölgede neoplastik hastalığı olanlar ve herhangi bir major kronik hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Kontrol grubu ise genel kontrol muayene nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve yapılan tam oftalmolojik muayenede uvea melanomu ve koroidea nevüsü dahil olmak üzere herhangi bir oftalmolojik patolojiye rastlanmayan sağlıklı gönüllülerden alındı. Başka herhangi

bir bölgede neoplastik hastalığı olanlar ve herhangi bir kronik hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Bu grubun hasta grubuna göre; yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer dağılımda olmasına dikkat edildi.

### **3.2. Araştırmaya Dahil Olma ve Araştırmaya Alınma Kriterleri**

Tüm hasta ve kontrol grupları için VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$  'nin üzerinde, daha önce çeşitli nedenlerle bakılmış olan total kolesterol seviyesi  $200 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde, TG seviyesi  $150 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde, DM, karaciğer disfonksiyonu, kronik kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.3. Verilerin Toplanması**

Hastaların sosyodemografik özellikleri, anamnez bilgilerinden; HT, DM gibi ek hastalık, ek malignite durumları ve kullandıkları ilaçlar, sigara kullanımı, alkol tüketimi, kadın hastalarda menstrüel durum, hormon replasman tedavisi kullanımı, fiziksel aktivite durumları, geçirilmiş cerrahileri ve aile hikayeleri değerlendirildi. Fizik muayene bilgilerinden kan basınçları, bel çevresi ile bel kalça oranları, boy ve vücut ağırlıkları bölümümüzde mevcut olan cihazlar ile kayıt altına alındı. Kilogram biriminden alınan vücut ağırlığının, metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile her hastanın VKİ'si hesaplandı. Hastaların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri ve yapılan görüntüleme yöntemleri ve bulguları kaydedildi.

### **3.4. Oftalmolojik Muayene**

Tüm olgu ve kontrollerin oftalmolojik muayenesi yarıklı lamba incelemesi ve pupil dilatasyonu sonrasında deneyimli uzmanlar tarafından 90-dioptri lens veya kontakt lens ile fundusun stereoskopik incelenmesini içerdi. Tam bir oftalmolojik muayeneden sonra hastaların fundus fotoğrafları çekildi ve Echoscan US 4000 USG (US-4000, Echostar, Nidek, Japonya) ile tümör boyutu (apikal yükseklik ve bazal çap) ve diğer ultrasonografik özellikler kayıt altına alınarak, tümör COMS sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

### 3.5. Serum Adiponektin Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi

Serum adiponektin seviyeleri Pediatrik Endokrinoloji Laboratuvarı'nda insan adiponektin ELISA kiti (BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Çek Cumhuriyeti) ile ölçüldü.

Olgu ve kontrollerden 12 saatlik açlık sonrası saat 8:00'de 4 ml periferik venöz kan kırmızı kapaklı 9 ml plastik tüplere alındı. Kan örnekleri 1 saat içerisinde 3000 rpm'de 3 dakika süre ile santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Analiz süresine kadar -70 C°'de muhafaza edildi. Personel, örneklerin olgu veya kontrol durumuna yönelik "kör" idi.

#### 3.5.1. Deneyin Yapılışı

- Deney öncesinde gerekli çözeltiler ve numuneler oda ısısına getirilip, çözeltiler hazırlandı.
- Numuneler dilüsyon tamponu ile 1/300 oranında sulandırıldı.
- 100 mikrolitre standartlar, sulandırılan kontrol ve numuneler plate pipetlendi.
- Plate 1 saat 300 rpm'de çalkalayıcıda çalkalanarak inkübe edildi.
- 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile otomatik yıkayıcıda 3 defa yıkandı.
- 100 mikrolitre konjüгат solüsyonu eklendi.
- Plate 1 saat 300 rpm'de çalkalayıcıda çalkalanılarak inkübe edildi.
- 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile otomatik yıkayıcıda 3 defa yıkandı.
- 100 mikrolitre substrat solüsyonu eklendi.
- Işıktan korunarak oda ısısında 20 dakika inkübe edildi.
- 100 mikrolitre stop solüsyonu eklendi.
- 450 nanometre dalga boyunda plate okuyucusunda absorbansları okundu.
- Standart derişimine karşı absorbansları 4 parametrelili grafik kağıdı kullanarak grafik çizdirildi.
- Kontrol ve numunelerin absorbansları kullanılarak derişimleri bulundu.
- Derişimleri 300 ile çarpılarak numunelerin adiponektin değerleri hesaplandı.

- Deneyin doğruluğunu ispat etmek amacıyla 2 adet kalite kontrol çalışıldı. Yüksek kalite kontrol 22.2 µg/dl olarak hesaplandı. Yüksek kalite kontrolün referans aralığı 16.8-26.3 µg/dl, ortalama değeri 21.1 µg/dl idi. Düşük kalite kontrol 7.5 µg/dl olarak hesaplandı. Düşük kalite kontrolün referans aralığı 5.6-8.4 µg/dl, ortalama değeri 7.02 µg/dl idi.

### 3.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizlerde Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik paket program kullanıldı.

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde; sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (en büyük ve en küçük değer) ile sunuldu. Değişkenler normal dağılıma uygunluk testleri ve histogram eğrileri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve ki-kare (gerekli koşulları sağlamadığında Fisher'in kesin testi uygulandı) testleri uygulandı. Gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunan durumlarda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun değişkenlerin karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunan durumlarda post-hoc karşılaştırmalar tamhane testi ile yapıldı. Değişkenlerin kestirim ("cut off") değeri "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 86 uvea melanomu, 38 koroidea nevüsü ve 86 kontrol olgusu dahil edildi. Gruplar arası yaş, cinsiyet, VKİ dağılımları ile serum total kolesterol, TG, HDL, LDL, açlık insülini, açlık plazma glukozu (APG) ve HOMA seviyelerinin dağılımları karşılaştırıldı.

Olguların ortalama yaşları uvea melanomu grubunda  $53.5 \pm 15.3$  yıl, koroidea nevüsü grubunda  $54.9 \pm 12.3$  yıl ve kontrol grubunda ise  $53.2 \pm 15.8$  yıl olarak bulundu. Grupların yaş dağılımları karşılaştırıldığında dağılımlar benzerdi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.511$ ) (Tablo 4.1).

Uvea melanomu grubunda olguların 53'ü erkek, 33'ü kadın; koroidea nevüsü grubunda olguların 24'ü erkek, 14'ü kadın; kontrol grubunda ise olguların 54'ü erkek, 32'si kadındı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0.460$ ) (Tablo 4.1).

Olguların ortalama VKİ'leri uvea melanomu grubunda  $26.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ , koroidea nevüsü grubunda  $27.0 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$  ve kontrol grubunda ise  $26.4 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$  olarak bulundu. Grupların VKİ dağılımları karşılaştırıldığında dağılımlar benzerdi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.511$ ) (Tablo 4.1).

Olguların ortalama serum total kolesterol seviyeleri uvea melanomu grubunda  $178.1 \pm 17.5 \text{ mg/dl}$ , koroidea nevüsü grubunda  $182.0 \pm 16.9 \text{ mg/dl}$  ve kontrol grubunda ise  $177.4 \pm 20.7 \text{ mg/dl}$  olarak bulundu. Grupların serum total kolesterol seviyelerinin dağılımları karşılaştırıldığında dağılımlar benzerdi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.342$ ) (Tablo 4.1).

Olguların ortalama serum TG seviyeleri uvea melanomu grubunda  $108.6 \pm 33.9 \text{ mg/dl}$ , koroidea nevüsü grubunda  $114.1 \pm 28.5 \text{ mg/dl}$  ve kontrol grubunda ise  $105.4 \pm 32.7 \text{ mg/dl}$  olarak bulundu. Grupların serum TG seviyelerinin dağılımları karşılaştırıldığında, dağılımlar benzerdi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.537$ ) (Tablo 4.1).

Olguların ortalama serum HDL seviyeleri uvea melanomu grubunda  $43.5 \pm 10.6 \text{ mg/dl}$ , koroidea nevüsü grubunda  $45.8 \pm 7.8 \text{ mg/dl}$  ve kontrol grubunda ise  $44.8 \pm 9.9 \text{ mg/dl}$  olarak bulundu. Grupların serum HDL seviyelerinin dağılımları

karşılaştırıldığında, dağılımlar benzerdi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.220$ ) (Tablo 4.1).

Olguların ortalama serum LDL seviyeleri uvea melanomu grubunda  $112.9 \pm 17.3$  mg/dl, koroidea nevüsü grubunda  $113.3 \pm 18.7$  mg/dl ve kontrol grubunda ise  $111.5 \pm 22.6$  mg/dl olarak bulundu. Grupların serum LDL seviyelerinin dağılımları karşılaştırıldığında, dağılımlar benzerdi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.200$ ) (Tablo 4.1).

Olguların ortalama serum açlık insülin seviyeleri uvea melanomu grubunda  $11.4 \pm 1.8$   $\mu$ U/ml, koroidea nevüsü grubunda  $10.5 \pm 1.2$   $\mu$ U/ml ve kontrol grubunda ise  $7.2 \pm 1.1$   $\mu$ U/ml olarak bulundu. Gruplar arası dağılımlar karşılaştırıldığında, uvea melanomu grubunda serum açlık insülin seviyesinin, koroidea nevüsü ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.1, Tablo 4.2). Oneway ANOVA testi ile gruplar arası anlamlı fark bulunan açlık insülin düzeyinde farkın kaynağını belirlemek için post-hoc tamhane yapıldı. Post-hoc tamhane ile yapılan düzeltme sonucunda açlık insülin düzeylerinde olan farkın uvea melanomu grubundan kaynaklandığı görüldü.

Olguların ortalama serum APG seviyeleri uvea melanomu grubunda  $88.8 \pm 7.5$  mg/dl, koroidea nevüsü grubunda  $86.9 \pm 7.4$  mg/dl ve kontrol grubunda ise  $86.5 \pm 7.8$  mg/dl olarak bulundu. Gruplar arası dağılımlar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda serum APG seviyesinin, uvea melanomu ve koroidea nevüsü gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ( $p=0.005$ ) (Tablo 4.1, Tablo 4.2). Kruskal Wallis testi ile gruplar arası anlamlı fark bulunan APG değerleri için farkın nereden kaynaklandığını bulmak amacıyla post-hoc bonferroni yapıldı. Yapılan post-hoc bonferroni düzeltmesi ile farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü.

Olguların ortalama HOMA oranları uvea melanomu grubunda  $2.5 \pm 0.4$ , koroidea nevüsü grubunda  $2.3 \pm 0.3$  ve kontrol grubunda ise  $1.5 \pm 0.3$  olarak bulundu. Gruplar arası dağılımlar karşılaştırıldığında, uvea melanomu grubunda HOMA oranının, koroidea nevüsü ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.1, Tablo 4.2). Kruskal Wallis testi ile gruplar arası anlamlı fark bulunan HOMA değerleri için farkın nereden

kaynaklandığını bulmak amacıyla post-hoc bonferroni yapıldı. Yapılan post-hoc bonferroni düzeltmesi ile farkın uvea melanomu grubundan kaynaklandığı görüldü.

**Tablo 4.1.** Sosyodemografik özellikler ile bazı ölçüm ve laboratuvar değerleri

|                          | Uvea<br>Melanomu | Koroidea<br>Nevüsü | Kontrol      | p        |
|--------------------------|------------------|--------------------|--------------|----------|
| Olgu sayısı              | 86               | 38                 | 86           |          |
| Yaş (yıl)                | 53.5 ± 15.3      | 54.9 ± 12.3        | 53.2 ± 15.8  | 0.511    |
| Cinsiyet                 |                  |                    |              | 0.460    |
| K(%)                     | 33(%38.4)        | 14(%36,8)          | 32(%37.2)    |          |
| E(%)                     | 53(%61.6)        | 24(%63,2)          | 54(%62.8)    |          |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 26.4 ± 3.3       | 27.0 ± 2.1         | 26.4 ± 3.2   | 0.373    |
| Total kolesterol (mg/dl) | 178.1 ± 17.5     | 182.0 ± 16.9       | 177.4 ± 20.7 | 0.342    |
| TG (mg/dl)               | 108.6 ± 33.9     | 114.1 ± 28.5       | 105.4 ± 32.7 | 0.537    |
| HDL (mg/dl)              | 43.5 ± 10.6      | 45.8 ± 7.8         | 44.8 ± 9.9   | 0.220    |
| LDL (mg/dl)              | 112.9 ± 17.3     | 113.3 ± 18.7       | 111.5 ± 22.6 | 0.200    |
| İnsülin (µU/ml)          | 11.4 ± 1.8       | 10.5 ± 1.2         | 7.2 ± 1.1    | <0.001*  |
| APG (mg/dl)              | 88.8 ± 7.5       | 86.9 ± 7.4         | 86.5 ± 7.8   | 0.005**  |
| HOMA                     | 2.5 ± 0.4        | 2.3 ± 0.3          | 1.5 ± 0.3    | <0.001** |

VKİ: Vücut kitle indeksi, TG: Trigliserit, APG: Açlık plazma glukozu, HOMA: Homeostatic model assessment. Sürekli değişkenler ortalama değer ± standart sapma şeklinde verilmiştir, p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. \*Oneway ANOVA, \*\*Kruskal Wallis analizleri uygulanmıştır.

**Tablo 4.2.** Anlamlı farklılık tespit edilen parametrelerde istatistiksel analiz

| Parametreler    | p (ort)  | p1                  | p2                  | p3                 |
|-----------------|----------|---------------------|---------------------|--------------------|
| İnsülin (µU/ml) | *<0.001  | <sup>a</sup> <0.001 | <sup>a</sup> <0.001 | <sup>a</sup> 0.280 |
| APG (mg/dl)     | ** 0.005 | <sup>a</sup> 0.600  | <sup>a</sup> 0.002  | <sup>a</sup> 0.017 |
| HOMA            | **<0.001 | <sup>a</sup> <0.001 | <sup>a</sup> <0.001 | <sup>a</sup> 0.028 |

APG: Açlık plazma glukozu, HOMA: Homeostatic model assessment. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiş, \*Oneway ANOVA, \*\* Kruskal Wallis analizleri uygulanmıştır. <sup>a</sup>Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

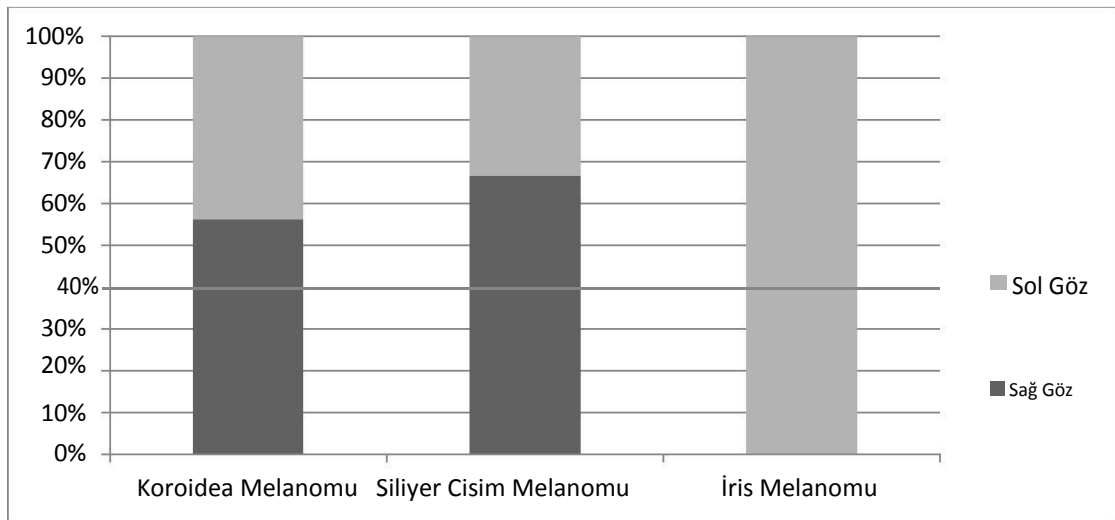


#### 4.1. Uvea Melanomu Grubu

86 uvea melanomu olgusunun 73'ü (%84.9) koroidea melanomu, 12'si (%13.9) siliyer cisim melanomu, 1'i (%1.2) ise iris melanomu idi. Uvea melanomu olgularının %57'sinde tümör sağ gözde, %43'ünde sol gözde idi. Koroidea melanomu olgularında tümör 41 olguda (%56.2) sağ göz, 32 olguda (%43.8) sol gözde iken; siliyer cisim melanomu olgularında 8 olguda (%66.7) sağ göz, 4 olguda (%33.3) sol gözde idi. İris melanomlu olguda lezyon sol gözde idi (Tablo 4.3) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.3.** Uvea melanomlarında yerleşim yerlerine göre sıklıklar ve taraf durumu

|                               | Sayı (%)   | Taraf       |             |
|-------------------------------|------------|-------------|-------------|
|                               |            | Sağ Göz (%) | Sol Göz (%) |
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 73 (%84.9) | 41 (%56.2)  | 32 (%43.8)  |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 12 (%13.9) | 8 (%66.7)   | 4 (%33.3)   |
| <b>İris Melanomu</b>          | 1 (%1.2)   | 0 (%0.0)    | 1 (%100)    |
| <b>Toplam</b>                 | 86 (%100)  | 49 (%57.0)  | 37 (%43.0)  |



**Şekil 4.1.** Uvea melanomlarında yerleşim yerlerine göre sıklıklar

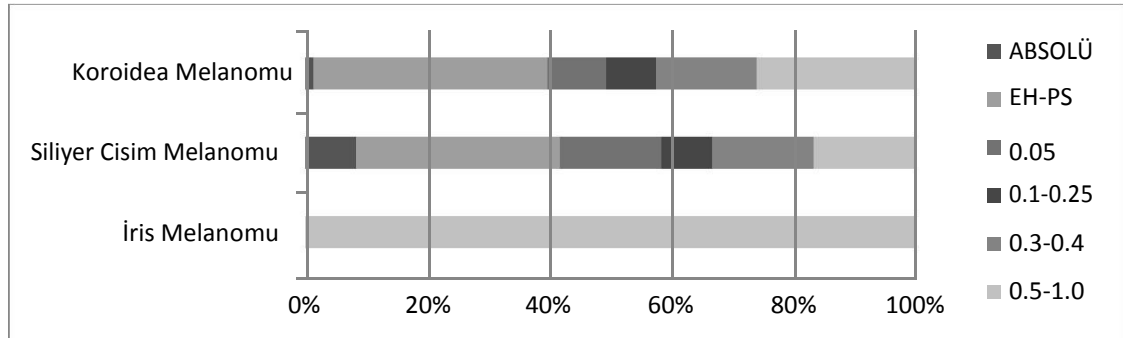
Uvea melanomu olgularında tanı anında görme keskinliği, 2 olguda (%2.3) absöü, 32 olguda (%37.2) el hareketi ve parmak sayma düzeyinde, 9 olguda (%10.5)

0.05 düzeyinde, 7 olguda (%8.1) 0.1-0.25 düzeyleri arasında, 14 olguda (%16.3) 0.3-0.4 düzeyleri arasında, 22 olguda (%25.6) 0.5-1.0 düzeyleri arasında idi (Tablo 4.4) (Şekil 4.2).

**Tablo 4.4.** Uvea melanomunda yerleşim yerlerine göre görme keskinlikleri sıklıkları

|                               | Görme Keskinliği Düzeyi |            |           |          |            |            |
|-------------------------------|-------------------------|------------|-----------|----------|------------|------------|
|                               | Absolü                  | EH-PS      | 0.05      | 0.1-0.25 | 0.3-0.4    | 0.5-1.0    |
| <b>Uvea Melanomu</b>          | 2 (%2.3)                | 32 (%37.2) | 9 (%10.5) | 7 (%8.1) | 14 (16.3)  | 22 (%25.6) |
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 1 (%1.4)                | 28 (%38.4) | 7 (%9.6)  | 6 (%8.2) | 12 (%16.4) | 19 (%26.0) |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 1 (%8.3)                | 4 (%33.3)  | 2 (%16.7) | 1 (%8.3) | 2 (%16.7)  | 2 (%16.7)  |
| <b>İris Melanomu</b>          | -                       | -          | -         | -        | -          | 1 (%100)   |

EH-PS: El hareketi – Parmak sayma.



**Şekil 4.2.** Uvea melanomunda yerleşim yerlerine göre görme keskinlikleri sıklıkları

EH-PS: El hareketi – Parmak sayıyor.

Uvea melanomu olgularında tanı anında göz içi basıncı, 12 olguda (%14.0)  $\leq 11$  mmHg düzeyinde, 70 olguda (%81.4) 12-20 mmHg düzeyinde, 2'şer olguda (%2.3) 21-30 mmHg ve  $>30$  mmHg düzeyinde idi (Tablo 4.5).

Uvea melanomu olgularınının 10'unda (%11.6) COMS 1, 33'ünde (%38.4) COMS 2, 43'ünde (%50.0) COMS 3 boyutlarında tümör mevcut idi (Tablo 4.6). COMS 1, COMS 2 ve COMS 3 olgu oranları koroidea melanomu olgularında

sırasıyla %9.6, %43.8 ve %46.6; siliyer cisim melanomu olgularında sırasıyla %16.7, %8.3 ve %75.0 idi. İris melanomu olgusu COMS 1 idi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.5.** Uvea melanomunda yerleşim yerlerine göre göz içi basınç aralığı sıklıkları

|                               | <b>Göz İçi Basınç Aralıkları</b> |                   |                   |                    |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                               | <b>≤11 mmHg</b>                  | <b>12-20 mmHg</b> | <b>21-30 mmHg</b> | <b>&gt;30 mmHg</b> |
| <b>Uvea Melanomu</b>          | 12 (%14.0)                       | 70 (%81.4)        | 2 (%2.3)          | 2 (%2.3)           |
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 10 (%13.7)                       | 60 (%82.2)        | 2 (%2.7)          | 1 (%1.4)           |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 2 (%16.7)                        | 9 (%75.0)         | -                 | 1 (%8.3)           |
| <b>İris Melanomu</b>          | -                                | 1 (%100)          | -                 | -                  |

Altmış olguya (%69.8) ilk tedavi seçeneği olarak fraksiyone stereotaktik radyoterapi, 18 olguya (%20.8) enükleasyon, 5 olguya (%5.8) TTT ve 1'er olguya (%1.2) kriyoterapi, iridektomi ve iridosiklokoroidektomi uygulandı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.6.** Uvea melanomu alt tiplerinin COMS sınıflandırmasına göre sıklıkları

|                               | <b>COMS Sınıflandırması</b> |                   |                   | <b>Toplam</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------------|
|                               | <b>COMS 1 (%)</b>           | <b>COMS 2 (%)</b> | <b>COMS 3 (%)</b> |               |
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 7 (%9,6)                    | 32 (%43,8)        | 34 (%46,6)        | 73 (%100)     |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 2 (%16,7)                   | 1 (%8,3)          | 9 (%75,0)         | 12 (%100)     |
| <b>İris Melanomu</b>          | 1 (%100)                    | 0 (%100)          | 0 (%100)          | 1 (%100)      |
| <b>Toplam</b>                 | 10 (%11,6)                  | 33 (%38,4)        | 43 (%50,0)        | 86 (%100)     |

**Tablo 4.7.** Uvea melanomunda kullanılan tedavi seçenekleri sıklıkları

| Tedavi                                     | Sayı (%)   |                            | Sayı (%)   |
|--|------------|----------------------------|------------|
| <b>Fraksiyone stereotaktik radyoterapi</b> | 60 (%69,8) | <b>Göz Koruyucu Tedavi</b> | 68 (%79,2) |
| <b>TTT</b>                                 | 5 (%5,8)   |                            |            |
| <b>Kriyoterapi</b>                         | 1 (%1,2)   |                            |            |
| <b>İridektomi</b>                          | 1 (%1,2)   |                            |            |
| <b>İridosiklokoroidektomi</b>              | 1 (%1,2)   |                            |            |
| <b>Enükleasyon</b>                         | 18 (%20,8) |                            | 18 (%20,8) |
| <b>Toplam</b>                              | 86 (%100)  |                            | 86 (%100)  |

TTT: Transpupiller termoterapi

Ortalama 10.9 aylık takip süresinde 6 olguda metastaz izlendi. Üç olguda izole karaciğer metastazı, 1 olguda karaciğer ve akciğer metastazı, 1 olguda kemik metastazı, 1 olguda çoklu organ metastazı izlendi.

Enükleasyon uygulanan 18 uvea melanomu olgusunun 16 tanesinin patolojisi değerlendirmeye alındı. Patolojide hücre tipi ve vasküler patern özellikleri değerlendirildi. Hücre tipi 5 olguda (%31.3) iğsi, 7 olguda (%43.7) mikst, 4 olguda (%25.0) epiteloid idi. Vasküler patern; 1 olguda (%6.3) ark, 2 olguda (%12.5) lineer, 10 olguda (%62.5) ağ, 3 olguda (%18.7) loop şeklinde mevcuttu.

#### 4.2. Koroidea Nevüsü Grubu

Otuzsekiz koroidea nevüsü olgusu değerlendirildi. Koroidea nevüsü olgularının 19'unda (%50) nevüs sağ gözde, 17'sinde (%43) sol gözde, 2 olguda (%5.3) bilateral idi. Olguların tanı anında görme keskinliği, 2 olguda (%5.3) 0.05 düzeyinde, 1 olguda (%2.6) 0.1-0.25 düzeyleri arasında, 5 olguda (%13.2) 0.3-0.4 düzeyleri arasında, 30 olguda (%78.9) 0.5-1.0 düzeyleri arasında idi. Bütün olgularda tanı anında göz içi basıncı 12-20 mmHg düzeyleri arasındaydı.

Koroidea nevüsü olguları risk gruplarına göre ayrıldığında 25 olgu (%65.8) düşük riskli nevüs, 13 olgu (%34.2) ise yüksek riskli nevüs grubunda idi.

### 4.3. Serum Adiponektin Düzeyi

Grupların serum adiponektin düzeyleri karşılaştırıldı. Ortalama serum adiponektin düzeyi uvea melanomu grubunda  $8.6 \pm 3.9$   $\mu\text{g/dl}$ , koroidea nevüsü grubunda  $9.3 \pm 4.4$   $\mu\text{g/dl}$  ve kontrol grubunda  $13.7 \pm 3.4$   $\mu\text{g/dl}$  idi. 3 grup arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.8). Kruskal Wallis testi ile gruplar arasında anlamlı fark bulunan serum adiponektin seviyeleri için gruplar arasındaki farkın kaynağının bulunması amacı ile Mann-Whitney U testi uygulandı. Uvea melanomu grubu ile koroidea nevüsü grubu arasındaki fark anlamlı değildi ( $p = 0.390$ ). Uvea melanomu grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Koroidea nevüsü grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 4.8.** Uvea melanomu, koroidea nevüsü ve kontrol grubunun serum adiponektin seviyesi açısından karşılaştırılması

|                        | <b>Olgu Sayısı (%)</b> | <b>Serum Adiponektin (<math>\mu\text{g/dl}</math>)</b> | <b>P</b> |
|------------------------|------------------------|--|----------|
| <b>Uvea Melanomu</b>   | 86 (%41.0)             | $8.6 \pm 3.9$  | <0.001   |
| <b>Koroidea Nevüsü</b> | 38 (%18.0)             | $9.3 \pm 4.4$  |          |
| <b>Kontrol</b>         | 86 (%41.0)             | $13.7 \pm 3.4$   |          |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

**Tablo 4.9.** Uvea melanomu, koroidea nevüsü ve kontrol grubunun serum adiponektin seviyesi açısından karşılaştırılması

|                               |                |                                  |
|-------------------------------|----------------|----------------------------------|
| Uvea Melanomu-Koroidea Nevüsü | Mann-Whitney U | $p = 0,390$                      |
| Uvea Melanomu-Kontrol         | Mann-Whitney U | <b><math>p &lt; 0,001</math></b> |
| Koroidea Nevüsü-Kontrol       | Mann-Whitney U | <b><math>p &lt; 0,001</math></b> |

Uvea melanomu olgularının COMS sınıflandırması ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Ortalama serum adiponektin düzeyi COMS 1 olan olgularda  $9.3 \pm 2.8$   $\mu\text{g/dl}$ , COMS 2 olan olgularda  $7.7 \pm 3.4$   $\mu\text{g/dl}$  ve COMS 3 olan olgularda  $9.1 \pm 4.5$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.170$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Uvea melanomu olgularında COMS sınıflandırmasına göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

|               | <b>Olgu Sayısı (%)</b> | <b>Serum Adiponektin (<math>\mu\text{g/dl}</math>)</b> | <b>p</b> |
|---------------|------------------------|--|----------|
| <b>COMS 1</b> | 10 (%11.6)             | $9.3 \pm 2.8$  | 0.170    |
| <b>COMS 2</b> | 33 (%38.4)             | $7.7 \pm 3.4$  |          |
| <b>COMS 3</b> | 43 (%50.0)             | $9.1 \pm 4.5$  |          |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

Koroidea melanomu olgularının COMS sınıflandırması ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Ortalama serum adiponektin düzeyi COMS 1 olan olgularda  $9.1 \pm 2.7$   $\mu\text{g/dl}$ , COMS 2 olan olgularda  $7.8 \pm 3.4$   $\mu\text{g/dl}$  ve COMS 3 olan olgularda  $9.5 \pm 4.1$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.117$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4. 11.** Koroidea melanomu olgularında COMS sınıflandırmasına göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

|               | <b>Olgu Sayısı (%)</b> | <b>Serum Adiponektin (<math>\mu\text{g/dl}</math>)</b> | <b>p</b> |
|---------------|------------------------|--|----------|
| <b>COMS 1</b> | 7 (%9.6)               | $9.1 \pm 2.8$  | 0.117    |
| <b>COMS 2</b> | 32 (%43.8)             | $7.8 \pm 3.4$  |          |
| <b>COMS 3</b> | 34 (%46.6)             | $9.5 \pm 4.1$  |          |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

Uvea melanomu olgularında tümörün yerleşim yeri ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Ortalama serum adiponektin düzeyi koroidea melanomu olgularında  $8.7 \pm 3.7$   $\mu\text{g/dl}$ , siliyer cisim melanomu olgularında  $7.8 \pm 5.2$   $\mu\text{g/dl}$  ve iris melanomlu olguda  $9.8$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.214$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Uvea melanomu yerleşim yerine göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

|                               | <b>Olgu Sayısı (%)</b> | <b>Serum Adiponektin (<math>\mu\text{g/dl}</math>)</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------|------------------------|--|----------|
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 73 (%84.9)             | $8.7 \pm 3.7$  | 0.214    |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 12 (%13.9)             | $7.8 \pm 5.2$  |          |
| <b>İris Melanomu</b>          | 1 (%1.2)               | 9.8  |          |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

Boyutları COMS 3 olan koroidea melanomu ve siliyer cisim melanomu olgularında serum adiponektin düzeylerinin dağılımları karşılaştırıldı. Ortalama serum adiponektin düzeyi; boyutları COMS 3 olan 34 koroidea melanomu olgusunda  $9.5 \pm 4.1$   $\mu\text{g/dl}$  iken, boyutları COMS 3 olan 9 siliyer cisim melanomu olgusunda  $7.6 \pm 5.7$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Siliyer cisim melanomu olgularında serum adiponektin düzeyi istatistiksel olarak daha düşük idi ( $p=0.032$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** COMS 3 koroidea melanomu ile COMS 3 siliyer cisim melanomunun serum adiponektin seviyeleri açısından karşılaştırılması

|                               | <b>Olgu Sayısı (%)</b> | <b>Serum Adiponektin (<math>\mu\text{g/dl}</math>)</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------|------------------------|--|----------|
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 34 (%79.1)             | $9.5 \pm 4.1$  | 0.032    |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 9 (%20.9)              | $7.6 \pm 5.7$  |          |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Mann Whitney U analizi kullanılmıştır.

Tedavi seçeneği olarak enükleasyon uygulanan uvea melanomu olgularında tümörün hücre tipi ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Ortalama serum adiponektin düzeyi hücre tipi işsi tip olan olgularda  $11.1 \pm 6.5$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , mikst tip olan olgularda  $6.1 \pm 1.9$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  ve epiteloid tip olan olgularda  $6.4 \pm 1.7$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.248$ ) (Tablo 4.14).

Histopatolojik olarak yüksek risk kabul edilen epiteloid ve mikst hücre tipine sahip olgularda ortalama serum adiponektin düzeyi  $6.2 \pm 1.8$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Düşük risk grubunda olan işsi hücre tipine sahip olgularla yüksek risk grubundaki olguların serum adiponektin düzeyleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.100$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.14.** Uvea melanomunda hücre tiplerine göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

| Hücre Tipi       | Olgu Sayısı (%) | Serum Adiponektin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) | p     |
|------------------|-----------------|---|-------|
| <b>İşsi</b>      | 5 (%31.3)       | $11.1 \pm 6.5$                                | 0.248 |
| <b>Mikst</b>     | 7 (%43.7)       | $6.1 \pm 1.9$                                 |       |
| <b>Epiteloid</b> | 4 (%25.0)       | $6.4 \pm 1.7$                                 |       |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

**Tablo 4.15.** Histopatolojik risk durumuna göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

| Hücre Tipi                           | Olgu Sayısı (%) | Serum Adiponektin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) | p     |
|--------------------------------------|-----------------|---|-------|
| <b>Düşük Risk (İşsi)</b>             | 5               | $11.1 \pm 6.5$                                | 0.100 |
| <b>Yüksek Risk (Epiteloid+Mikst)</b> | 11              | $6.2 \pm 1.8$                                 |       |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Mann Whitney U analizi kullanılmıştır.



Tedavi seçeneği olarak enükleasyon uygulanan uvea melanomu olgularında tümörün vasküler patern özelliği ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Ortalama serum adiponektin düzeyi lineer paternli olgularda  $5.7 \pm 1.7$   $\mu\text{g/dl}$ , ağ paternli olgularda  $8.3 \pm 5.2$   $\mu\text{g/dl}$  ve loop paternli olgularda  $8.4 \pm 1.5$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Ark paternli olguda serum adiponektin düzeyi 4.00 idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.335$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Uvea melanomlarında vasküler patern tiplerine göre serum adiponektin seviyelerinin karşılaştırılması

| Vasküler Patern | Olgu Sayısı (%) | Serum Adiponektin ( $\mu\text{g/dl}$ ) | p     |
|-----------------|-----------------|--|-------|
| Ark             | 1 (%6.3)        | 4.0                                    | 0.335 |
| Lineer          | 2 (%12.5)       | $5.7 \pm 1.7$                          |       |
| Ağ              | 10 (%62.5)      | $8.3 \pm 5.2$                          |       |
| Loop            | 3 (%18.7)       | $8.4 \pm 1.5$                          |       |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

Uvea melanomu olgularında metastazı olan ve olmayan olguların serum adiponektin düzeyleri arasındaki fark karşılaştırıldı. Ortalama serum adiponektin düzeyi metastaz olmayan olgularda  $8.8 \pm 4.0$   $\mu\text{g/dl}$  iken metastaz olan olgularda  $5.6 \pm 1.1$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Metastaz olan olgularda serum adiponektin düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.018$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Uvea melanomu olgularında metastaz durumlarının serum adiponektin seviyeleri açısından karşılaştırılması.

|              | Olgu Sayısı (%) | Serum Adiponektin ( $\mu\text{g/dl}$ ) | p     |
|--------------|-----------------|--|-------|
| Metastaz var | 80 (%93.0)      | $8.8 \pm 4.0$                          | 0.018 |
| Metastaz yok | 6 (%7.0)        | $5.6 \pm 1.1$                          |       |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Mann Whitney U analizi kullanılmıştır.

Oftalmolojik muayene bulgularına göre düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılan koroidea nevüsü olgularının risk gruplarına göre serum adiponektin düzeylerinin dağılımları karşılaştırıldı. Düşük riskli koroidea nevüsü olgularında ortalama serum adiponektin düzeyi  $9.3 \pm 5.0$   $\mu\text{g/dl}$  iken yüksek risk grubunda olan olgularda  $9.2 \pm 3.0$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.508$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Koroidea nevüsü olan olgularda oftalmolojik muayene bulgularına göre belirlenen risk gruplarının serum adiponektin seviyelerine göre karşılaştırılması

| Koroidea Nevüsü | Olgu Sayısı (%) | Serum Adiponektin ( $\mu\text{g/dl}$ ) | p     |
|-----------------|-----------------|--|-------|
| Düşük risk      | 25 (%65.8)      | $9.3 \pm 5.0$                          | 0.508 |
| Yüksek risk     | 13 (%34.2)      | $9.2 \pm 3.0$                          |       |

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Mann Whitney U analizi kullanılmıştır

Uvea melanomu hastalarında serum adiponektin düzeyi için kestirim değeri belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisi analizi sonucu %80 duyarlılık ve %86 özgüllükte serum adiponektin düzeyi  $10.7$   $\mu\text{g/dl}$  olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.19) (Şekil 4.3).

**Tablo 4.19.** Uvea melanomu ve kontrol grubunun adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

|               | Adiponektin ( $\mu\text{g/dl}$ ) |            |           |
|---------------|----------------------------------|------------|-----------|
|               | <10.7                            | >10.7      |           |
| Uvea Melanomu | 69 (%80.2)                       | 17 (%19.8) | 86 (%100) |
| Kontrol       | 12 (%14.0)                       | 74 (%86.0) | 86 (%100) |

Pearson ki-kare kullanılmıştır, ( $p < 0.001$ ).

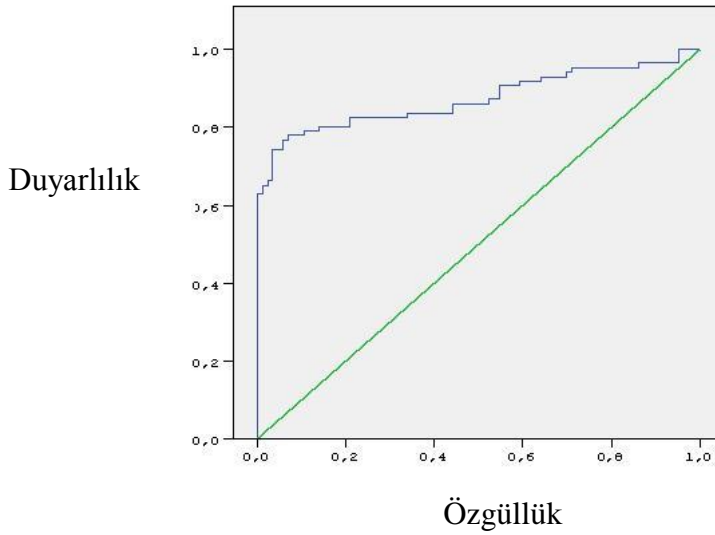
Uvea melanomu için ROC eğrisi ile hesaplanan serum adiponektin düzeyi kestirim değeri ile uvea melanomu olgularının COMS sınıflandırması, yerleşim yeri, metastaz varlığı; enükle olan uvea melanomlu olgularda tümörün hücre tipine göre risk grupları ve vasküler patern özellikleri arasındaki ilişki incelendi.

Uvea melanomu grubunda COMS 1 olgularının %80'inin, COMS 2 olgularının %81.8'inin ve COMS 3 olgularının %79.1'inin serum adiponektin düzeyi kestirim değeri olan 10.7 µg/dl altında idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.956$ ) (Tablo 4.20).

Uvea melanomu grubunda koroidea melanomu olgularının %79.5'inin, siliyer cisim melanomu olgularının %83.3'ünün ve iris melanomu olgusunun serum adiponektin düzeyi kestirim değeri olan 10.7 µg/dl altında idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.841$ ) (Tablo 4.21).

Uvea melanomu grubunda metastaz olmayan olguların %78.8'inin, metastaz olan olguların ise tümünün serum adiponektin düzeyi kestirim değeri olan 10.7 µg/dl altında idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.594$ ) (Tablo 4.22).

**Uvea melanomu adiponektin seviyesi ROC eğrisi**



| Alan      | Std Hata (a) | Asimptotik önemi (b) | Asimptotik %95 Güvenli Aralık |           |
|-----------|--------------|----------------------|-------------------------------|-----------|
| Alt Sınır | Üst Sınır    | Alt Sınır            | Üst Sınır                     | Alt Sınır |
| .873      | .029         | .000                 | .816                          | .930      |

**Şekil 4.3.** Uvea melanomu adiponektin seviyesi ROC eğrisi

a Parametrik olmayan varsayımı altında, b Boş Hipotez: Gerçek alan=0.5

**Tablo 4.20.** COMS sınıflandırmasına göre alt grupların adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

|               | Adiponektin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) |            |           |
|---------------|---|------------|-----------|
|               | <10,7                                   | >10,7      |           |
| <b>COMS 1</b> | 8 (%80.0)                               | 2 (%20.0)  | 10 (%100) |
| <b>COMS 2</b> | 27 (%81.8)                              | 6 (%18.2)  | 33 (%100) |
| <b>COMS 3</b> | 34 (%79.1)                              | 9 (%20.9)  | 43 (%100) |
| <b>Toplam</b> | 69 (%80.2)                              | 17 (%19.8) | 86 (%100) |

Pearson ki-kare kullanılmıştır, (p=0.956).

**Tablo 4. 21.** Uvea melanomu yerleşim yerine göre alt tiplerinin adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

|                               | Adiponektin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) |            |           |
|-------------------------------|---|------------|-----------|
|                               | <10,7                                   | >10,7      |           |
| <b>Koroidea Melanomu</b>      | 58 (%79.5)                              | 15 (%20.5) | 73 (%100) |
| <b>Siliyer Cisim Melanomu</b> | 10 (%83.3)                              | 2 (%16.7)  | 12 (%100) |
| <b>İris Melanomu</b>          | 1 (%100)                                | -          | 1 (%100)  |
| <b>Toplam</b>                 | 69 (%80.2)                              | 17 (%19.8) | 86 (%100) |

Pearson ki-kare kullanılmıştır, (p=0.841).

**Tablo 4.22.** Uvea melanomunda metastaz durumlarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları.

|                     | Adiponektin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) |            |           |
|---------------------|---|------------|-----------|
|                     | <10,7                                   | >10,7      |           |
| <b>Metastaz Yok</b> | 63 (%78.8)                              | 17 (%21.3) | 80 (%100) |
| <b>Metastaz Var</b> | 6 (%100)                                | -          | 6 (%100)  |
| <b>Toplam</b>       | 69 (%80.2)                              | 17 (%19.8) | 86 (%100) |

Fisher's Exact Test kullanılmıştır, (p=0.594).

Patolojisi değerlendirilen uvea melanomu grubundaki hücre tipine göre düşük riskli olan olguların %60'ının, yüksek riskli olan olguların tümünün serum adiponektin düzeyi kestirim değeri olan 10.7 µg/dl altında idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.083) (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** Uvea melanomunda hücre tipine göre belirlenen risk gruplarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

|  | Adiponektin (µg/dl) |           |           |
|--|---------------------|-----------|-----------|
|  | <10,7               | >10,7     |           |
| <b>Düşük Risk (İğsi)</b>               | 3 (%60.0)           | 2 (%40.0) | 5 (%100)  |
| <b>Yüksek Risk (Epitelyal + Mikst)</b> | 11 (%100)           | -         | 7 (%100)  |
| <b>Toplam</b>                          | 14 (%87.5)          | 2 (%12.5) | 16 (%100) |

Pearson ki-kare kullanılmıştır, (p=0.083).

Patolojisi değerlendirilen uvea melanomu grubundaki vasküler paterni ağ patern olan olguların %80'i, ark paterni olan olgu, lineer ve loop paterni olan olguların tümünün serum adiponektin düzeyi kestirim değeri olan 10.7 µg/dl altında idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.712) (Tablo 4.24).

**Tablo 4. 24.** Uvea melanomunda vasküler patern gruplarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

| Vasküler Patern | Adiponektin (µg/dl) |           |           |
|-----------------|---------------------|-----------|-----------|
|                 | <10,7               | >10,7     |           |
| <b>Ark</b>      | 1 (%100)            | 0 (%0)    | 1 (%100)  |
| <b>Lineer</b>   | 2 (%100)            | 0 (%0)    | 2 (%100)  |
| <b>Ağ</b>       | 8 (%80)             | 2 (%20)   | 10 (%100) |
| <b>Loop</b>     | 3 (%100)            | 0 (%0)    | 3 (%100)  |
| <b>Toplam</b>   | 14 (%87,5)          | 2 (%12,5) | 16 (%100) |

Pearson ki-kare kullanılmıştır, (p=0.712).

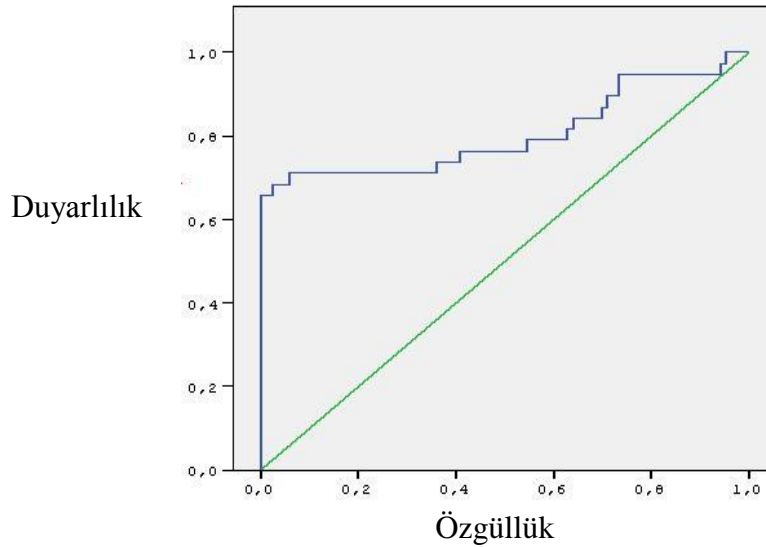
Koroidea nevüsü hastalarında serum adiponektin düzeyi için kestirim değeri belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisi analizi sonucu %71 duyarlılık ve %73 özgüllükte serum adiponektin düzeyi 11.7 µg/dl olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.25) (Şekil 4.4).

**Tablo 4. 25.** Koroidea nevüs ile kontrol grubu adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

|                        | Adiponektin (µg/dl) |            |           |
|------------------------|---------------------|------------|-----------|
|                        | <11,7               | >11,7      |           |
| <b>Koroidea Nevüsü</b> | 27 (%71.1)          | 11 (%28.9) | 38 (%100) |
| <b>Kontrol</b>         | 22 (%25.6)          | 64 (%74.4) | 86 (%100) |

Pearson ki-kare kullanılmıştır, ( $p<0.001$ ).

**Koroidea nevüsü adiponektin seviyesi ROC eğrisi**



| Alan | Std Hata (a) | Asimptotik önemi (b) | Asimptotik %95 Güvenli Aralık |           |
|------|--------------|----------------------|-------------------------------|-----------|
|      |              |                      | Üst Sınır                     | Alt Sınır |
| .804 | .053         | .000                 | .701                          | .908      |

**Şekil 4. 4.** Koroidea nevüsü adiponektin seviyesi ROC eğrisi

a Parametrik olmayan varsayımı altında, b Boş Hipotez: Gerçek alan=0.5

Koroidea nevüsü grubunda oftalmolojik muayene bulgularına göre düşük risk grubundaki olguların %68'inin, yüksek risk grubundaki olguların %76.9'unun serum

adiponektin düzeyi kestirim değeri olan 11.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$  altında idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.714$ ) (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** Koroidea nevüsü oftalmolojik muayene ile belirlenen risk durumlarının adiponektin kestirim değerine göre sıklıkları

| Koroidea Nevüsü    | Adiponektin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) |            |           |
|--------------------|---|------------|-----------|
|                    | <11,7                                   | >11,7      |           |
| <b>Düşük Risk</b>  | 17 (%68.0)                              | 8 (%32.0)  | 25 (%100) |
| <b>Yüksek Risk</b> | 10 (%76.9)                              | 3 (%23.1)  | 13 (%100) |
| <b>Toplam</b>      | 27 (%71.1)                              | 11 (%28.9) | 38 (%100) |

Fisher's Exact Test kullanılmıştır, ( $p=0.714$ ).

## 5. TARTIŞMA

Uvea melanomu erişkinde en sık görülen birincil göz içi malignitedir (76). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm melanomların %3.1'i uvea melanomudur ve insidansı milyonda 5.1 olarak bildirilmiştir (77). Erkeklerde daha sık görülmektedir (erkek 5.8, kadın 4.4) (2). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerde daha sık görüldü (erkek 5.3, kadın 3.3).

Metastazda en önemli organ karaciğerdir ve COMS verilerine göre karaciğer olguların %89'unda tutulmuştur (78). Yaklaşık %90 başarı oranı ile brakiterapi ve eksternal radyoterapi (yükü partikül, stereotaktik radyoterapi veya gama knife radyocerrahi) küçük ve orta boyuttaki tümörler için en sık uygulanan tedavi yöntemi iken büyük tümörler için enükleasyon hala en sık uygulanan tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da COMS 1 ve COMS 2 olguların sırasıyla %90 ve % 93.9'una ilk tedavi seçeneği olarak göz koruyucu tedavi uygulanırken, bu oran COMS 3 olgularda % 65.1 idi. Bu olguların bir kısmında tedaviye yanıtızsızlık ya da takiplerde rekürrens gelişebileceği ve göz koruyucu tedavi uygulanan olguların da bir kısmının takip süresince enükleasyon gerektirebileceği akılda tutulmalıdır.

Birincil tümörün tedavisindeki yüksek başarı oranlarına rağmen 5. ve 10. yıllardaki kümülatif metastaz oranları sırasıyla %25 ve %34'tür (78). Bizim çalışmamızda ortalama 10.9 aylık takip sonunda metastaz oranı %6 idi.

Metastaz tanısı alan hastaların %80'i ilk 1 yıl içinde, %92'si ise 2 yıl içinde ölmektedir (78). Enükleasyon sonrası 40. yılda bile metastaz görülebilmektedir (79). Bu bulgular mikrometastazların tanı anında çoktan tohumlanmış olduğu ve metastatik hastalık tanı alana kadar bir takım henüz bilinmeyen nedenlerle metastazın ilerleme gösterdiği hipotezini doğurmuştur (36).

Günümüzde mikrometastazları elimine edecek bir adjuvan kemoterapi yoktur. Varolan metastazın tedavisi ise karaciğer metastazının total cerrahi rezeksiyonu yapılabilecek kadar erken evrede tespit edilebilen çok sınırlı bir alt gruba limitlidir (80, 81). Metastaz tanısı sonrası karaciğer rezeksiyonu sağ kalım süresini 3.7 kata kadar arttırabilir (6).

Metastaz taraması için mevcut yaklaşım yılda 2 kere kan testleri ile birlikte, karaciğere yönelik abdominal görüntülemedir (genellikle USG ile). Ancak bir çok



vakada karaciğer USG'si karaciğer metastazlarını tedavi için çok geç bir dönemde tespit etmektedir ve mevcut serum belirteçleri de USG ile karşılaştırıldığında daha erken bir tanı zamanı verememektedir (9). Bu nedenle erken tanı sağlayacak, tanı anında hastaları metastaz riski açısından sınıflayabilecek ve metastaz tanısını erken koymaya yardımcı olacak güvenilir bir serum belirtecine ihtiyaç duyulmaktadır.

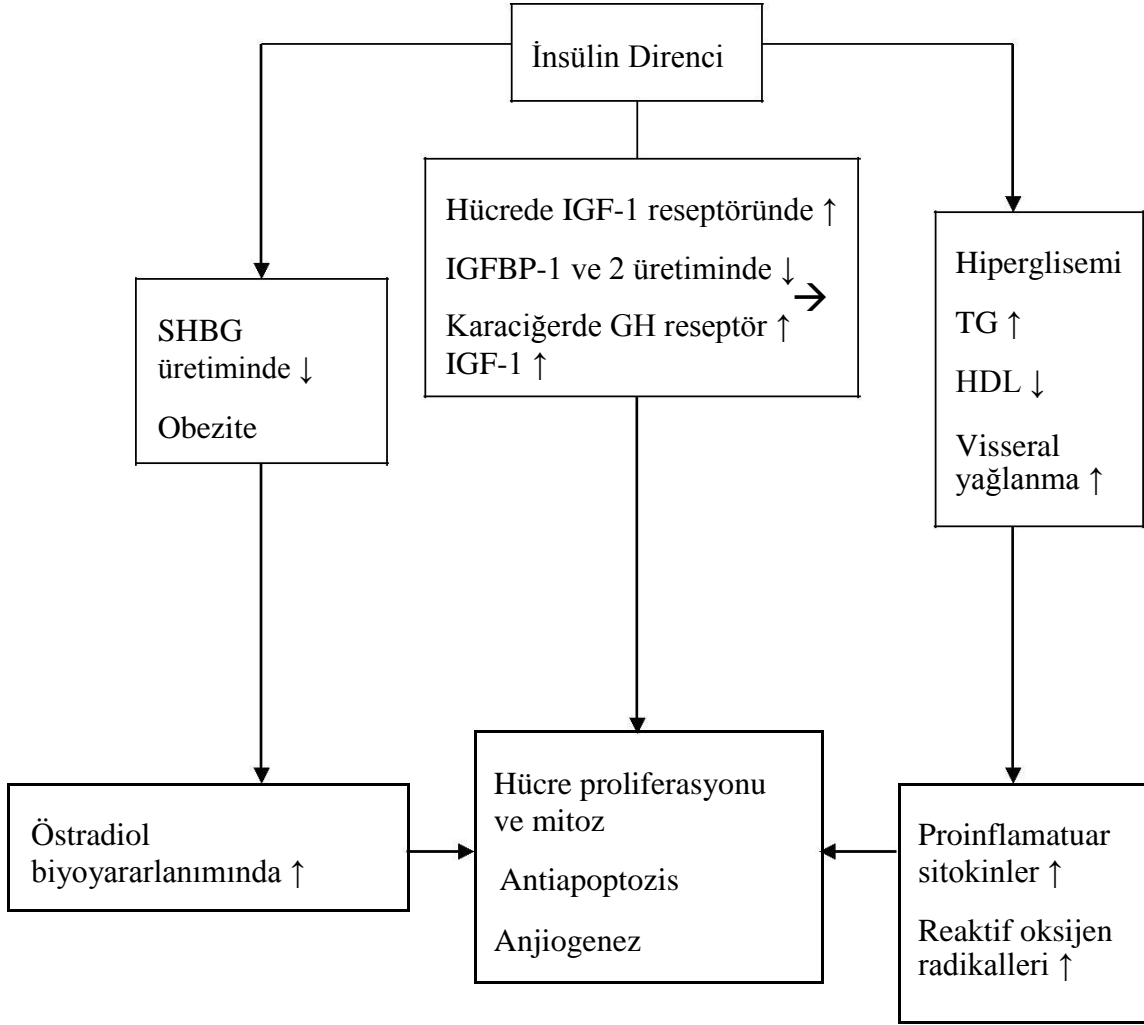
Uvea melanomu gelişimi ile hormonal mekanizmaların ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli görüşleri içeren farklı çalışmalar mevcuttur. Uvea melanomunun insidansı, melanom ilişkili mortalite ve neoplazi ilişkili olmayan mortalitenin cinsiyetler arasındaki farkı daha önce çalışılmış ve sonuçlar hormonal durumun ilişkili olabileceğini göstermiştir. Damato ve Coupland erkeklerde daha büyük boyutta ve daha posterior yerleşimli tümörler tarif etmişlerdir (82). Zloto ve arkadaşları ise erkeklerde metastaz riskinin daha yüksek olduğunu ve daha erken ortaya çıktığını bulmuşlardır. Çalışmalarında yine erkeklerin metastaz tanısı sonrası sağ kalım süresinin daha kısa olduğunu göstermişlerdir (83). Cinsiyetler arası farkı açıklamak için hormonal mekanizmalar araştırılmıştır. Bir vaka-kontrol çalışmasında yüksek hormonal seviyede olan kadınlarda (hormon tedavisi alan menopozal kadınlar, intakt overi olan kadınlar, gebelik geçirmiş olan kadınlar, karaciğer sirozu olan kadınlar) uvea melanomu riski, bu durumlara maruziyeti olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (28). Başka bir çalışmada ise gebelik sayısı artışı ile uvea melanomu riskinin azaldığı, menopozal hormon tedavisinin veya bilateral ooferektominin ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir (29). Dokuz Avrupa ülkesinde yürütülen bir vaka-kontrol çalışmasında kadınlarda hormonal durum değişiklikleri, hormon replasman tedavisi veya oral kontraseptif alımı ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Erkeklerde ise kondansatör/transformatör yağlarına mesleki maruziyetin riski arttırdığı gösterilmiştir (30). Birincil uvea melanomlarında veya normal koroidea dokusunda östrojen reseptörleri gösterilememiştir, bu da birincil uvea melanomlarının ortaya çıkışında östrojen reseptör aktivitesinin etkili olamayabileceğini düşündürmüştür (84). Östrojenin melanoma direk olarak etki eden başka faktörlerin regülasyonunu etkileyerek etkili olabileceği öngörülmektedir.

Topçu-Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında serum IGF-1 seviyelerinin skleral invazyon ile (85), Egan ve arkadaşlarının çalışmasında ise karaciğer metastazı ile ilişkisi gösterilmiştir (9). S100b, osteopontin, melanom inhibitör antijeni, VEGF

ve DJ-1 serum seviyeleri de metastatik hastalıkla birlikte yükseldiği gösterilen parametrelerdir (9).

Bir çok kanser türünde, özellikle metastatik dönemde düşük serum adiponektin seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkili diğer inflamatuvar moleküllerin rolü gösterilmiştir. Uvea melanomunda etkisi gösterilen IGF-1'in ve IGF-1 düzeyi ile korele olan VEGF seviyesinin metabolik sendromun komponenti olan insülin direnci ile ve adipozite ile ilişkisi bilinmektedir. Göz içi tümörlerde insülin direncinin ve serum adiponektin seviyesinin incelendiği bir çalışma daha önce yapılmamıştır. İnsülin direncinin etkileri tabloda özetlenmiştir (Tablo 5.1).

Freedland ve arkadaşları adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı etki ile varolan prostat kanserinin progresyonunu önlediğini göstermişler ancak karsinogenezin başlangıcındaki etkisinin ise tartışılması gerektiğini önermişlerdir (86). Cıvıv koryoallantoik membranlarında ve korneal anjiogenez modellerinde yapılan çalışmalarda adiponektinin endotel hücrelerinde proliferasyon, göç, yaşam kalım süresini etkileyerek yeni damarlanmayı önlediği ve kaspaz aktivasyonu ile tümöral hücre apoptozisini indüklediği gösterilmiştir (87). Yokota ve arkadaşlarının çalışmasında adiponektinin myelomonositer lösemik hücre modelinde büyüme süpresyonu ve apoptozis indüksiyonunu sağladığı gösterilmiştir (88). Pinthus ve arkadaşlarının çalışmasında vücut kitle indeksi, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak berrak hücreli tip renal kanserde düşük adiponektin seviyesinin tümör boyutu ve metastatik hastalıkla anlamlı ilişkisini gösterilmiştir (89). Bu çalışmada 15 metastatik hastadan yalnızca birinde interferon tedavisine yanıt alındığı ve bu hastanın serum adiponektin seviyesinin metastatik olmayan hasta grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda tümör boyutu ile serum adiponektin seviyesi ilişkili bulunmadı; ancak metastatik grupta, metastaz olmayan gruba göre serum adiponektin seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.018$ ).



**Tablo 5.1.** İnsülin direncinin etkileri

Hsing ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ'nin prostat kanserinin agresivitesi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). İnsülin direncinin prostat kanseri riskini artırmada önemi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da uvea melanomu grubunda koroidea nevüsü grubuna ve kontrol grubuna göre HOMA skoru anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ) Bu da uvea melanomu oluşumunda bu çalışmaya benzer şekilde insülin direnci olan olgularda riskin arttığını göstermektedir. Yine aynı çalışmada düşük VKİ ve bel-kalça oranı olan erkeklerde dahi; IGF-1 seviyesi, seks hormonları ve SHBG seviyesinden bağımsız olarak prostat kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu sebeple de insülin direncinin buradaki etkisinin indirek mekanizmalardan çok, adiponektinin karsinogenezden direk koruyucu etkisinin eksikliğine bağlı olduğu hipotez edilmiştir.

Göktaş ve arkadaşlarının çalışmasında serum adiponektin seviyesinin prostat kanserli olgularda, benign prostat hiperplazili olgulara göre anlamlı daha düşük olduğu ve serum adiponektin seviyesinin histolojik grade ve evre ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak yüksek risk kabul edilen epiteloïd ve mikst hücre tipine sahip olgularda ortalama serum adiponektin düzeyi  $6.2 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ , düşük risk grubunda kabul edilen hücre tipi iğsi tip olan olgularda ise  $11.1 \pm 6.5 \mu\text{g/dl}$  idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ( $p=0.100$ ), bunun olgu sayısının az olması nedeniyle olduğu, farkın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Mantzoros ve arkadaşlarının çalışmasında postmenopozal kadınlarda serum adiponektin seviyesinin; IGF, leptin, VKİ, sosyodemografik değişkenler ve meme kanseri için bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak meme kanseri riski ile kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir (odds oranı: 0.84) (92).

Petridou ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle 65 yaş altı kadınlarda adiponektin ile endometrium kanseri riski arasında ters ilişki bildirilmiştir (93).

Giovannucci ve arkadaşlarının çalışmasında serum adiponektin seviyesinin VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak erkeklerde kolorektal kanser riski ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Prospektif olan bu çalışmada adiponektin seviyelerinin en yüksek çeyreği ile en düşük çeyreğinde olan bireyler arasında %60 oranında daha az kolorektal kanser riski olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da uvea melanomu hastalarında kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeyi için bir eşik değeri belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisi analizi sonucu %80 duyarlılık ve %86 özgüllükte serum adiponektin düzeyi  $10.7 \mu\text{g/dl}$  olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ).

Ishikawa ve arkadaşlarının çalışmasında gastrik kanserlerde özellikle proksimal kanserlerde adiponektin serum seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (95). Serum adiponektin seviyesi tümör boyutu, invazyon derinliği ve TNM evresi ile ters ilişkili gösterilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde de prognoz ve progresyonda etkisi gösterilmiştir (96).

İleri çalışmalarla yanıtlanması gereken önemli sorular şunlardır: Düşük adiponektin seviyesi varolan bir anti-anjiyogenik aktivite eksikliği nedeni ile kendisi

mi agresif tümör davranışına yol açıyor? Ya da agresif tümörler adiponektin üretimini baskılama potansiyeline mi sahipler?

Eğer adiponektin uvea melanomunda bir tümör belirteci olarak kullanılmak istenirse küratif tedavi sonrası sağlıklı gönüllülerdeki düzeye ulaştığının gösterilmesi gerekmektedir. Bu nedenle uzun dönem takip sonuçlarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak doku belirteçlerinin aksine, serum parametreleri cerrahi tedavi öncesi de değerlendirilebilir ve böylelikle tedavide ve özellikle preneoplastik olduğu düşünülen olgularda takibi yönlendirmede etkili olabilir. Bu çalışma insülin direnci ve adiponektin düzeyi ile koroidea nevüsü ve uvea melanomu ilişkisinin çalışıldığı ilk çalışma olması açısından önemlidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Kolesterol seviyesi, trigliserit seviyesi, vücut kitle indeksi, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak uvea melanomu grubunda HOMA skoru koroidea nevüsü ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
2. Uvea melanomu grubu ve koroidea nevüsü grubunda serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Uvea melanomu ve koroidea nevüsü grubunun serum adiponektin düzeyleri açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
3. Uvea melanomu grubunda COMS sınıflandırmasına göre COMS 1, COMS 2 ve COMS 3 gruplarının serum adiponektin seviyeleri açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
4. Koroidea melanomu, siliyer cisim melanomu ve iris melanomu arasında serum adiponektin seviyesi en yüksek iris melanomunda bulunurken, en düşük siliyer cisim melanomunda bulundu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
5. Enükleasyon yapılan grupta serum adiponektin seviyesi mikst ve epiteloid hücreli tiplerde işsi hücreli tipe göre düşük bulundu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
6. Uvea melanomu grubunda metastaz saptanan grupta metastaz saptanmayan gruba göre serum adiponektin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
7. Oftalmolojik muayene bulgularına göre düşük risk ve yüksek risk gruplarına ayrılan koroidea nevüsü olgularının serum adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
8. Uvea melanomu grubunda serum adiponektin düzeyi için kestirim değeri belirlemek amacıyla yapılan ROC eğrisi analizi sonucu %80 duyarlılık ve %86 özgüllükte serum adiponektin düzeyi 10.7 µg/dl olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

9. Metastaz saptanan olgularının tümünde serum adiponektin seviyesi uvea melanomu için hesaplanan kestirim değeri olan 10.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altındaydı. Metastaz saptanmayan olgularda ise bu oran %78.8'di.
10. Enükleasyon grubunda yüksek riskli tümörler olarak sınıflandırılan epiteloid ve mikst hücre tipindeki uvea melanomlarının tümünün serum adiponektin seviyesi uvea melanomu için hesaplanan kestirim değeri olan 10.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altındaydı. Düşük riskli olarak değerlendirilen işsi hücre tipindeki uvea melanomlarında ise bu oran %60'tı.
11. Koroidea nevüsü grubunun 9.2  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olan serum adiponektin seviyesi ortalaması uvea melanomu için hesaplanan kestirim değeri olan 10.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altında olduğu görüldü.
12. Koroidea nevüsü grubunda serum adiponektin düzeyi için kestirim değeri belirlemek amacıyla yapılan ROC eğrisi analizi sonucu %71 duyarlılık ve %73 özgüllükte serum adiponektin düzeyi 11.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.
13. Oftalmolojik muayene bulgularına göre düşük risk ve yüksek risk gruplarına ayrılan koroidea nevüsü olgularının serum adiponektin seviyeleri koroidea nevüsü için hesaplanan kestirim değerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.
2. Patel M, Smyth E, Chapman PB, Wolchok JD, Schwartz GK, Abramson DH, et al. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2087-100.
3. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. 547-53.
4. Edge SB, Cancer AJCo, Society AC. *AJCC Cancer Staging Manual*: Springer; 2010.
5. Finger PT, Chin K, Iacob CE. 18-Fluorine-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography standardised uptake values: a non-invasive biomarker for the risk of metastasis from choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1263-6.
6. Loercher AE, Harbour JW. Molecular genetics of uveal melanoma. *Curr Eye Res*. 2003;27(2):69-74.
7. McCannel TA, Reddy S, Burgess BL, Auerbach M. Association of positive dual-modality positron emission tomography/computed tomography imaging of primary choroidal melanoma with chromosome 3 loss and tumor size. *Retina*. 2010;30(1):146-51.
8. Hu DN, Wakamatsu K, Ito S, McCormick SA. Comparison of eumelanin and pheomelanin content between cultured uveal melanoma cells and normal uveal melanocytes. *Melanoma Res*. 2009;19(2):75-9.
9. Frenkel S, Zloto O, Pe'er J, Barak V. Insulin-like growth factor-1 as a predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):490-3.



10. Bande MF, Santiago M, Blanco MJ, Mera P, Capeans C, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Serum DJ-1/PARK 7 is a potential biomarker of choroidal nevi transformation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):62-7.
11. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):858-66.
12. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006;94(9):1221-5.
13. Cheng SP, Liu CL, Hsu YC, Chang YC, Huang SY, Lee JJ. Expression and biologic significance of adiponectin receptors in papillary thyroid carcinoma. *Cell Biochem Biophys.* 2013;65(2):203-10.
14. Collaborative Ocular Melanoma Study G, Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, et al. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1390-7.
15. Henderson E, Margo CE. Iris melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):268-72.
16. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):981-7.
17. Rospond-Kubiak I, Damato B. The surgical approach to the management of anterior uveal melanomas. *Eye (Lond).* 2014;28(6):741-7.
18. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS.* 2012;16(1):10-6.
19. Yamaguchi K, Shiono T, Mizuno K. Pigment deposition in the anterior segment caused by melanocytoma of the optic disc. *Ophthalmologica.* 1987;194(4):191-3.

20. el Baba F, Hagler WS, De la Cruz A, Green WR. Choroidal melanoma with pigment dispersion in vitreous and melanomalytic glaucoma. *Ophthalmology*. 1988;95(3):370-7.
21. Rennie IG, Parsons MA, Palmer CA. Congenital adenoma of the iris and ciliary body: light and electron microscopic observations. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(9):563-6.
22. Singh AD, Rundle PA, Longstaff S, Jacques R, Rennie IG. Iris pigment epithelial adenoma: resection and repair. *Eye (Lond)*. 2006;20(3):385-6.
23. Singh AD. Tumors of the uvea: benign melanocytic tumors. *Essentials of Ophthalmic Oncology*. 1st ed. Thorofore, NJ:SLACK incorporated;2009:73-77.
24. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1784-9.
25. Ng CH, Wang JJ, Mitchell P, Amirul Islam FM, Wong TY. Prevalence and characteristics of choroidal nevi in an Asian vs white population. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):314-9.
26. Greenstein MB, Myers CE, Meuer SM, Klein BE, Cotch MF, Wong TY, et al. Prevalence and characteristics of choroidal nevi: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2468-73.
27. Hu D, McCormick SA. Progress in the studies of etiology, epidemiology and pathogenesis of ocular melanomas. *Eye Sci*. 2011;26(1):18-22.
28. Hartge P, Tucker MA, Shields JA, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Case-control study of female hormones and eye melanoma. *Cancer Res*. 1989;49(16):4622-5.
29. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res*. 1991;51(5):1370-2.
30. Behrens T, Kaerlev L, Cree I, Lutz JM, Afonso N, Eriksson M, et al. Hormonal exposures and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1625-34.

31. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. Arch Ophthalmol. 2001;119(7):969-82.
32. De Potter P, Shields CL, Shields JA. New treatment modalities for uveal melanoma. Current opinion in ophthalmology. 1996;7(3):27-32.
33. Robertson DM. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 2003;136(1):161-70.
34. Yagcı A, Palamar M. Turk Oftalmoloji Dernegi Egitim Yayınları No:6 Temel Okuler Onkoloji. Tamcelik N, editor. Istanbul: Epsilon; 2008. 177-202.
35. Damato B, Coupland SE. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. Arch Ophthalmol. 2009;127(4):423-9.
36. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. Ophthalmology. 2000;107(8):1443-9.
37. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. Ophthalmology. 2011;118(2):382-8.
38. Edge SB, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. 547-53.
39. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. Eye (Lond). 2012;26(9):1157-72.
40. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Arch Ophthalmol. 1997;115(12):1537-44.
41. Kaiserman I, Amer R, Pe'er J. Liver function tests in metastatic uveal melanoma. Am J Ophthalmol. 2004;137(2):236-43.

42. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):989-98.
43. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
44. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2009:7-14.
45. Chopra R, Chander A, Jacob JJ. Ocular associations of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1:S6-S11.
46. Tachibana K, Yamasaki D, Ishimoto K, Doi T. The Role of PPARs in Cancer. *PPAR Res*. 2008;2008:102737.
47. Glazer RI, Yuan H, Xie Z, Yin Y. PPARgamma and PPARdelta as Modulators of Neoplasia and Cell Fate. *PPAR Res*. 2008;2008:247379.
48. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Present concepts and future outlook: function of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) for pathogenesis, progression, and therapy of cancer. *J Cell Physiol*. 2007;212(1):1-12.
49. Xu XC. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anticancer Drugs*. 2002;13(2):127-37.
50. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):279-88.
51. Flood A, Mai V, Pfeiffer R, Kahle L, Remaley AT, Lanza E, et al. Elevated serum concentrations of insulin and glucose increase risk of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1423-9.
52. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004;56(4):549-80.
53. Ibrahim YH, Yee D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14(4):261-9.

54. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1305-8.
55. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer.* 2006;119(1):236-8.
56. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(8):327-32.
57. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-9.
58. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):1-12.
59. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4823-31.
60. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4651-9.
61. Fidler IJ. Critical determinants of melanoma metastasis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996;1(2):203-8.
62. Sato T, Han F, Yamamoto A. The biology and management of uveal melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2008;10(5):431-8.
63. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002;103(2):137-42.

64. Schwander JC, Hauri C, Zapf J, Froesch ER. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. *Endocrinology*. 1983;113(1):297-305.
65. Scott CD, Martin JL, Baxter RC. Rat hepatocyte insulin-like growth factor I and binding protein: effect of growth hormone in vitro and in vivo. *Endocrinology*. 1985;116(3):1102-7.
66. Economou MA, All-Ericsson C, Bykov V, Girnita L, Bartolazzi A, Larsson O, et al. Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications. *Acta Ophthalmol*. 2008;86 Thesis 4:20-5.
67. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8076-80.
68. Yoshida M, Selvan S, McCue PA, DeAngelis T, Baserga R, Fujii A, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in metastatic uveal melanoma and implications for potential autocrine and paracrine tumor cell growth. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(2):297-308.
69. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
70. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(19):1592-600.
71. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002;77(3):433-44.
72. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91.
73. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle. *Circ Res*. 2005;96(8):838-46.

74. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev.* 2004;5(3):153-65.
75. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005;280(18):18341-7.
76. Kivela T, Eskelin S, Kujala E. Metastatic uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(1):133-49.
77. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881-5.
78. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(12):1639-43.
79. Shields JA, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino VB, Jr., Portenar M. Hepatic metastasis and orbital recurrence of uveal melanoma after 42 years. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(5):666-8.
80. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1042-6.
81. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1192-7.
82. Damato BE, Coupland SE. Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. *Eye (Lond).* 2012;26(2):292-9.
83. Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):652-6.
84. Makitie T, Tarkkanen A, Kivela T. Comparative immunohistochemical oestrogen receptor analysis in primary and metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236(6):415-9.

85. Topcu-Yilmaz P, Kiratli H, Saglam A, Soylemezoglu F, Hascelik G. Correlation of clinicopathological parameters with HGF, c-Met, EGFR, and IGF-1R expression in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(2):126-32.
86. Freedland SJ, Sokoll LJ, Platz EA, Mangold LA, Bruzek DJ, Mohr P, et al. Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1266-70.
87. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(8):2476-81.
88. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723-32.
89. Pinthus JH, Kleinmann N, Tisdale B, Chatterjee S, Lu JP, Gillis A, et al. Lower plasma adiponectin levels are associated with larger tumor size and metastasis in clear-cell carcinoma of the kidney. *Eur Urol.* 2008;54(4):866-73.
90. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk FZ, Benichou J, et al. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(12):1335-41.
91. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology.* 2005;65(6):1168-72.
92. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1102-7.
93. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):993-7.



94. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1688-94.
95. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(2 Pt 1):466-72.
96. Abdul-Ghafar J, Oh SS, Park SM, Wairagu P, Lee SN, Jeong Y, et al. Expression of adiponectin receptor 1 is indicative of favorable prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229(2):153-62.