

Özgün Çalışma

The Relationship Between Acute Myeloid Leukemia and Obesity

Akut Myeloid Lösemi ve Obezite Arasındaki İlişki

Semih Başcı¹, Samet Yaman¹, Esra Durmuşoğlu², Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Bahar Uncu Ulu¹, Mehmet Bakırtaş¹, Derya Şahin¹, Tahir Darçın¹, Hikmetullah Batgi¹, Mehmet Sinan Dal¹, Merih Kızıl Çakar¹, Fevzi Altuntaş¹

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²İç Hastalıkları Kliniği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

ABSTRACT

Introduction: Leukemia is a cancer caused by immature myeloid cells. Acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia in adults. Although AML has been known for decades, its etiology has not been largely elucidated. Obesity is a risk factor for various cancers, including leukemia. The relationship between AML and obesity has been investigated for a long time. There is strong evidence for the relationship between acute promyelocytic leukemia (APL) and obesity. In this study, we aimed to evaluate the frequency of obesity and its effect on survival in AML and APL.

Methods: The study included 119 AML patients who were diagnosed in our center between January 2012 and June 2020, who had follow-ups and whose body mass index (BMI) information was available before treatment.

Results: The median age was 44 (19-87) in all patients. While body mass index was 23 kg/m² (16.5-48.9 kg/m²) in APL patients, 24.4 kg/m² (15.6-37.8 kg/m²) was observed in non-APL patients, the two groups were similar (p = 0.9). Median survival was monitored for 63 months (95% CI, 0-141.7) in non-APL patients, median survival was not affected by BMI groups (p = 0.8). In the APL group, the median survival could not be reached, and the median survival did not differ between the BMI groups (p = 0.8). When demographic data as the predictors of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) were evaluated by age, gender and disease type (APL-non-APL), univariate regression analysis was the only factor that had an effect on obesity (p = 0.001).

Discussion and conclusion: In our study, the effect of obesity was not observed in AML and APL, and only the relationship between age and obesity was observed. More research is needed to confirm these findings and to understand the biological causes behind them.

Keywords: Acute myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, obesity, body mass index

ÖZET

Giriş ve amaç: Lösemi, olgunlaşmamış myeloid hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Akut myeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir. AML onlarca yıldır bilinmesine rağmen, etiyojisi büyük ölçüde aydınlatılamamıştır. Obezite, lösemi dâhil çeşitli kanserler için bir risk faktörüdür. AML ile obezite ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Akut promiyelositik lösemi (APL) ile obezite ilişkisine dair güçlü kanıtlar vardır. Biz bu çalışmamızda AML ve APL de obezitenin sıklığını ve sağkalım üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Çalışmaya Ocak 2012 ile Haziran 2020 arasında merkezimizde tanı konan, takipleri olan ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) bilgisine ulaşılabilen 119 AML hastası dahil edildi.

Bulgular: Tüm hastalarda medyan yaş 44 (19-87) idi. Vücut kitle indeksi APL hastalarında 23 kg/m² (16,5-48,9 kg/m²) iken APL dışı hastalarda 24,4 kg/m² (15,6-37,8 kg/m²) izlendi, iki grup benzerdi (p=0,9). Medyan sağkalım APL dışı hastalarda 63 ay (%95 CI, 0-141,7) izlendi, medyan sağkalım VKİ gruplarından etkilenmedi (p=0,8). APL grubunda ise ortalama sağkalıma ulaşamadı, ortalama sağkalım

VKİ grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,8$). Obeziteyi ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) predikte eden faktörler olarak demografik veriler yaş, cinsiyet ve hastalık tipi (APL-non-APL) olarak univariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş obezite üzerinde etkisi olan tek faktördü ($p=0,001$).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda AML ve APL de obezitenin etkisi izlenememiş olup sadece yaş ile obezite ilişkisi izlenmiştir. Bu bulguları doğrulamak ve arkasındaki biyolojik nedenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, akut promiyelositik lösemi, obezite, vücut kitle indeksi

Giriş

Lösemi, olgunlaşmamış myeloid hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Akut myeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir (1). AML onlarca yıldır bilinmesine rağmen, etiyojisi büyük ölçüde aydınlatılamamıştır; aslında, bazı etiyojistik faktörler kemoterapötikler, radyasyon veya myelodisplastik sendrom gibi predispozan hastalıklara maruz kalma gibi ilişkisi saptanmıştır, ancak bu faktörler AML etiyojisinin çok az bir kısmını kapsamaktadır.

Obezite, lösemi dâhil çeşitli kanserler için iyi bilinen bir risk faktörüdür (2-5). Öte yandan, bazı çalışmalar obezitenin AML riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir, hatta Wong ve arkadaşları aslında obezitenin AML'ye karşı koruyucu olduğunu bulmuştur (6). Aşırı kilo, AML oluşumunu belirli bir şekilde etkileyebilir, ancak bu ilişkiyi ortaya koymak kolay değildir (7-9).

Akut promiyelositik lösemi (APL), kromozom 17 üzerindeki alfa reseptörünü kromozom 15 üzerindeki PML genine bağlayan PML-RAR α füzyon proteinini ifade eden, kromozom translokasyonu t(15;17) ile ayırt edilen benzersiz bir AML türüdür (10-12). APL'nin hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılması, terapötik müdahale için bir temel oluşturmuştur. Retinoik asit reseptörleri (RAR), hücre büyümesini ve hayatta kalmasını düzenlemek için retinoid X reseptörleri (RXR) ile heterodimerler olarak işlev gören ligand kontrollü transkripsiyon faktörleridir. APL'de, füzyon proteini RXR ile heterodimerize olur ve transkripsiyonu baskılayarak retinoik asit tepki elemanlarına güçlü bir şekilde bağlanır; yüksek doz all-trans retinoik asit (ATRA) bu anormal kompleksi çözebilir (13). RAR'lar ayrıca obezite ve tip 2 diyabet dâhil metabolik sendromun patofizyolojisine

katılmaktadırlar (14). APL, daha önce ölümcül bir hastalık olarak kabul edilirken, tek başına veya kemoterapi ile birlikte all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kullanımı yaklaşık yüzde 85'lik bir iyileşme oranıyla sonuçlanmıştır (15-17).

Özellikle, bazı araştırmalar, farklı bir AML alt grubu olan akut promiyelositik lösemili (APL) obez hastaların oranının, APL olmayan AML hastalarında görüldenden daha yüksek olduğunu göstermiştir (18-20). Ve hatta ATRA/Idarubisin'den sonra nüks olasılığının aşırı kilolu/obez APL olan hastalarda önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (21). Biz bu çalışmamızda, VKİ 'nin AML'nin sağkalım üzerinde etkisini ve APL ve AML'nin arasındaki dağılım farkını incelemeyi amaçladık.

Metod

Çalışmaya Ocak 2012 ile Haziran 2020 arasında merkezimizde tanı konan, takipleri olan ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) bilgisine ulaşılabilen 119 AML hastası dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu ile belirlenen kriterler ile uyumluydu. Etik kurul onayı alındı. Toplamda 119 hasta çalışmaya alındı, bu hastaların 17 (%14,3) APL idi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, en son takip tarihi, tedavi öncesi boy ve kilo bilgilerine kayıtlardan ulaşıldı. VKİ, kilogram birimindeki ağırlığın, metre birimindeki boyun karesine bölünmesiyle (ağırlık [kg]/yükseklik [m²]) hesaplandı. VKİ, Dünya Sağlık Örgütü yönergelerine göre zayıf (<18,5 kg/m²), fit (18,5–25 kg/m²), fazla kilolu (25–29,9 kg/m²) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılmıştır. Genel sağkalım (OS), bir nedenden dolayı tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Parametreler	Tüm Hastalar (n=119)	APL (n=17)	Non-APL (n=102)	P value
Yaş	44 (19-87)	38 (19-70)	46 (19-87)	0,1
Cinsiyet (E/K)	77/42	11/6	66/36	1
Boy (mt)	170 (149-190)	170 (150-181)	170 (149-190)	0,6
Kilo (kg)	73 (40-135)	73 (45-110)	73 (40-135)	1
VKİ (kg/m ²)	24,4 (15,6-48,9)	23 (16,5-48,9)	24,4 (15,6-37,8)	0,9
Medyan Sağkalım(ay)	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	63	0,1
Medyan takip süresi	9 (0-75)	25 (0-73)	8 (0-75)	0,04*

*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı ; VKİ: vücut-kitle indeksi, APL: akut promyelositik lösemi

Tablo 2. Obezite yaş ilişkisi

Yaş	Tüm Hastalar (n=119)	APL (n=17)	Non-APL (n=102)	p-value
18-39 (n, obezite %)	0	0	0	0,001*
40-59 (n, obezite %)	14 (%64,7)	3 (%100)	11 (%61,1)	
≥60 (n, obezite %)	7 (%33,3)	0	7 (%38,9)	

(Obezite, vücut kitle indeksi >30kg/m² olarak alındı)

Tablo 3. Obeziteyi predikte edenler

Parametreler	OR (%95 CI)	P value
Yaş	1,058 (1,023 -1,094)	0,001*
Cinsiyet (kadın tabanlı)	0,421 (0,162-1,095)	0,08
AML (APL tabanlı)	1 (0,260-3,845)	1

(Obezite, vücut kitle indeksi >30kg/m² olarak alındı)

*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı; Nagelkerke r²= 0,165; lojistik regresyon

İstatistiksel Analiz

Veri analizi Windows için SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ve genel bilgilerini sunmak için oranlar, ortalamalar, standart sapmalar, yüzde 95 güven aralıkları, medyanlar ve aralıklar gibi özet istatistikler kullanıldı. AML grupları arası kilo, yaş, VKİ farkı Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Ki-kare testi ile yaş grupları ile obezite arasındaki ilişki incelendi. Obeziteyi (VKİ>30 kg/m²) predikte eden faktörler açısından yaş, cinsiyet ve AML tipleri lojistik regresyon ile değerlendirildi. Sağkalımı değerlendirmek için Kaplan-Meier

sağkalım analizi, sağkalımı etkileyebilecek faktörler APL, cinsiyet, VKİ değerlendirilirken log-rank testi kullanıldı.

Bulgular

Tüm hastalarda medyan yaş 44 (19-87), iken APL hastalarında 38(19-70), APL dışı hastalarda 46 (19-87) idi. Erkek oranı APL hastalarında ve APL dışı gruba %64,7 olup benzerdi. Medyan takip süresi APL hastalarında 25 ay (0-73 ay) iken, APL dışı hastaların için 8 ay (0-75 ay) idi. Vücut kitle indeksi APL hastalarında 23 kg/m² (16,5-48,9 kg/m²) iken APL dışı hastalarda 24,4 kg/m² (15,6-37,8 kg/m²) izlendi, iki grup benzerdi

($p=0,9$). Vücut kitle indeksi APL ve non-APL hastaları arasında cinsiyet alt gruplarına göre değerlendirildiğinde erkekler ve kadınlar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,98$, $p=0,96$ sırasıyla) (Tablo 1).

Non-APL grubunda 81 (%79,4) hasta intensif tedavi aldı. Medyan sağkalım non-APL hastalarında 63 ay (%95 CI, 0-141,7) izlendi, medyan sağkalım VKİ gruplarından etkilenmedi ($p=0,8$). APL grubunda ise tedavi olarak fit hastalar ATRA+idarubisin (AIDA) tabanlı rejim ve frajil ve komorbiditesi olan hastalar ATRA+ATO tabanlı rejim aldılar. APL grubunda ise ortanca sağkalıma ulaşamadı, ortanca sağkalım VKİ grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,8$). Hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı %0, %66,7 ve %33,7 olarak izlenmiştir ($p=0,001$)(tablo 2).

Obeziteyi ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) predikte eden faktörler olarak demografik veriler yaş, cinsiyet ve hastalık tipi (APL-non-APL) olarak univariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş obezite üzerinde etkisi olan tek faktördü ($p=0,001$) (tablo3).

Tartışma

Çalışmamızda vücut kitle indeksinin diğer AML ve APL grupları arasında farklı olduğu diğer çalışmaların aksine izlenmedi. AML ve APL nin sağkalımları arasında fark izlenmedi. Kilo, boy, vücut kitle indeksi iki grup arasında benzerdi. Obeziteyi predikte eden faktörler incelendiğinde etkili olan tek faktör yaş olarak izlendi. Çalışmamızda hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı %0, %66,7 ve %33,7 olarak izlenmiştir.

Obezite, pro-enflamatuar sitokinlerin (örneğin IL-6) ve adipositokinlerin (örn. Adiponektin, leptin), hiperinsülinemi, insülin direnci ve yüksek insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimi ile karakterize kronik bir inflammatuar durumdur (22,23). Tüm bu faktörler klinik olarak hematopoitik hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozdaki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (24,25). Ayrıca, yağ dokusu adipositleri, kemik iliği mikroçevresi içinde lokal bir enflamatuar durumu teşvik ederek T hücrelerini ve makrofajları aktive

ederek inflamasyonda rol oynar (23,26). Hematolojik malignitelerin başlatılmasında ve sürdürülmesinde kemik iliği mikroçevresinin (yani adipositler, endotel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar) oynadığı önemli rolü gösteren kanıtlar vardır (27).

AML nin insidansı ve klinik sonuçları üzerinde obezitenin etkisi olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (4,5,28,29). Bazı çalışmaların sonucunda obezite lösemi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. APL, AML alt tipleri altında en iyi tanımlanmış alt gruptur. APL ile VKİ arasındaki ilişkinin patofizyolojisine yönelik araştırmalarda, Tabe ve ark. leptin reseptörünün APL hücreleri üzerinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir ve mezenkimal kök hücreden elde edilen adipositler ile APL hücreleri ile birlikte kültür yapıldığında APL hücrelerinin ATRA ve doksorubisine bağlı apoptoza duyarlılığında önemli ölçüde azalma izlenmiştir (30). Mazzerelli ve ark ise APL de pro-inflamatuar ω -6 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA, linoleik ve araşidonik) metabolizmasında rol oynayan birkaç genin upregülasyonunu saptamıştır (31).

VKİ nin bazı dezavantajları vardır. Çok uzun boylu veya ileri yaşlarda bireylerde yağlanmayı değerlendirmek için uygun değildir. Ayrıca, bazı çalışmalarda hastalar tarafından bildirilen boy ve kilo yanlış olabilir ve bu nedenle doğru olarak sınıflandırma yapılamaz. Obez bireylerde visceral ve subkutan yağ dağılımlarında farklılık gösterebilir, bu nedenle aynı VKİ ye sahip iki birey arasında yağ dağılımındaki farklılığa bağlı olarak risk faktörlerine ya da ilaçlara daha farklı yanıtlar izlenebilir (32).

APL hastaların literatürde daha obez izlenmesine rağmen çalışmamızda obezite açısından APL ile APL dışı grupları benzerdi, bunun nedeni merkezimizdeki tüm APL ve AML hastalarının kayıtlarına ulaşamaması nedeniyle çalışmaya alınamaması olabilir. Aynı şekilde başka bir çalışmada APL hastaları AML hastaları göre daha kilolu olarak izlenirken, çalışmamızda her iki grupta medyan kilo benzerdi (19,20,21).

Obezitenin AML hastalarında genel sağkalıma (OS) etkisi olmadığını bulmamız

çoğu literatür ile farklıydı ancak AML hastaları VKİ ilişkisini inceleyen Shufen Li ve ark. tarafından yapılan meta analizde de obezitenin AML hastalarında OS üzerine etkisi izlenmedi (32,33). Shufen Li ve ark. çalışmasında APL hastalarında obezitenin OS üzerine olumsuz etkisi izlenirken, çalışmamızda bu etki izlenmedi, bunun nedeni APL hasta grubumuzda az hasta olması ve mortalitenin düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı 0%, 66,7%, ve 33,7 olarak izlenmiştir (p=0,001). AML hastalarında yaş ve VKİ arasında doğrudan bir ilişki izledik,

bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumluydu (18,19,34).

Çalışmamızın sınırlılıkları içerisinde, çalışmada kliniğimizde tedavi olan tüm AML hastalarının tedavi öncesi vücut kitle indeksi kayıtlarına ulaşmamış olmak, APL ve APL dışı hastaların sitogenetik olarak risk durumunun ve remisyon durumunun değerlendirilmemesi, hastaların komorbiditelerine yer verilmemesi sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda AML ve APL de obezitenin etkisi izlenememiş olup sadece yaş ile obezite ilişkisi izlenmiştir. Bu bulguları doğrulamak ve arkasındaki biyolojik nedenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368(9550):1894-907.
2. Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther*. 2013; 138(2):197-210.
3. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945):755-65.
4. Poynter JN, Richardson M, Blair CK, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40:134-40.
5. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012; 36(7):868-75.
6. Wong O, Harris F, Yiyang W, Hua F. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of personal characteristics, lifestyle and environmental risk factors by subtypes of the WHO classification. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 55(3): 340-52.
7. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2390-8.
8. Söderberg KC, Kaprio J, Verkasalo PK, et al. Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: a cohort study of Swedish and Finnish twins. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1232-38.

9. Strom SS, Oum R, Elhor Gbitto KY, Garcia-Manero G, Yamamura Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors: a Texas case-control study. *Cancer*. 2012; 118(18):4589-96.
10. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9):1875-91.
11. Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia as a paradigm for targeted therapy. *Semin Hematol*. 2004;41(2 Suppl 4):27-32.
12. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114(25):5126-35.
13. Grignani F, De Matteis S, Nervi C, et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor-alpha recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature*. 1998 ;391(6669): 815-8.
14. Altucci L, Leibowitz MD, Ogilvie KM, de Lera AR, Gronemeyer H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6(10): 793-810.
15. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019; 133(15); 1630-43.
16. Lo-Coco F, Orlando SM, Platzbecker U. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(15):1472.
17. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002;99(3):759-67.
18. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis

- from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol.* 2016; 91(2):199-204.
19. Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1997; 11(10):1661-4.
 20. Tedesco J, Qualtieri J, Head D, Savani BN, Reddy N. High Prevalence of Obesity in Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Implications for Differentiating Agents in APL and Metabolic Syndrome. *Ther Adv Hematol.* 2011; 2(3):141-5.
 21. Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood.* 2012; 119(1):49-54.
 22. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1229:45-52.
 23. Meijer K, de Vries M, Al-Lahham S, et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One.* 2011 Mar 23;6(3):e17154.
 24. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr.* 2011; 22; 3:12.
 25. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(25):14564-8.
 26. Caers J, Deleu S, Belaid Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia.* 2007; 21(7): 1580-4.
 27. Askmyr M, Quach J, Purton LE. Effects of the bone marrow microenvironment on hematopoietic malignancy. *Bone.* 2011;48(1):115-20.
 28. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist.* 2010; 15(10):1083-101.
 29. Ross JA, Parker E, Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR. Body mass index and risk of leukemia in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(11 Pt 1): 1810-3.
 30. Tabe Y, Konopleva M, Munsell MF, et al. PML-RAR alpha is associated with leptin-receptor induction: the role of mesenchymal stem cell-derived adipocytes in APL cell survival. *Blood.* 2004;103(5):1815-22.
 31. Mazzarella L, Botteri E, Matthews A, et al. Obesity is a risk factor for acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica.* 2020;105(6):1559-66.
 32. Li S, Chen L, Jin W, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):17998.
 33. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):808-17.
 34. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012; 307(5):491-7.

Yazışma adresi: semih1736@hotmail.com

Orcid ID:

Semih Başçı 0000-0003-4304-9245

Samet Yaman 0000-0003-4081-1070

Esra Durmuşoğlu 0000-0003-2396-3945

Tuğçe Nur Yiğenoğlu 0000-0001-9962-8882

Bahar Uncu Ulu 0000-0002-6230-9519

Mehmet Bakırtaş 0000-0003-3216-482X

Derya Şahin 0000-0002-0945-8398n

Tahir Darçın 0000-0001-5073-1790

Hikmetullah Batgı 0000-0002-5993-1403

Mehmet Sinan Dal 0000-0002-5994-2735

Merih Kızıl Çakar 0000-0003-0978-0923

Fevzi Altuntaş 0000-0001-6872-3780

Doi: 10.5505/aot.2021.19970