

37824

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA
İNERLÖKİN-6 VE C-REKİTİF PROTEİNİN
İNCELENMESİ

(Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uz.Dr.Melih AKTAN



İstanbul - 1994

T.C. YÜKSEKÖRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

Okudukça daha ilginç gelen ve çalışma isteğimi arttıran bu tez konusunu bana veren tez hocam hematoloji bilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Şakir Erdem'e, tezimi büyük bir titizlikle eleştiren sayın Prof.Dr.Günçağ Dinçol'a, hematoloji bilim dalımızın değerli öğretim üyelerine, yapıcı eleştirilerinden dolayı sayın Uz.Dr.Hüseyin Keskin'e, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Düzen Laboratuvarı sahibi sayın Prof.Dr.Yahya Laleli ve Uz.Dr.Altan Yalçınmer'e bu vesileyle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER**SAYFA**

1.Önsöz	1
2.İçindekiler	2
3.Kısaltmalar	3
4.Genel Bilgiler	4
5.Materyal ve metod	25
6.Bulgular	30
7.Tartışma	40
8.Grafikler	47
9.Özet	50
10.Kaynaklar	51

KISALTMALAR

IL-6	İnterlökin-6
CRP	C-reaktif protein
MM	Multipl myelom
BJ	Bence Jones
LI	"Labeling index"
P.Eph	Protein elektroforezi
BUN	Kan üre azotu
HLA	"Human leukocyte antigen"
LÖK	Lökosit
TROM	Trombosit
ST	Stab (çomak) nötrofil
SE	Segment (parçalı) nötrofil
LE	Lenfosit
MO	Monosit
EO	Eosinofil
BA	Bazofil
RU	Rulo formasyonu
PL	Plazma hücresi
SED	Eritrosit sedimentasyon hızı
KRE	Serum kreatinini
ÛRAS	Ûrik asit
LDH	Laktat dehidrogenaz
ALB	Albümin
AĞ ZİN	Ağır zincir
HAF ZİN	Hafif zincir
İDR EPH	İdrar elektroforezi
Kİ'de SEL	Kemik iliğinde sellülarite
Kİ PL H	Kemik iliğinde plazma hücresi
Kİ BIOP İNF.	Kemik iliği biopsisinde infiltrasyon
Kİ FİBR	Kemik iliği biopsisinde fibroz

GENEL BİLGİLER

TANIM

Plazma hücreli myelom ya da daha sık kullanılan adıyla multipl myelom , kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrolsüz ve malign bir artışı ifade etmek için kullanılır. Neoplastik hücreler, anormal miktarlarda monoklonal proteinler (IgG,IgA,IgD,IgE ya da lambda veya kappa şeklinde hafif zincirler) salgırlar veya nadiren hiç bir protein salgılamazlar. Multipl myelomun klinik belirtileri oldukça fazla ve hastadan hastaya değişkenlik gösterir, ancak çoğunlukla tümör oluşumu, osteoliz, kan yapımının bozulması, hipogammaglobulinemi ve böbrek hastalığı biçimindedir.

TARİHÇE

Hastalık ilk kez 19. yüzyıl ortalarında tanımlanmıştır. John Dalrymple, Henry Bence Jones (BJ) ve William MacIntyre, 46 yaşında bir erkek hastanın aylarca kemik ağrıları çektikten sonra 1.1.1846'da Londra'da öldüğünü bildirmişlerdir. Multipl myelom terimi ilk kez 1873'de Rustizky tarafından kullanılmıştır. Hastalığın ilk detaylı tanımlamasını 1889'da Kahler yapmıştır. Plazma hücreleri ile myeloma hücreleri arasındaki yakın benzerliği 1900'da Wright bildirmiştir. Ancak kemik iliği aspirasyonu 1930'yu yıllara kadar standart bir müdahale olmadığı için hastalığın tanısında güçlük çekilmiştir. 1930'yu yıllarda Protein Elektroforezinin kullanılmaya başlanmasından sonra serumdaki anormal protein farkedilmiştir. Hastalığın tedavisi 1958'lere kadar mümkün değildi. O yıl Blokhin ve ark.ları L-fenilalanin mustard'ın 6 hastadan 3'ünde ciddi düzelmeler sağladığını bildirmelerinden sonra bu ilacın hastalığın tedavisindeki değeri başka çalışmacılar tarafından da teyid edilmiştir [78].

İNSİDANS

MM'un yıllık insidansı 100.000'de 2.6 ile 3.3 arasında değişir. İnsidans yaşla

artar ve erkeklerde 80, kadınlarda 70 yaşın üzerinde en yüksek değere ulaşır. Tanı konulduğu sırada ortalama yaş 65'tir. Hastalık genç erişkinlerde, hatta çocuklarda bile olabilir, ancak 40 yaşın altında son derece nadirdir (olguların ancak %2'si 40 yaşının altındadır). Ancak 20 yaşının altında olgular bile bildirilmiştir[40,65]. Kadın/erkek oranı ise 3/2'dir. Zencilerde 2 misli daha fazla görülür[16]. MM tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu teşkil eder. 1945 ile 1965 yılları arasında hastalığın insidansı 2 misli artmış olup bu durum reel bir artıştan ziyade protein elektroforezi ve kemik iliği aspirasyonunun klinik pratikte daha çok kullanılmasına bağlanmıştır.

ETYOLOJİ

Genetik Faktörler : Multipl Myelom (MM)'lu hastaların 1. derecedeki akrabalarında MM daha sık olarak bulunmuştur. MM'luların akrabalarında diğer monoklonal gammopatiler de daha sık olarak bulunmuştur.

Radyasyon : Hiroşima ve Nagasaki'deki atom bombası patlamasından sonra MM insidansı artmıştır. Risk 20 yıllık bir latent dönemden sonra ortaya çıkmıştır. Düşük doz radyasyon ile MM arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Kronik Antijenik Stimülasyon : Kronik kolesistit, osteomyelit, allerjen enjeksiyonlarıyla yapılan desensitizasyon, romatoid artrit gibi hastalıkların MM gelişmesinde rolü olduğu ileri sürülmüşse de böyle bir ilişkiyi emin bir biçimde ortaya koymak güçtür [24]. Finlandiya'daki romatoid artritli hastalarda MM sıklığı genel nüfusa göre iki kez fazla olarak bulunmuştur.

Kromozom Anomalileri : Sabit bir kromozom anomalisi olmamakla beraber MM'daki kromozom değişiklikleri rastgele değildir. 1. ve 14. kromozomlarda rearanjmanlar, 3., 5., 7., 9. ve 11. kromozomlarda trisomi ve 8. ve 13. kromozomlarda monosomi bulunmuştur[56].

FİZYOPATOLOJİ

Eskiden hastalığın olgunlaşmış B lenfositlerinde olduğu düşünülürken, son yıllarda malign transformasyonun hematopoietik "stem cell" düzeyinde olduğu fikri hakim olmaktadır[66]. Çünkü pek çok myelom hücresinin üzerinde hem plazma hücrelerine, hem de myeloid hücrelere ait antijenlerin bulunduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca MM'lu hastaların anöploid hücrelerinin CALLA, myelomonositer, megakaryositik, eritroid ve doğal katil hücre "marker"ları taşıdıkları bulunmuştur[31, 34, 36, 45,72].

Malign transformasyona uğramış olan bu hücrelerin esas büyüme faktörü interlökin-6 (IL-6)'dır. Myelom hücreleri hem bu sitokini salgırlar, hem de bu sitokin için reseptör eksprese eder, yani IL-6, myelom hücrelerini otokrin olarak stimüle eder[22]. IL-6 'nın plazma hücrelerinde, çok daha fazla olarak kemik iliğindeki stroma hücrelerinde yapıldığı gösterilmiştir (IL-6 ya ait mRNA stroma hücrelerinde myelom hücrelerinden daha fazla bulunmuştur) [39]. IL-6 yapımının, ayrıca interlökin-1- α , "tumor necrosis factor (TNF)" ve trombosit kökenli büyüme faktörü tarafından da artırıldığı saptanmıştır[26, 35, 43]. İnterlökin-4 ise IL-6 sekresyonunu inhibe eder, MM gelişimini geciktirir[39].

Plazma hücreli tümörlerin oluşumu kemik harabiyetine, kemik iliği yetersizliğine, monoklonal antikorların yapımına, normal antikor yapımının supresyonuna ve böbrek yetersizliğine yol açar[2]. Hastalık semptomatik döneme geçmeden önce aylarca, hatta yıllarca süren asemptomatik ve stabil bir dönemden geçebilir. Kemik ağrıları ile ortaya çıkan semptomatik fazın, tedavi edilmeyen hastalarda 3 ile 10 ay kadar sürdüğü hesaplanmıştır. Malign hücre kitlesinin büyüme hızı sonraki nökslerde artar ve nihayet hasta terminal akut faza girer.

Plazma hücreleri esas olarak kemik iliğinde, lenf düğümlerinde, dalakta, solunum yollarının ve gastrointestinal kanalın submukozasında yapılır ve plazma hücre tümörleri bu yerlerden herhangi birinden çıkabilir. Çoğu plazma hücre tümörleri IgG, IgA,

IgD, IgE veya hafif zincir yaparlar. Kemik iliğinden köken almış olan tümör, tanı konduğu zaman hastaların %80'inde , tipik, "zamba ile delinmiş gibi" litik lezyonlar ve osteoporozla neden olur. Hastaların %5'i lenfadenomegali ve splenomegali ile müracat ederler. Waldenström makroglobulinemisi olan hastaların ise çoğunda lenfadenomegaliler ve sadece %14'ünde litik kemik lezyonları tesbit edilebilir.

Soliter Plazmositom

Plazma hücre tümörlerinin çoğu kemikte çok sayıda tümör meydana getirerek diffüz plazmositoza yol açarlar[61]. Bu tümörler nadiren kemikte soliter plazmositom veya ekstramedüller plazmositom olarak karşımıza çıkar.

Ekstramedüller plazmasitomlar genellikle solunum yollarında ortaya çıkarlar, ancak herhangi bir dokuda da meydana gelebilir[62]. Olguların %4'ünü teşkil ederler. Ekstramedüller plazmasitomlar, diğer plazma hücre tümörlerinden farklıdır; çocuklar ve genç erişkinler de dahil daha geniş bir yaş grubunun hastalığıdır, lokal radyoterapi ve tümörün cerrahi olarak ekstrepsyonu ile uzun süre kontrol altına alınabilir.

Soliter myelom kemikte plazma hücrelerinden meydana gelmiş tek bir tümöral kitledir. Plazma hücre tümörlerinin %3'ünü teşkil eder.

İskelet Bozuklukları

İçlerinde hematopoietik bakımdan aktif kemik iliği bulunan kemiklerdeki plazma hücre topluluklarının etrafında diffüz yada lokalize osteoliz vardır. Osteoblastik reaksiyon çok nadiren meydana gelebilir. Osteoliz ve hastanın uzun süre hareketsiz kalması sebebiyle kemiklerden kalsiyum mobilize olur. Hasta kemik ağrıları nedeniyle yatağa bağlı hale gelirse, başlangıçta olmasa bile hiperkalsemi mutlaka gelişecektir.

MM'lu hastalardaki osteolitik lezyonlar ve demineralizasyon, neoplastik hücreler tarafından salgılanan osteoklast active eden faktör (O.A.F)' ün osteoklastları aktive etmeleri sebebiyle meydana gelir. Bu faktörün, MM'lu hastaların kemik iliği hücrelerinin kültürü sırasında plazma hücreleri tarafından kültür ortamına salgılandıkları gözlenmiştir. Benzeri durum lenfomalı hastaların kemik iliği kültürlerinde

gösterilememiştir. Lökosit kültürlerinde kemikte resorpsiyona yol açan interlökin-1, lenfositotoksin ve tümör nekroz faktör-beta gibi sitokinler saptanmıştır[12, 59]. Lenfositotoksine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar dört myelom hücre dizisinin süpernatantındaki osteoklast aktive edici faktör özelliğinin ortadan kalmasına yol açmıştır[44]. Muhtemelen bu sitokin myelom hücreleri tarafından yapılan esas O.A.F'dir.

KEMİK İLİĞİ : MM'lu hastalarda infiltrasyonun derecesi ile orantılı olarak kemik iliği fonksiyonları bozuktur. İlk önce ve en sık olarak eritropoiez bozulur. Granülopoiez ve trombositopoiez hastalığın ilerlemesi ve tedaviden etkilenir.

Monoklonal Serum ve İdrar Proteini

MM'da tek bir immunoglobulin tipinin ya da bir kısmının gereğinden fazla yapımıyla birlikte normal immunoglobulinlerin supresyonu söz konusudur. Anormal protein kimyasal ve immunolojik bakımdan homojendir ve çünkü tek bir myelom hücresinden kaynaklanan klon tarafından imal edilmektedir.

Sağlıklı insanlarda her bir immunoglobulin sınıfının üretim yüzdesi şu biçimdedir : IgG %52, IgA %37, IgM %10.4, IgD %0.6 ve IgE 0.03. Plazma hücreleri immunoglobulinleri yaklaşık aynı hızda sentezledikten serumdaki antikor konsantrasyonu plazma hücre sayısını göstermektedir. MM'daki immunoglobulin tiplerinin hastalar arasındaki dağılımının, normal serum immunoglobulin oranlarına uygunluk göstermesi sebebiyle neoplastik transformasyonun bu hücreler arasından rastgele meydana geldiği düşünülmektedir. Bazı MM olgularında salgılanan protein sadece ağır zincirin Fc kısmından ibarettir. Bazılarında ise bir IgG molekülünün ağır ve hafif zincirlerden ibaret olan yarısı F(ab)' salgılanır.

MM olgularının %0.5'inde iki veya daha fazla paraprotein yapılmaktadır. En sık karşılaşılan kombinasyon IgM ile birlikte IgG veya IgA'dır. Çoğunlukla hafif zincir tipleri aynıdır. Ancak nadir de olsa aynı ağır zincir tipinin hem lambda, hem de kappa hafif zinciriyle birleştiği gözlenmiştir. Bu iki immunoglobulin monoklonal ya da biklonal

olabilir[73]. Bazı olgularda her iki immunoglobulinin idyotiplerinin birbirinin aynı olması bunların monoklonal kökenli olduğuna delalet etmektedir.

MM'lu hastaların %10'unda yalnızca hafif zincir sekrete edilir. Malign hücrelerin ağır zinciri hiç mi üretmedikleri, hafif zincirle birleşme yeteneği olmayan defektif ağır zincirler mi ürettiği, yoksa ağır ve hafif zincirlerin birleşmelerinde mi bir bozukluk olduğu bilinmemektedir. İdrarla günlük atılan hafif zincir (BJ proteini) hafif zincirin yapım hızına bağlı olduğu kadar plazma hacmi, yıkım hızı, böbreğin katabolizma hızı ve günlük idrar miktarı ile de ilgilidir. Hafif zincirin böbrek klirensi, proteinin molekül ağırlığı ile ters orantılıdır. Günlük hafif zincir atılım bir kaç 100 mgr ile 40 gr arasında değişebilir. Hafif zincir atılım ısıtma yöntemleri ile %40, daha hassas tekniklerle ise %70 hastada saptanabilir.

MM'lu hastaların %1'inde serum ve idrarda monoklonal proteinlere hiç rastlanmaz (non-sekretuar myelom). Bu hastalardan bazılarında hücre içinde ağır ve hafif zincirler saptanmıştır, ancak bunları sekrete edemezler. Bazılarında ise hiç sentez olmamaktadır.

MM'lu hastaların serumlarında normal immunoglobulin düzeyleri, özellikle BJ myelomlu ve non-sekretuar olan olgularda çok azalmıştır. Normal B hücrelerinin sayıca azalmış olması [62] buna sebep olabilir. B lenfositlerindeki immunoglobulin reseptörünün yapısını değiştiren ve bu sebeple antijeni tanımasını engelleyen RNA subünitelerinin salgılanmakta olduğu ileri sürülmüştür. Diğer taraftan myelom hücrelerinden normal B lenfositlerinin antijene cevap olarak proliferasyonunu engelleyen inhibitörlerin salgılanabileceği, inhibitör mononükleer B lenfositlerinin immunoglobulin sentezini engelleyebilecekleri ileri sürülmüştür[23]. Hangi mekanizma ile olursa olsun etkili bir tedavi neticesinde antikor sentezi normalleşir.

Monoklonal Proteinin Etkileri

~~Hiperviskozite~~
Hiperviskozite Sendromu : Hiperviskozite sendromu M protein miktarı

yüksek ve paraproteinin fiziksel olarak anormal olduğu hastalarda görülür. En çok makroglobulinemili hastalarda karşımıza çıkar. Hiperviskozite çok yüksek konsantrasyondaki paraproteinin eritrositlerde aggrage olmalarına yol açar ve böylece kan akımını engeller. Anormal proteinin konsantrasyonu kadar büyüklüğü, şekli, anormal proteinlerin kendi arasında (kimyasal bağ) ve eritrositlerle ilişkileri, hiperviskozitenin oluşup oluşmayacağında etkili olan parametrelerdir. Bazı hastalarda paraproteinin kriopresipitat teşkil edip etmediği önemli bir faktördür. Hiperviskozite sendromunun meydana geldiği hastaların çoğunda M proteinin 3 gr/dl' nin üzerindedir ve dolaşım ve hemostaz problemleri meydana geldiği zamanlarda plazma viskozitesi en az 3 misli kadar artmıştır.

β-2 Mikroglobulin : MM'lu hastalarda hücre "turnover"ının artması ve böbrek yetersizliği bu proteinin serum düzeyinin artmasından sorumludur. *β-2* mikroglobulin "class I" HLA antijenlerinin *β*-zincirini oluşturur. Bu antijenlerin diğer zincirleri 6. kromozomun uzun kolunda kodlanmalarına karşın, *β-2* mikroglobulin 2. kromozomda kodlanır. *β-2* mikroglobulin tayininin MM tanısına katkısı azdır. Ancak sağkalımla en fazla ilişki olan parametre olduğu saptanmıştır[70].

Böbrek Tutulması :

MM'lu hastaların %50'sinde enfeksiyon, immün kompleks, hipertansiyon veya vasküitle ilişkisi olmayan kendine özgü bir böbrek hastalığı meydana gelir[33]. Böbrek hastalığının esas sebebi böbrek tubuluslarında hafif zincirlerin silendirler teşkil etmeleri ve diffuz olarak monoklonal proteinlerin böbrek dokusuna çökmesidir[71].

Böbrek tubulus disfonksiyonu : Glomerülden filtre edilmiş olan hafif zincirler tubulus hücreleri tarafından reabsorbe edilirken harabiyete yol açarlar. Böbreklerin idrarı asitlendirme ve konsantre etme yetenekleri azalır. Bazı hastalarda tubulus fonksiyon bozukluğu özel bir biçim alır ve glikoz, fosfat, amino asit, potasyum ve diğer elektrolitler idrarla kaybedilir (*eripkin tipte Fanconi sendromu*). Bu sendrom MM tanısından çok daha önce gelişebilir ve özellikle kappası tipi hafif zincir salgılayan hastalarda olur[41].

Myelom Böbreği : Tubuluslardaki yoğun silendir bulunur. Silendrin bir kısımları çok nüveli dev hücreleriyle çevrelenmiştir. Silendirler M proteininden ve az miktarda albüminden ibaret olabilir. Böbrek yetersizliği olan hastaların idrar sedimentlerinde bulanabilmelerine karşın böbrek fonksiyonları normal olan hastaların idrarında bulunmaz. Silendirler büyük olduklarında, etraflarındaki interstisyel dokuda akut ya da kronik iltihabi reaksiyona yol açarlar.

İdrar asidifikasyonunda kusur nisbeten nadirdir, ancak bilhassa hipokloremik metabolik asidozu olan hastalarda hatıra gelmelidir. Renal tubuler asidozun sebebi silendirlerin böbrek tubuluslarında yaptığı hasardan dolayıdır.

Bütün hafif zincirler nefrotoksik değildir. Lambda hafif zinciri sekrete eden hastalarda böbrek yetersizliği gelişme ihtimali, kappa hafif zinciri sekrete eden hastalara göre daha fazladır.

Amiloid böbreği : Böbreklerde iki tip M proteini birikmesi göze çarpmaktadır : Lambda hafif zincirinin çoğunlukta olduğu depolanma (amiloid) ve kappa hafif zincirinin çoğunlukta olduğu depolanma (nonamiloid). Amiloid maddesi böbrekte daha ziyade tubulusların bazal membranında, kan damarlarında ve interstitiumda depolanır. Nonamiloid hafif zincir birikimi glomerüllerde, tubulus bazal membranlarında ve kan damarlarında olur. Hafif zincir depolanması glomerüllerin büyük bir kısmına yayıldığı zaman hastalarda nonselektif proteinüri ile giden bir nefrotik sendrom tablosu gelişir, artık idrarlar atılan esas protein hafif zincir değildir. İdrar elektroforezinde gamma bandı büyük, albümin bandı küçükse (*tubuler pattern*) böbrek harabiyeti tubuluslar düzeyindedir. Eğer hakim olan band albümin bandı ise (yani serum protein elektroforezinin şekline benziyorsa) (*glomerüler pattern*) böbrek lezyonu glomerülleri de tutmuş demektir.

Hiperkalsemi : Tanı konduğu zaman hastaların %30'unda serum kalsiyumu 11 mgr/dl'nin üzerindedir ve hastalığın seyri sırasında bir %30'unda daha bu düzeyin üzerine çıkar. Hiperkalsemi en çok yaygın kemik harabiyeti, azotemisi ve hiperürisemisi

artar ve MM'lu hastalarda önemli bir ölüm sebebidir.

Hastaların başlangıçtaki enfeksiyonlarının hemen hemen tamamı *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve diğer streptokoklar tarafından meydana getirir. Daha sonraları ise *Staphylococcus aureus* enfeksiyonların %80 nedenini teşkil eder. Antikor cevabında esas bozulmuş olan primer antikor cevabıdır. Hastalar bir kaç herpes zoster atağı geçirebilir ve attenüe aşlar tehlikeli olabilir. Gram-negatif bakterilerle olan enfeksiyonların da sıklığı artmıştır, ancak bunlar çoğu kere hayatı tehdit etmeyen idrar yolları enfeksiyonu biçimindedir.

Trombositopeni başlangıçta yoksa bile tedaviyle meydana gelecektir. Hastalarda trombositopeni olmasa bile, paraproteinler pıhtılaşma faktörleriyle interaksiyona girebileceklerinden ve trombosit fonksiyonunu bozabileceklerinden kanama belirtileri olabilir.

Hiperviskozite : Purpura, ekimoz, epistaksis, gastrointestinal kanama, başağrısı, venöz konjesyon, hemoraji ve eksüdalar sebebiyle görme kaybı veya bulanık görme, şuur bulanıklığı (coma paraproteinemicum) ve çeşitli iskemik nörolojik semptomlar , hiperviskozitenin sık karşılaşılan belirtileridir. Bu sendrom MM'lu hastaların %2'sinde meydana gelir.

Nörolojik Bozukluklar

Medulla spinalis basısyı : Hastaların yaklaşık %10'unda meydana gelir. Plazma hücreli tümör çoğunlukla vertebradadır ve spinal kanala doğru ilerleyerek ekstradural basıya sebep olur. Tedavinin başarılı olması açısından erken tanı önemlidir. Bir dermatoma lokalize, öksürme, aksırma ve ıkınma ile şiddetlenen radiküler tipteki ağrı genellikle ilk belirtidir. Duysal ve motor kusur, sfinkter kusuru ve parapleji geç belirtilerdir. Nükleer manyetik rezonans tipik osteolitik lezyonları ve medulla basısı tehdidini göstermesi açısından daha duyarlıdır ve tedavinin daha erken başlanabilmesini sağlar.

Kapral tünel sendromu : El bileğindeki fleksör retinakulum içinde amiloid

depolanması median siniri sıkıştırarak karpal tünel sendromuna neden olabilir.

Sensorimotor nöropati : Plazma hücre tümörlü hastaların yaklaşık %1'inde amiloid ve plazma hücre infiltrasyonu olmaksızın distal bir sensorimotor nöropati gelişebilir. Bu nöropati plazma hücre tümörünün uzak etki("remote effect")sidir, çünkü esas hastalığın radyoterapi ya da kemoterapi ile düzeltilmesinden sonra hafifler.

Japonya'dan polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt değişiklikleri ile giden bir tablo bildirilmiştir (POEMS). POEMS sendromunda IL-6 düzeyleri özellikle yüksek bulunmuştur[19].

MM'lu hastalarda konjestif kalb yetersizliği, nefrotik sendrom veya doğrudan plazma hücreleriyle infiltrasyon neticesi plevral effüzyon gelişebileceği bildirilmiştir[42].

LABORATUAR BULGULARI

PERİFERİK KAN : Hastaların 2/3'ünde hemoglobin (Hb) 12 gr/dl'nin altındadır. Anemi normokrom normositer olup genellikle hafif , ya da orta derecededir. Plazmadaki protein konsantrasyonunun artması plazma hacminin artmasına ve dilüsyonel tipte bir anemiye yol açar. Malign plazma hücrelerinin fazla tüketimine bağlı olarak folik asit eksikliği de olabilir. Elektronik kan sayma cihazlarında eritrosit hacmi , agregat teşkil etmiş eritrositler sebebiyle yanlış olarak yüksek bulunabilir. Patolojik rulo formasyonu ve yüksek sedimentasyon hızı, paraproteinlerin sık görülen etkileridir. MM'daki eritrosit sedimentasyon ölçümünün önemli ve tipik bir özelliği 1/2, 1 ve 2 saatlik değerlerin birbirine çok yakın olmasıdır. MM olgularının %80'inde sedimentasyon hızı artmıştır. Çoğunlukla 1 saatte 100 mm'nin üzerindedir. Sedimentasyon hızı üzerine gamma-globulinlerin artışı kadar düşük albümin düzeyinin ve CRP gibi artmış olan akut faz reaktanlarının da etkisi olabilir. Bence Jones myelomunda ve asekretuar myelomda ise normal sınırlardadır[67].

Tanı konduğu zaman hastaların %10-15'inde nötropeni ve trombositopeni

vardır. Tedavi görmemiş olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni genellikle hafiftir. Nötropeni sebebiyle total lökosit sayısı $3000-4000/mm^3$ civarındadır. Perifer kanında az sayıda plazma hücresi görülebilir. Plazma hücrelerinin mutlak sayısı mm^3 'te 2000'i geçerse *plazma hücreli lösemiden* bahsedilir.

Paraprotein etkisiyle kan gruplarının tayini güç olabilir.

KEMİK İLİĞİ : MM tanısının konulabilmesi için kemik iliği incelemesi şarttır. Plazma hücreleri yer yer toplanmalar gösterdiğinden, kemik iliği aspirasyon ve biopsisinden iyi bir netice alabilmek için müdahalenin kemik hassasiyetinin veya radyolojik olarak osteolizin fazla olduğu yerlerden yapılması yararlı olur. Kemik iliğindeki hücrelerin %10 ile %95'ini olgun ya da immatür plazma hücreleri (myelom hücreleri) oluşturur. Alınan kemik iliği numunelerinde plazma hücre oranı değişik olabildiğinden, hastalıktaki total tümör yükü konusunda yanıltıcıdır.

Myelom hücreleri bol, bazofilik sitoplazmalı, eksantrik nükleuslu, belirgin nükleolusları ve paranükleer "halo"ları olan hücrelerdir. Mitoza nadiren rastlanır. Çok nüveli plazma hücrelerine sıkça rastlanır ve bazı hücrelerin sitoplazmalarında vakuoller ve inklüzyonlar cisimleri bulunur. Kronik iltihabi hastalığı olanların plazma hücreleri tamamen normal plazma hücrelerine benzerken, akut gelişmiş myelomu olan hastalarda öylesine atipik olabilir ki plazma hücresi olduğuna karar vermek dahi mümkün olmayabilir. Belki de en önemli özellik nükleositoplazmik asenkronidir. İmmunofenotipik olarak bu plazma hücreleri B işaretleyicilerini kaybetmişlerdir, ancak CD38 kuvvetle pozitifdir.

Kemik iliği bulguları müphem ve tanı koydurucu değilse, ancak serum ve idrarda monoklonal protein ve MM'a uyan radyolojik belirtiler varsa, histopatolojik tanı için kemik iliği biopsisi yapılabilir. Kemik iliği biopsisinde plazma hücre infiltrasyonu ve buna eşlik eden bir myelofibroz dikkati çeker. Sekonder olan bu myelofibroz, tedavi ile plazma hücre infiltrasyonu azaldığında geriler. Bir çalışmada aspirasyonda plazma hücre sayısı az iken biopside infiltrasyonun daha fazla olduğu saptanmıştır[4].

SERUM BİOKİMYASI : Azotemi siktir. Plazma hücrelerinin yıkımına bağlı olarak gelişen hiperürisemi tedavi ile daha da artar. Böbrek yetersizliği olduğunda daha da kötüleşir. Hiperkalsemi siktir. Özellikle yaygın kemik tutulumunun olduğu hastalarda ve BJ myelomu olgularında hiperkalsemi fazladır. Litik lezyonlar sebebiyle beklenen alkalen fosfataz artışı, yaygın kemik lezyonları olan hastalarda bile yoktur. Parçalanmış plazma hücrelerinden açığa çıkan laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi MM'da artmıştır ve zayıf bir prognostik değeri vardır. Albümin MM'da çoğu kere normal sınırlar içinde bulunur, ancak düşük de olabilir. Düşük albümin değeri kötü bir prognoz faktörüdür[21]. Serum β -2 mikroglobulin değeri, plazma hücreli neoplazmların aktivitesi ile orantılı olarak artar.

İMMUNOGLOBULİN TAYİNLERİ : MM'un tipik laboratuvar parametresi olan M bandı(paraprotein), stabil MM ve benign monoklonal gammopati de 3.0 g/dl'nin altında (normal sınırlar içinde) dir. Daha yüksek değerler hastalığın aktif olduğunu ve böbrek yetersizliğinin geliştiğini gösterir. M bandı IgG ise çoğunlukla gamma bandında, sivri ve simetriktir. IgA ise β veya α -2 bandında olabilir ve daha yayvandır. Bunun sebebi IgA'ların agregatlar teşkil etmeye eğilimli olmalarındandır. BJ myelomunda M bandı yoktur. Normal immunoglobulin yapımı suprese olduğundan hipogammaglobulinemi bulunur. Ancak böbrek yetersizliği geliştiğinde (BJ myelomunda siktir) hafif zincir atılamayacağından küçük bir M bandı ortaya çıkar.

İdrarla protein atıldığı tesbit edildiğinde idrar elektroforezi yapılmalıdır, çünkü hafif zincirle birlikte albümin de itrah edilebilir. Protein konsantrasyonu düşükse, elektroforezden önce idrar konsantre edilir. İdrar elektroforesinde hafif zincir oranını tesbit edilmesi ve günlük atılan protein miktarının bilinmesiyle, bir günde itrah edilen hafif zincir miktarı hesaplanabilir. Hastanın tedaviye verdiği cevabın izlenmesinde 24 saatte idrarla atılan protein miktarının takip edilmesi yeterlidir.

Soğuk havalarda purpuraları, Raynaud fenomeni ve soğuk ürtikeri olan hastalarda , kriyoglobulin testinin yapılması yararlı olur.

Aggressif myelomlu hastaları stabil myelomdan ayırmada yararlı bir test de

plazma hücre kitlesi içinde sentez fazındaki hücrelerin oranına (LI = "labeling index") bakmaktır. LI önemli bir prognoz parametresidir[36, 68, 82].

KROMOZOM TETKİKLERİ : MM'da kromozom analizi yapmak zordur, çünkü bölünmekte olan hücrelerin oranı düşüktür. Kromozom tetkikleri de novo hastalarda %18-36, tedavi görmüş hastalarda %37-50 oranında saptanır. Bu kromozom anomalileri tesadüfi olup, B hücre kökenli lenfoproliferatif hastalıklarda beklendiği gibi immunoglobulin genlerinde translokasyonlar bulunmaz[1].

RADYOLOJİK BELİRTİLER

Myelomdaki tipik kemik değişiklikleri, kraniyum, vertebra, kosta, pelvis ve uzun kemiklerin proksimal kısımlarındaki çok sayıda, keskin kenarlı, osteolitik lezyonlardır. Kemik lezyonları esas olarak aktif iliğin bulunduğu yerlerdedir. Teknesyum 99m ile işaretli fosfatla yapılan kemik sintigrafilerinin kemik lezyonlarının yerini belirlemede yararı yoktur, çünkü bu izotop osteolitik lezyonlarda değil, yeni kemiğin olduğu yerlerde tutulur. Yaklaşık olarak %15 hastada kemik lezyonu yoktur. Plazmositomların ise %3'ü sadece soliter radyolojik lezyonla karşımıza çıkar. Kemik lezyonunun soliter olduğunu söyleyebilmek için, diğer taraflardan yapılan kemik iliği aspirasyonlarının normal olması ve lezyonun cerrahi olarak total ekstirpasyonundan sonra serumdaki anormal proteinin kaybolması gerekir. Radyolojik açıdan MM'un önemli bir özelliği bu hastalara intravenöz pyelografinin kontrendike oluşudur. Çünkü hazırlık esnasındaki dehidratasyon sebebiyle akut böbrek yetersizliği meydana gelebilir.

TANI

MM ve plazmositom tanı kriterleri

A. Multipl myelom : Klasik triad (1)kemik iliğinde en az %10 plazma hücresi, (2)osteolitik kemik lezyonları ya da ağır osteoporoz ve (3)serum ya da idrarda M

proteininin varlığının gösterilmesi şeklindedir. Osteolitik kemik lezyonları yoksa, giderek artan bir M proteini ile birlikte kemik iliğindeki plazmositoza dayanılarak teşhis konabilir.

B. Soliter ossöz plazmositom : Soliter kemik lezyonunun aspirasyonunda veya cerrahi biopsisinde plazma hücrelerinde N ibaret olduğu tesbit edilir ve diğer yerlerden alınan kemik iliği aspiratlarında plazma hücre oranı %5'in altında olmalıdır. Serum ve/veya idrarda M proteini varsa, tümörün cerrahi olarak total ekstirpasyonundan sonra tamamen kaybolması gerekir.

C. Ekstramedüller plazmositom : Çoğunlukla nazofarinks ve paranasal sinüslerin submukozasından çıkan bu tümör tamamen plazma hücrelerinden ibarettir. İskelet grafleri normaldir.

Ayırıcı tanı

M proteini yapan diğer hastalıklardan ayırımı : Esansiyel monoklonal gammopatiyi ve indolent myelomu, progressif veya semptomatik myelomdan ayırtmak önemli bir problemdir. İndolent myelomu olan hastaların tedaviye ihtiyaçları yoktur ve zaten tedaviye cevap vermezler. Halbüki semptomatik myelomlu hastaların asgari %50'si tedaviye objektif bir cevap verirler. Bu üç tabloyu birbirinden ayırmak tedaviye başlama konusunda karar vermek açısından gereklidir. Myelomunda ilerleme olan hastalarda serumdaki M proteinin, β -2 mikroglobulin düzeyi artar, yeni osteolitik kemik lezyonları ve kemik ağrıları meydana gelir ve böbrek yetersizliği belirtileri ortaya çıkar.

Çeşitli enfeksiyonların (örneğin tüberküloz, sifiliz), karaciğer sirozu, metastatik kanserler, kolajenozlar, serum hastalığı, ilaç reaksiyonları ve diğer hipersensitivite reaksiyonlarının seyri esnasında reaktif bir plazmositoz ortaya çıkabilir. Bu durumlarda kemik iliğindeki plazma hücreleri %20'yi geçmez. Serum P.Eph.'nde poliklonal bir band görülmesiyle MM'dan ayırdedilir.

EVRELEME

Bütün malign tümörlerde olduğu gibi MM'da da tümör yükünü ortaya

koymak amacıyla evreleme yapılır. Üç evreleme vardır:

1. Durie-Salmon evreleme sistemi
2. Medical Research Council evreleme sistemi ve
3. Merlini-Waldenström evreleme sistemi.

Bunlar içinde en çok kullanılan ve sonradan yapılan çalışmalarla değeri teyid edilmiş olan Durie-Salmon evreleme sistemidir [30]. Bkz. Tablo 1.

TEDAVİ

Genel prensipler

Tedavi Kararı : M proteini olan asemptomatik hasta dikkatlice takip edilmelidir. Asemptomatik, stabil myelomu olan hastalar ("smoldering myeloma") erken tedaviden yarar görmezler. Progresyon belirtileri görülmeden tedavi başlanmamalıdır[8].

Başlangıçta amaç ağrıyı azaltarak hastanın yürümesini ve bu yolla yatağa bağımlı olmamasını sağlamaktır. Kemik grafileri, kemik ağrılarını azaltmak için ne tür bir tedavi seçileceğine karar vermede yardımcı olur. Generalize osteoporoz biçimindeki kemik lezyonları radyoterapiden çok kemoterapiye cevap verir. Kosta ve vertebralarda myelom lezyonları kemiği aşır paraspinal kitleler teşkil edebilir. Bu plazma hücreli tümörler canalis spinalis'e girerek medulla basısına yol açabilir. Paraspinal kitleler, nörolojik semptom oluşmasına fırsat vermeden acil olarak ışınlanmalıdır. Ağrılı litik lezyonlarda radyoterapi etkili olabilir, fakat sık kullanılırsa kemik iliğinin rezervini azaltarak kemoterapi yapılmasını engeller. Özellikle ağırlık taşıyan kemiklerdeki büyük osteolitik lezyonların, patolojik fraktürleri önlemek için ışınlanması gerekir. Uzun bir kemikte kırık meydana gelirse intramedüller çivi ile sabitleştirildikten sonra ışınlanması gerekir.

Tablo 1 Durie-Salmon evreleme sistemi

Evre	Kriterler	Hücre ($10^{12}/m^2$)
I	Aşağıdakilerin tümü 1. Hb >10 gr/dl 2. Serum Ca <12 mg/dl 3. Grafilerde normal kemik yapısı veya soliter plazmositom 4. Düşük paraprotein yapımı a. IgG için < 5 g/dl b. IgA için <3 g/dl c. BJ için 24 saatlik idrarda < 4 g	<0.6 (düşük)
II	Evre I ve II'e uymayan hastalar	0.6-1.2 (orta)
III	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası 1. Hb <8.5 g/dl 2. Serum Ca >12 mg/dl 3. İleri kemik lezyonu(3) 4. Fazla paraprotein yapımı a. IgG için >7 g/dl b. IgA için >5 g/dl c. BJ için 24 saatlik idrarda > 12 g	>1.2 (yüksek)

I. Kreatinin <2 mg/dl ise A, > 2mg/dl ise B denir.

II. Kemik lezyonları : 0= normal, 1= osteoporoz, 2= litik lezyonlar, 3= yaygın kemik harabiyeti ve patolojik fraktürler.

Generalize osteoporozun daha da artmaması için hastalar ayakta kalma açısından cesaretlendirilmelidir. Bel korseleri, vertebral kolonu stabilize ederek ve ani rotasyon hareketlerine mani olarak bel ağrılarını azaltırlar. Ani rotasyon hareketleri mikrofraktürlere ve adale spazmlarına yol açabilir.

Kemoterapi

Başarılı bir tedavi kemik ağrılarını azaltır, kilo almaya neden olur ve bazen de kemik kırıklarının iyileşmesine ve yaşam süresinin artmasına yol açar. Myelom hücreleri kemoterapi ile tamamen *yok edilemezler*, ancak azaltılabilirler. Bu nedenle, kemoterapi

hastadaki hiperkalsemi, hiperviskozite ve böbrek yetersizliği gibi komplikasyonları düzeltir ve kronik fazdaki hastalığı kontrol altına alır.

ALKİLEYİCİ İLAÇLAR : Alkileyici ilaçlar tedavinin esasını teşkil ederler. Melfalan, siklofosfamid, klorambusil, karmustin (BCNU) ve lomustin (CCNU) hastaların %40'ında objektif bir düzelme sağlarlar[46].

Melfalan : Halen sürekli tedavi yerine aralıklı tedavi tercih edilmektedir. Genellikle 4 gün boyunca günde 9 mgr/m² dozuyla verilir ve her 4-6 haftada bu tedavi tekrarlanır. Tedaviden daha iyi sonuç elde etmek için 4 gün süre ile melfalan ile birlikte prednisolon (60 mgr/m²) verilmelidir.

Siklofosfamid : Aralıklı olarak ve yüksek dozda verildiğinde daha etkili bir ilaçtır. 1000 mgr/m² IV dozuyla verilir. Trombositlere daha az toksik olduğundan trombositleri düşük olan hastalarda tercih edilir.

Kortizon : Lenfotoksik etkisi sebebiyle bütün lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde yeri olan kortizon, MM tedavisindeki en önemli ilaçtır. Prednisolon, osteoklast aktive edici faktörlerin inhibe ederek hiperkalsemiyi azaltır. Prednisolon tedavisi ayrıca M proteinini düşürür, proteinüriyi azaltır ve bazı hastalarda hematokritte belirgin artışlar yapar. M proteinindeki azalmadan kısmen kortizonun yaptığı negatif azot dengesi de sorumludur. Kendi başına prednisolon tedavisi plazmositlerin sayıca azalmasına yol açar ve ve daha ziyade alkileyici ajanlarla birlikte kullanılır. Önceki tedavileri cevap vermemiş olan hastalar aralıklı yüksek doz deksametazon tedavisine cevap verebilirler. Ancak sürekli sitopeni gelişen hastalarda tek başına kullanılabilir.

Doksorubisin ve/veya vinkristin çeşitli kombine kemoterapi protokollerinde yer alırlar.

α-interferon hücre kültüründe myelom hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder ve myelomlu hastaların %21'inde remisyon meydana getirebilir[25, 48, 55, 60].

Bifosfonatlar : Bu ilaçlar osteoblastik aktiviteyi inhibe etmeden osteoklastik aktiviteyi azaltarak MM'daki kemik rezorpsiyonlarını azaltmaktadırlar(klodronat,

etidronat)[50].

Radyoterapi

Patolojik fraktürleri, uzun kemik ve vertebralardaki büyük osteolitik lezyonları, ekstramedüller plazmositomları, medulla veya sinir kökü basısı yapacak olan plazma hücre tümörlerinin tedavisi için radyoterapi yararlıdır.

Kemik iliği transplantasyonu

Şimdiye kadar 50 yaşının altında 23 refrakter myelomlu hastaya *allojenik* kemik iliği transplantasyonu yapılmış olup bunlarda 16'sı 6 aydan fazla yaşamıştır. Hiç bir hasta 4 yıldan daha fazla yaşamamıştır.

Yüksek doz melfalan ve total vücut ışınlamasını takiben *otolog* kemik iliği transplantasyonu yapılan rezistan MM olgularında 2 yılı aşan sağkalımlar bildirilmiştir. Otolog kemik iliğinde plazma hücreleri sebat etmişlerdir. Ancak klonun tamamen ortadan kaldırılması bugün için mümkün görünmemektedir.

Tedaviye cevap

Hastaların tedaviye verdikleri ilk cevap sübjektif bir iyileşme hissidir. Genel durumda düzelme ile birlikte iştah artması olur ve kilo alırlar. Bununla birlikte vücuttaki plazma hücre kitlesinin bir göstergesi olan (çünkü plazma hücrelerinin antikör yapım hızı hemen hemen sabittir) paraprotein miktarı (veya idrarla atılan BJ proteini) azalmaya başlar. Hastaların izlenmesinde zaman zaman protein elektroforezi kontrolleri yapılmalıdır.

SAĞKALIM VE PROGNOZ

MM'un doğal seyri olgudan olguya büyük değişkenlik gösterir. Sağkalım bazı hastalarda kısa iken bazı hastalarda alevlenmeler ve remisyonların birbirini izlediği uzun bir seyir söz konusu olabilir. Alkilleyicilerin kullanılmasından önce 17 ay olan ortalama sağkalım 30 aya uzamıştır. Sağkalım üzerine etki yapan faktörler şunlardır :

1.Tedaviye cevap

2.Myelom hücre yükü

3.Tümör yükünün klinik karşılıkları:

a.Böbrek bozukluğu : BUN ve kreatininde artış. Lambda tipi hafif zincir itrah eden hastalarda prognoz daha kötüdür. Bu zincirin daha fazla böbrek tutulması yapması kötü prognozu izah etmektedir [22].

b.Hemoglobin düzeyi

c.Hastanın genel durumu

d. β -2 mikroglobulin: Prognostik açıdan belki de en önemli parametredir [13, 15, 16, 26, 36]. β -2 mikroglobulin, albümin ve hemoglobin ile birlikte değerlendirildiğinde, bütün evreleme sistemlerinden daha fazla değere sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu sebeple Durie-Salmon evrelemesinde kreatinin yerine β -2 mikroglobulinin konulması önerilmiştir[15].

e.IL-6 düzeyi: Hastalığın aktivitesi ile yakından ilgisi vardır ve yüksek değerler kötü prognozu gösterir. IL-6'nın MM'daki diğer prognoz kriterleriyle ilişkisi vardır. IL-6 karaciğerde albümin yapımını inhibe eder, myelom hücrelerinde HLA antijenlerini yapımını uyarır (bu sebeple B2-MG'i arttırabilir) , CRP yapımını arttırır, myelom hücrelerini uyarak siklusa girmelerine yol açar ve LI artar.

f.CRP: Prognoz açısından kıymetli olabileceği son zamanlarda ileri sürülmüştür[15, 80, 82]. Karaciğerde yapılan bu akut faz reaktanının yapımını IL-6 arttırır. Yani hastalığın aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. β -2 mikroglobulinden bağımsızdır, çünkü tümör yükünden ziyade hastalığın aktivitesini gösterir. Hatta bu bağımsızlık sebebiyle bu iki parametreyi kullanarak sağkalım açısından çok anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir[13, 15].

g."Labeling Index"(LI): Günlük kullanıma girmemişse de plazma hücre "turnover"ını göstermesi açısından son derece önemlidir[36].

h.Hipoalbüminemi: Oldukça önemli bir parametredir[21, 22]. Il-

6'nın karaciğerde albümin sentezini inhibe etmesi dolayısıyla ikisi arasında bir ilişki düşünülmektedir. Sınır olarak 3.0 gr/dl alınmaktadır.

1.Kemik iliğinde plazma hücresi oranı: Tümör yükünün bir göstergesi olup hataya açıktır [22].

BJ myelomu, lambda hafif zinciri sekrete eden myelom olgularının, IgD myelomu ve asektuar myelom olgularının daha ağır seyrettiği klasik bilgiler arasındadır.

INTERLÖKİN-6

IL-6 (IL-6) pleiotropik (yani birbirinden değişik bir çok dokuya ilgi gösteren) bir sitokindir. IL-6 başlangıçta B hücreleri için bir diferansiyasyon faktörü olarak tanımlanmıştır (BSF-2)[9]. Ancak daha sonraları bu maddenin B lenfositleri, plazma hücreleri ve T hücreleri için bir büyüme faktörü olduğu anlaşılmıştır. Pek çok hücre, değişik stimuluslar karşısında IL-6 salgılar : Bu hücreler arasında fibroblastlar, endotel hücreleri, keratinositler, makrofajlar, aktive T hücreleri bulunur.26-kDa'luk bir protein olan IL-6'nın değişik isimleri vardır: BSF("B cell stimulatory factor"), β -2 interferon, hepatosit stimulan faktör(HSF). IL-6'nın değişik biyolojik etkileri vardır : B hücrelerinin immunoglobulin salgılayan plazma hücrelerine diferansiye olmalarını sağlar. T hücrelerinin IL-2'ye cevaplarını arttırarak aktive olmalarına yardımcı olur. HSF olarak etkisiyle karaciğerden akut faz reaktanlarının yapımını stimüle eder. IL-6 ayrıca kemik resorpsiyonunu arttıran faktör olup klass I HLA antijenlerin (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ekspresyonunu arttırır ve doğal katil hücrelerini stimüle eder. Ayrıca pluripotent hematopietik progenitörlerin hücre siklusuna girmesine neden olur. Bunların neticesi olarak MM'lu hastalarda kemik resorpsiyonları, doğal katil hücre aktivitesi ve β -2 mikroglobulin ekspresyonu artar[14, 37, 47, 80]. Keratinositlerin büyüme ve proliferasyonlarını stimüle eder.

MM'daki yeri : IL-6 malign plazma hücreleri için in vitro olarak esas büyüme

faktörüdür. IL-6, MM'lu hastalarda normalin üzerinde üretilmektedir. Üstelik, Son dönem MM' u olan (plazma hücreli lösemi) 8 hastaya fareden elde edilen anti-IL-6 monoklonal antikörleri uygulandığında, myelom hücrelerinin çoğalmalarının bloke edilebileceği gösterilmiştir[82].

IL-6, MM dışında romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus'ta, sepsiste, Castelman hastalığında, alkolik sirozda, psoriyaziste ve lenfomalarda da artar.[18]

IL-6 sadece myelomdaki hücrelerin büyümesiyle ilgili olmayıp aynı zamanda MM'da gözlenen semptomatoloji ile de ilgilidir. Diğer B hücre malignitelerinin aksine MM'daki en önemli ve karakteristik özellik kemik harabiyetidir. IL-6'nın kemik resorpsiyonu ile ilişkisinden az önce bahsedilmişti. Bunu destekleyen diğer bir bulgu, anti-IL-6 tedavisi sırasında ortaya çıkan hipokalsemidir [80].

C-REAKTİF PROTEİN

Serum C-reaktif protein (CRP) karaciğer tarafından yapılan ve pnömokokların C-proteini karşı gelişmiş, ancak pnömokok enfeksiyonlarıyla ilişkisi olmayan, bir çok iltihabi durumda kan düzeyi artan bir akut faz reaktanıdır. Önemi, biyolojik bir işlevi olmasından ziyade teşhiste yol gösterici olmasından dolayıdır. IL-6'nın karaciğeri uyararak bir çok akut faz reaktantının (örneğin α -1 asit glikoprotein, α -1 antitripsin, haptogloblin, C3, faktör B) yapımını arttırdığı gibi CRP düzeyini de artırır[9]. CRP düzeylerinin ileri evre MM'lu hastalarda çok arttığı ve anti-IL-6 tedavisiyle tayin edilemeyecek seviyelere kadar düştüğü tesbit edilmiştir [51]. Bu bulgular insan karaciğer hücrelerindeki CRP sentezinin in vitro olduğu kadar in vivo da IL-6'ya bağlı olduğunu ve CRP düzeyinin, IL-6 düzeyini yansıttığını göstermektedir. Retrospektif ve prospektif bir çalışmada CRP düzeyinin MM'da güçlü bir prognostik faktör olabileceği ileri sürülmüştür [13]. CRP ile yapılan çalışmalar IL-6'nın MM'da in vivo olarak rol oynadığını desteklemektedir.

MATERYAL VE METOD

OLGULAR

Bu çalışmada Aralık 1992 ile Eylül 1993 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji polikliniğinde MM tanısı konarak izlenen ve ilk tanısı diğer bilim dallarında konmasına rağmen gene aynı birim tarafından izlenen 34 Multipl Myelom olgusu incelenmiştir. Bu hastalardan 8'i de novo, 26'sı daha önce tanısı konmuş hastalardır. İncelemeler Hematoloji Polikliniği hasta izleme kartları ve yatan hasta izleme dosyalarına dayanılarak retrospektif ve prospektif olarak yapılmıştır.

MM tanısı serum ve idrar protein anomileri, kemik iliği aspirasyon ve biopsisi ve iskelet sistemi radyolojik incelemelerine dayanılarak konulmuştur.

Bu şekilde tespit edilen 34 olgu başvuruındaki semptomlar, fizik muayene bulguları, hematolojik sayımlar, kemik iliği aspirasyon ve biopsisi, biokimya incelemeleri, protein elektroforezi, immunoelektroforez, 24 saatlik idrarda protein miktar tayini, immunoglobulinlerin miktar tayinleri, iskelet sisteminin radyolojik tetkiki, β -2 mikroglobulin, CRP ve IL-6 tayinleriyle incelenmiştir.

Laboratuvar İşlemleri

Hematolojik İncelemeler

Olguların hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit sayımları, venöz kan örneklerinin Cell-Dyne 1600 otomatik sayım cihazı ile yapıldı.

Periferik kan örnekleri : May-Grünwald ile tespit edilip Giemsa ile boyandı. Eritrosit sedimentasyon hızının saatlik değerleri Westergren metodu ile saptanmıştır.

Kemik iliği örnekleri de çevre kanında olduğu gibi May-Grünwald ile tespit edilip Giemsa ile boyanarak incelendi. İlik örnekleri genellikle sternal ponksiyon ile, bir

kısım olguda ise biopsi öncesi crista iliaca posterior superior ponksiyonu ile elde edildi.

Kemik iliği biopsisi Jamshidi tipi Becton-Dickinson marka "disposable" iğneler ile crista iliaca posterior superior bölgesinden lokal anestezi altında yapıldı. Alınan doku örneği tamponlu formalin çözeltisine konarak aynı gün histopatolojik tetkik amacıyla İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalına gönderilmiştir.

Biyokimyasal ve İmmunolojik İncelemeler

Biyokimyasal incelemeler İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Technicon SMA 12/90 otoanalizörleri kullanılarak kolorimetrik olarak yapıldı. LDH ise aynı laboratuvar tarafından geliştirilen enzimatik-kinetik RA-XT ile yapıldı. Merkez Biyokimya Laboratuvarının bu analizler için saptandığı normal değerleri tablo 2'de gösterilmiştir:

Tablo 2 : Biyokimya değerlerinin normalleri

ANALİZİN ADI	NORMAL DEĞERLER (%)
BUN	8-20 mg
Kreatinin	0.7-1.4 mg
Ürik asit	2.5-7.5 mg
Düzeltilmiş kalsiyum (Kalsiyum (mg/dl) - Albumin (gr/dl)+ 4.0)	8.5-10.5 mg
Total Protein	6-8 gr
Albumin	3.5-5 gr
α -1 globulin	0.2-0.5 gr
α -2 globulin	0.5-0.9 gr
β -globulin	0.8-1.2 gr

Gamma-globulin

0.7-1.6 gr

Serum ve idrar için uygulanan elektroforetik inceleme Helena Laboratories tarafından geliştirilen ve agaroz destek ortamında yapılan REP metodudur. İmmunoelektroforez için de gene aynı laboratuvar tarafından geliştirilen ve aynı destek ortamını kullanan Titan IV kullanıldı. İmmunoglobulin miktar tayinleri için kullanılan metod, Behring laboratuvarları tarafından geliştirilmiş olan radyal immunodiffüzyon (RID) metodudur. İdrarda proteinüri Sülfosalisilik Asit varsa kantitatif olarak Esbach ile günlük miktar tayini yapılmıştır.

β -2 mikroglobulinin normalleri 90-250 ng/ml olup Biofizik ABD'da RAI metodu ile DPC firmasının IKBM1-051 nolu kiti kullanılarak tayin edildi.

IL-6 miktar tayini

Immunotech International firmasının "Interleukin-6 enzyme immunoassay kit"i (Cat.# 1120) kullanılarak yapıldı. Bu amaçla antikoagülan kullanılmadan alınan venöz kanların serumları santrifügasyonla ayrıldı ve bu serumlar derin dondurucuda -20°C de saklandı. Analiz aynı anda bütün hastalara birden uygulandı ve donmuş serumlar oda sıcaklığında eritildiler. Tayin sandviç tipi bir enzim immunoassayidir. Kitte sağlanan solüsyonlar şunlardır:

1.12 "strip" ve IL-6 ihtiva eden 8 kuyucuk.

2.IL-6 standart solüsyonu: Liyofilize 5 ng rekombinan insan IL-6'sı ihtiva eder. 500 mikrolitre distille su ile sulandırılır ve konsantrasyonu 10 ng/ml olur.

3.Asetilkolinesteraza bağlı anti-IL-6 antikorü: Liyofilize olup distille su ile sulandırılır.

4.Sıfır serumu: 6 ml distille su ile sulandırılır.

5.Konsantre yıkama solüsyonu: 50 ml olup 1 L distille su ile sulandırılır.

6.Asetiltiyokolin: Potasyum fosfat tamponu içindedir. pH'sı 7.4 olup distille

su ile sulandırılır.

7. "Stop solüsyonu": Asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe eder.

Tayin : Numuneler ve standartlar aynı zamanda tayin edildi. Sıfır serumu kullanılarak ve 10 ng/ml standarttan başlayarak aşağıdaki gibi bir dizi solüsyon elde edildi:

- | | | |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| a. 1000 pg/ml standart | 50 μ L 10 ng/ml standart | 450 μ L sulandırıcı |
| b. 250 pg/ml standart | 100 μ L 1000 pg/ml standart | 300 μ L sulandırıcı |
| c. 62.5 pg/ml standart | 100 μ L 250 pg/ml standart | 300 μ L sulandırıcı |
| d. 15.6 pg/ml standart | 100 μ L 62.5 pg/ml standart | 300 μ L sulandırıcı |
| e. 3.9 pg/ml standart | 100 μ L 15.6 pg/ml standart | 300 μ L sulandırıcı |
| f. 0 pg/ml standart | sadece sulandırıcı | |

Her bir kuyucuğa 100 μ L sıfır standartı veya numune ilave edildi. Ardından 100 μ L asetil kolinesteraz konuldu. 20 derecede 2 saat sallanarak enkübe edildi. Her bir kuyucuk 250 μ L yıkama solüsyonu ile iyice yıkandı.

KROMOJENİK MADDEYLE ENKÜBASYON : Testin en hassas olduğu noktalardan biri olan bu aşamada her bir kuyucuğa 200 μ L asetiltiyokolin ilave edilip 30 dakika oda sıcaklığında çalkalanarak enkübe edildi. Ardından bütün kuyucuklara 50 μ L "stop" solüsyonu konularak reaksiyon durduruldu. Sıfır solüsyonu ile 0 değeri kalibre edilerek numuneler 405 nm'de okundu.

SONUÇLARIN HESAPLANMASI : Sonuçlar standart eğri üzerinden hesaplandı. Standart eğri, horizontal eksen üzerine standart konsantrasyonları, ordinat üzerine absorbansların logaritmik olarak yazıldığı bir grafik üzerine, standart solüsyonların absorbanslarının işaretlenmesiyle elde edildi. Serum örneklerinin absorbansları ordinat üzerine işaretlendi. Bu noktadan dik çıkılarak eğri ile kesiştiği noktadan dik inildi ve absisi kestiği nokta IL-6 konsantrasyonu olarak bulundu. Normal değerler ortalama 10 pg/ml, MM'da beklenen değerler 50-2000 pg/ml olarak verilmiştir.

CRP miktar tayini

Raichem firmasının "SPIA CRP Reagent" kiti (Product # 87545) kullanılarak kantitatif olarak yapıldı. Aç kamına olan hastaların önkol venlerinden antikoagülsüz olarak alınan venöz kan örnekleri oda sıcaklığında kendi haline pıhtılaşmaya bırakıldı. Pıhtı santrifüjasyonla uzaklaştırıldı. CRP miktar tayini aynı gün içinde ve serum dondurulmadan yapıldı.

KİT'de sağlanan ve kullanıma hazır olan solüsyonlar şunlardır:

1. İnsan CRP'ine karşı keçiye geliştirilmiş antikorlar,
2. CRP polimer dilüenti
3. CRP kalibratörü (5 değişik konsantrasyonda)
4. CRP kontrolü.

Bunların hepsi buzdolabında saklanmaktaydı ve işlem başlamadan önce kendi hallerine bırakılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklendi.

Tayin : Kalibrasyon için 5 adet, kontrol için 1 adet ve hasta için 1 adet tüp alınarak hepsine otomatik pipetle 1 ml polimer dilüenti konuldu. Kalibrasyon tüplerine 50'şer μL kalibrasyon sıvısından ilave edildi. Kontrol tüpüne 50 μL kontrol solüsyonu, hasta tüpüne 50 μL hasta serumu konuldu. Tüpler çalkalanarak 37 derecede 4 dakika enkübe edildi. Ardından 340 nm'de suya karşı absorbanları okundu (A_0). Bütün tüplere CRP antikor solüsyonundan 150 μL ilave edildi ve 4 dakika daha enkübe edilerek yine 340 nm'de absorbanları okundu (A_t). Her bir tüp için $A_t - A_0$ düzeltilmiş absorban (A_c) olarak hesaplandı. Milimetrik kağıt üzerinde Y ekseni üzerine kalibrasyon tüplerinin A_c değerleri ve X ekseni üzerine ise bunlara tekabül eden (kitte belirtilmiş) konsantrasyonlar işaretlendi. Bu biçimde elde edilmiş eğri üzerine kontrol ve hasta serumlarının A_c değerleri yerleştirilerek CRP miktarı tesbit edildi. Normal değerler 0.06 ile 8.2 mg/L'dir. Testi bozacak en önemli etkenler hiperbilirubinemi ve hemoliz olmasıdır. Testin standart deviasyonu 0.26'dır.

Radyografik tetkikler, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Radyoloji birimince yapılmış ve değerlendirilmiştir.

İstatistik alışmaları

Olguların istatistiki değerlendirmeleri Excel for Windows 4.0a ve SPSS for Windows programı kullanılarak bilgisayarda yapıldı. Evreleme neticeleri, laboratuvar parametreleri Pearson'ın korelasyon analizleriyle ve Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum testleriyle incelendi. Anlamlılık sınırı olarak $p=0.05$ alındı.



BULGULAR

Çalışmaya toplam 34 hasta alınmış olup bu hastalardan 8'i yeni hasta, 26'sı tanısı evvelce konulmuş olan hastalardır.

Hastalardan 18'i erkek, 16'sı kadın olup erkek/kadın oranı 1.125'tir.

Hastaların yaşları 37 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş 59'dur.

Hastaların anamnez ve fizik muayene bulguları tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3 : Hastaların anamnez ve fizik muayene bulguları

BELİRTİ	HASTA SAYISI	ORAN
Zayıflama	19 hasta	%5.9
Terleme	8 hasta	%24
Halsizlik	24 hasta	%70
Kemik ağrısı	16 hasta	%47
Hiperkalsemi şikayetleri	5 hasta	%14.7
Solukluk	24 hasta	%70
Hepatomegali	4 hasta	%5.5
Splenomegali	0 hasta	%0
Lenfadenomegali	0 hasta	%0
Kemik hassasiyeti	15 hasta	%44.1

Hastaların laboratuvar parametreleri tablo 4,5,6,7'de, ortalama ,maksimum ve minimum değerleri ise tablo 8'de gösterilmiştir:

Tablo 4 : Olguların hematolojik parametreleri

NO	AD	HB	HCT	LÖK	TROM	ST	SE	LE	MO	EO	B	RU	P
	I										A		L
1	AH	9.50	30	4000	200000	2	40	40	18	0	0	0	0
2	NÖ	9.40	28	4200	265000	8	70	20	2	0	0	0	1
3	MK	13.70	38	7210	243000	4	54	26	14	2	0	0	1
4	YY	8.20	26	3200	51000	6	58	28	8	0	0	0	1
5	İG	7.30	22	5640	176000	6	46	38	7	3	0	0	0
6	HA	8.40	27	1900	68000	2	36	50	10	2	0	0	0
7	MG	9.10	28	4000	255000	6	56	30	4	4	0	0	1
8	TA	5.60	16	4300	24000	5	50	33	9	2	0	1	0
9	IA	13.20	42	13900	339000	14	64	14	2	6	0	0	1
10	ET	13.30	38	3360	186000	4	56	32	4	2	2	0	0
11	SA	11.30	32	3000	205000	6	32	40	18	2	2	0	1
12	SM	12.00	35	5800	160000	4	46	38	12	0	0	0	0
13	MA	9.00	26	4500	290000	2	60	30	4	4	0	0	1
14	KD	13.40	39	5600	295000	8	64	14	12	2	0	0	0
15	HÜ	6.70	21	2300	24000	6	48	34	10	0	2	0	0
16	SS	6.70	20	8700	172000	4	60	26	6	4	0	0	1
17	HD	12.60	37	5640	140000	14	42	28	14	2	0	0	0
18	MŞ	7.20	21	1500	46000	18	20	52	5	5	0	0	1
19	AE	15.40	43	7280	234000	6	62	20	10	0	2	0	0
20	AS	9.90	30	7300	292000	10	52	28	5	4	1	0	1
21	TH	10.0	30	1500	89000	13	45	32	5	32	0	1	1
22	HH	10.0	29	4100	69000	8	64	26	1	1	0	0	0
23	CE	11.80	34	4750	232000	6	62	24	7	0	1	0	1
24	MA	10.50	30	6880	221000	0	60	34	4	2	0	0	1
25	FA	12.30	35	3550	151000	0	58	32	10	0	0	0	1
26	BŞ	10.90	31	7200	286000	4	50	42	2	2	0	0	1
27	GT	13.20	37	7630	412000	6	56	34	4	0	0	0	1
28	PP	12.60	39	7470	219000	4	53	34	4	3	2	0	0
29	AK	11.10	31	3180	198000	2	61	28	6	1	2	0	1
30	FS	4.40	12	3900	84000	3	29	67	0	0	0	1	1
31	FC	5.30	19	5200	142000	2	53	41	1	2	1	0	1
32	EB	9.50	28	300	15000	1	55	38	4	2	0	0	0
33	HD	7.00	20	3900	25000	8	48	34	8	0	0	2	1
34	LY	9.50	29	4630	122000	2	66	26	2	4	0	0	1

Tablo 5. Olguların biyokimyasal parametreleri

NO	ADI	SED	BUN	KRE	ÜRAS	Ca	LDH	ALB	α -1	α -2	β	γ
1	AH	86	28	1.40	5.1	8.9	210	3.60	0.2	0.9	0.8	1.3
2	NÖ	84	22	1.50	7	9.9	182	3.80	0.5	0.6	0.7	0.2
3	MK	118	12	0.90	6.4	11.0	138	3.50	0.4	0.7	0.9	0.3
4	YY	112	16	0.80	5.5	9.9	157	3.80	0.1	0.9	0.8	0.2
5	İG	37	59	3.80	5.2	9.9	185	3.30	0.4	0.7	0.8	1.7
6	HA	128	14	1.20	4.4	8.5	146	4.20	0.3	0.8	0.9	0.2
7	MG	122	15	0.70	4	9.8	144	3.90	0.2	1.0	1.0	0.2
8	TA	32	55	5.70	22	17.1	799	3.90	0.3	2.1	1.1	0.9
9	İA	90	11	0.90	5.4	11.5	111	4.20	0.4	0.9	1.2	0.4
10	ET	42	18	0.90	2.8	9.7	250	3.90	0.5	0.7	1.0	0.3
11	SA	108	10	0.70	5.5	10.0	168	3.90	0.3	0.6	0.6	0.5
12	SMS	29	20	1.00	10	9.4	163	3.50	0.3	0.8	0.9	0.7
13	MA	120	22	1.00	5.6	9.0	104	3.80	0.4	0.9	0.7	0.3
14	KD	78	16	0.80	4.9	10.2	120	3.90	0.4	0.6	0.8	0.7
15	HÜ	36	30	1.70	8.9	9.5	144	4.00	0.2	0.8	1.0	1.1
16	SS	88	98	12.00	10.3	10.0	128	3.00	0.2	1.0	0.8	0.2
17	HD	48	16	1.00	8.3	10.0	163	3.90	0.2	0.9	1.0	0.5
18	MŞ	135	9	0.70	4.3	9.4	141	3.50	0.2	0.6	0.8	0.3
19	AE	10	6	1.50	2.1	9.6	185	3.90	0.4	0.7	0.9	0.6
20	AS	120	17	1.10	7.6	14.2	158	2.70	0.4	0.9	0.5	0.5
21	TH	83	17	0.90	5.6	9.9	225	3.60	0.2	0.8	0.9	0.3
22	HH	35	22	0.50	3.7	10.1	137	3.70	0.2	0.7	0.8	0.2
23	CE	90	12	0.90	4.6	10.5	179	3.50	0.3	1.1	1.2	0.5
24	MA	140	23	1.10	10.6	13.7	181	2.70	0.3	1.1	0.9	0.2
25	FA	145	49	2.20	8.2	12.6	147	5.40	0.7	1.1	6.5	0.9
26	BŞ	122	14	1.30	5.8	11.0	205	4.40	0.5	1.0	1.0	0.4
27	GT	138	11	1.00	4.8	8.6	94	4.40	0.3	1.0	1.0	0.5
28	PP	40	6	0.60	4.6	11.1	201	4.10	0.4	1.3	1.0	0.7
29	AK	130	18	1.60	8	11.0	107	4.00	0.5	1.0	5.8	0.6
30	FS	150	17	1.90	5.5	8.5	225	3.70	0.4	1.1	1.2	0.4
31	FCB	145	28	1.70	7	8.5	141	3.60	0.4	1.0	0.7	0.3
32	EB	145	22	1.10	3.5	10.1	102	1.80	0.4	0.8	0.8	0.2
33	HD	155	23	1.80	10.5	11.3	146	3.50	0.4	1.1	0.9	0.3
34	LY	110	73	3.10	9.1	9.7	65	3.80	0.4	0.8	1.2	0.6

Tablo 6 : Hastaların immunoglobulin ve kemik iliği incelemeleri

NO	ADI	M BAN DI	M BANDI	AG ZİN	HAF ZİN	IDR. EPH	IgG	IgA	IgM	Kİ'de SEL.	Kİ PL H	Kİ BİOP İNF.	Kİ FİBR
1	AH	-	0.00	yok	λ	alb+hz	1370	77	123	N	0.6	-	+
2	NÖ	γ	2.20	IgG	κ	alb+hz	3320	a42	32	N	8.0	x	x
3	MK	γ	3.10	IgA	λ	hz	855	f634	53	N	3.8	+	+
4	YY	γ	1.90	IgG	λ	hz	1560	77	a32	↑	12.0	+	+
5	İG	-	0.00	yok	κ	hz	463	309	109	N	11.0	+	+
6	HA	γ	3.60	IgG	κ	hz	f3770	42	59	N	1.7	+	+
7	MG	γ	3.00	IgG	κ	hz	f3770	109	59	N	3.0	+	+
8	TA	-	0.00	yok	λ	hz	1130	63	65	↑	70.0	+	+
9	İA	γ	2.50	IgG	κ	hz	2490	573	200	N	0.0	-	-
10	ET	γ	2.50	IgG	λ	alb+hz	2490	118	152	N	0.0	-	-
11	SA	γ	2.20	IgA	κ	hz	700	f634	32	N	23.0	+	+
12	SMS	-	0.00	yok	κ	alb+hz	463	a42	a32	↓	10.0	y	y
13	MA	γ	3.90	IgG	κ	alb+hz	f3770	42	48	↓	10.0	+	+
14	KD	γ	0.90	IgG	λ	alb+hz	1690	109	109	N	1.0	y	y
15	HÜ	-	0.00	IgG	κ	0	1190	135	59	N	2.0	-	+
16	SS	γ	2.90	IgG	κ	alb+hz	2490	148	65	N	18.0	+	+
17	HD	γ	1.10	IgG	κ	hz	2340	220	145	N	0.3	-	+
18	MŞ	γ	2.90	IgG	κ	alb+hz	f3770	77	89	↓	24.0	+	+
19	AE	-	0.00	yok	κ	hz	463	42	59	N	3.0	y	y
20	AS	γ	4.70	IgG	κ	alb+hz	f3770	101	71	↑	50.0	+	+
21	TM	γ	3.40	IgG	κ	hz	3350	29	19	↓	7.0	y	y
22	HHH	γ	1.70	IgG	κ	hz	1690	109	71	N	4.5	+	+
23	CE	γ	3.50	IgG	λ	alb+hz	3320	515	96	↑	35.0	+	-
24	MA	γ	4.30	IgG	λ	hz	f3770	171	184	N	19.4	+	+
25	FA	β	6.50	IgA	κ	hz	651	f634	59	N	14.0	+	+
26	BŞ	γ	6.80	IgA	κ	hz	1070	f634	32	↑	35.0	+	+
27	GT	γ	4.00	IgG	κ	hz	f3770	93	200	N	12.0	-	++
28	PP	-	0.00	yok	κ	alb+hz	515	263	160	↑	14.0	+	+
29	AK	β	5.80	IgG	κ	alb+hz	f3770	136	27	N	37.0	+	+
30	FS	γ	4.60	IgG	λ	hz	f3370	220	130	↑	56.0	y	y
31	FCB	γ	3.60	IgG	λ	hz	f3370	144	59	N	9.0	+	++
32	EB	γ	2.70	IgG	κ	hz	f3770	144	48	↓	60.0	+	+
33	HD	γ	3.90	IgG	λ	hz	f3370	136	27	↓	33.0	y	y
34	LY	γ	5.40	IgG	κ	alb+hz	f3370	101	32	N	18.7	+	+

x = Hasta Kİ biopsisi yaptırmak istemedi a= az

y= Biopsi yapıldı, ancak materyal gelmedi f=fazla

Tablo 7 : Hastaların β -mikroglobulin, IL-6 ve CRP sonuçları

Olgu	β -mikroglobulin	IL-6	CRP
1	100	14.9	2.00
2	250	180	1.8
3	210	18.9	17.3
4	45	7.9	5.1
5	460	7.4	4.7
6	160	5.8	5.4
7	350	10.7	11.8
8	935	5.8	5.4
9	105	144	71.5
10	1530	47.5	4.8
11	460	7.9	1.3
12	400	14.8	19.4
13	410	22.3	4.1
14	120	0	1.2
15	180	31.7	4.2
16	1000	86.7	39.2
17	410	18.9	2
18	160	1.6	1.7
19	100	2.1	3.1
20	1530	144	58.4
21	95	7.4	4.7
22	210	7.4	1
23	935	10.9	10.4
24	850	245	249
25	1530	10.9	46.8
26	1530	144	58.4
27	140	123	5.8
28	700	14.9	17.3
29	750	47.5	39.2
30	410	22.3	19.4
31	700	123	39.2
32	460	31.7	39.2
33	350	10.7	9
34	1000	123	71.5

Tablo 8: Hastaların laboratuvar parametrelerinin, ortalamaları ve sınırları

Parametre	Ortalama	Maksimum	Minimum
Hemoglobin (g/dl)	10.02	15.4	4.4
Hematokrit (%)	29.5	43	12
Lökosit (/mm ³)	4920	300	13900
Trombosit (/mm ³)	173352	15000	412000
Lökosit formülü			
Çomak nötrofil	%5.71	%0	%18
Parçalı nötrofil	%52.2	%20	%70
Lenfosit	%32.7	%14	%67
Monosit	%6.8	%0	%18
Eosinofil	%1.8	%0	%6
Basofil	%0.5	%0	%2
Plazma h.si	%0.12	%0	%2
Sedimentasyon (1 saatlik)	95.6	10	155
BUN (mg/dl)	24.4	6	98
Kreatinin (mg/dl)	1.74	0.5	12
Ürik asit (mg/dl)	6.67	2.1	22
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	10.41	8.5	17.1
Fosfor (mg/dl)	4.43	4	5.1
LDH (IU/L)	175	65	799
Albümin (g/dl)	3.72	1.8	5.4
A-1 glo. (g/dl)	0.38	0.3	0.4
A-2 glo. (g/dl)	1.12	0.8	2.1
B-glo. (g/dl)	0.99	0.8	1.2
Gamma-glo. (g/dl)	0.39	0.2	1.1
Paraprotein (g/dl)	2.75	0	6.8
Ki'de plazma h.si	%17.8	%0	%70
β -mikroglobulin	546	45	1530
IL-6	44.6	245	0
CRP	25.7	249	1

Korelasyon analizlerinin sonuçları

Tablo 9 : Korelasyon analizleri

Bütün olgular ele alındığında

KORELASYON	P DEĞERİ
β 2-MG ile evre ilişkisi	0.46
IL-6 ile evre ilişkisi	0.66
CRP ile evre ilişkisi	0.50
β 2-MG ile skor ilişkisi	0.21
IL-6 ile skor ilişkisi	0.71
CRP ile skor ilişkisi	0.45
İlk evre ile β 2-MG ilişkisi	0.87
İlk evre ile IL-6 ilişkisi	0.64
İlk evre ile CRP ilişkisi	0.41
β 2-MG ile IL-6 ilişkisi	0.015
β 2-MG ile CRP ilişkisi	0.036
IL-6 ile CRP ilişkisi	<0.001
Kreatinin ile β 2-MG ilişkisi	0.11
Krea<2 ile β 2-MG ilişkisi	0.68
Plazma h.si ile IL-6 ilişkisi	0.55
Plazma h.si ile CRP ilişkisi	0.40
Pl h.si ile β 2-MG ilişkisi	0.019
Hb ile evre ilişkisi	0.0007
Ca ile evre ilişkisi	0.28
Albumin ile evre ilişkisi	0.55
Hafif zincir ile evre ilişkisi	0.70
Sedimentasyon ile evre iliş	0.89

Sadece yeni olgular ele alındığında

β 2-MG ile skor ilişkisi	0.34
IL-6 ile skor ilişkisi	0.31
CRP ile skor ilişkisi	0.53
Evre ile β 2-MG ilişkisi	0.12
Evre ile IL-6 ilişkisi	0.50
Evre ile CRP ilişkisi	0.28
β 2-MG ile IL-6 ilişkisi	0.28
β 2-MG ile CRP ilişkisi	0.71
IL-6 ile CRP ilişkisi	0.69
Krea ile β 2-MG ilişkisi	0.49
Plazma h.si ile IL-6 ilişkisi	0.20
Plazma h.si ile CRP ilişkisi	0.65
Plazma h.si ile β 2-MG ilişkisi	0.77
Hb ile evre ilişkisi	0.64
Ca ile evre ilişkisi	0.14
Albumin ile evre ilişkisi	0.58
Sedimentasyon ile evre ilişkisi	0.49

Kreatinin>2 olan hastalarda

β 2-MG ile kreatinin ilişkisi	0.90
β 2-MG ile IL-6 ilişkisi	0.92
β 2-MG ile CRP ilişkisi	0.30
IL-6 ile CRP ilişkisi	0.08
IL-6 ile kreatinin ilişkisi	0.62
CRP ile kreatinin ilişkisi	0.84
β 2-MG ile skor ilişkisi	0.55
IL-6 ile skor ilişkisi	0.77
CRP ile skor ilişkisi	0.18
β 2-MG ile evre ilişkisi	0.18
IL-6 ile evre ilişkisi	0.54
CRP ile evre ilişkisi	0.18

Değerler semikantitatif olarak alındığında

β 2-MG ile IL-6	0.07
β 2-MG ile CRP	0.11
IL-6 ile CRP	0.31

yeni olgular semikantitatif

β 2-MG ile IL-6 ilişkisi	0.01
β 2-MG ile CRP ilişkisi	<0.001
IL-6 ile CRP ilişkisi	0.01

IL-6>6 olan olgular

β 2-MG ile IL-6 ilişkisi	0.008
β 2-MG ile CRP ilişkisi	0.04
IL-6 ile CRP ilişkisi	0.029
β 2-MG ile skor ilişkisi	0.09
IL-6 ile skor ilişkisi	0.30
CRP ile skor ilişkisi	0.56
β 2-MG ile evre ilişkisi	0.94
IL-6 ile evre ilişkisi	0.90
CRP ile evre ilişkisi	0.36

IL6>10 olan olgular

β 2-MG ile IL-6 ilişkisi	0.027
β 2-MG ile CRP ilişkisi	0.0056
IL-6 ile CRP ilişkisi	0.00045
β 2-MG ile skor ilişkisi	0.05
IL-6 ile skor ilişkisi	0.15
CRP ile skor ilişkisi	0.84
β 2-MG ile evre ilişkisi	0.82
IL-6 ile evre ilişkisi	0.32
CRP ile evre ilişkisi	0.85

ORTALAMALAR

	eski olgular	yeni olgular	P
β 2-MG	438.2	897.5	0.011
IL-6 ortalaması	32.2	84.8	0.06
CRP ortalaması	14.1	63.5	0.05

12 aydan fazla yaşıyanlar ile az yaşıyanların parametrelerinin karşılaştırmasındaki anlamlılık :

Parametre	P değeri
β -2	0.0034
IL-6	0.0096
CRP	0.0004
Evre	0.17

TARTIŞMA

Bütün malign hastalıklarda olduğu gibi MM'lu hastaların değerlendirilmesinde evreleme ve kötü prognoz faktörlerinin tesbitinin önemi vardır. Ancak bu bilgilerin sayesinde, hastalara uygulanacak tedaviyi seçme işlemi objektif kriterlere göre yapılabilir. Ayrıca klinik araştırmalarla elde edilen neticelerin değerlendirilmesinde bu faktörlerin göz önüne alınması gerekir. MM'un evrenmesinde 1980'li yıllarda 3 sistem çok kullanılmışsa da bunların içinde Durie-Salmon evrelemesi en çok kullanılmış olanıdır. Durie-Salmon evrelemesinde kullanılan kriterler vücutta tümör yükünü gösteren laboratuvar parametreleridir [15] :

1.İmmunoglobulin düzeyi : Plazma hücrelerinde immunoglobulin yapım hızının sabit olduğu ve IgA'nın katabolizma hızının IgG'ye göre daha fazla olduğunu gözönüne aldığımızda doğrudan myelom hücre sayısı ile orantılıdır.

2.Anemi: Myelom hücrelerinin kemik iliğinde yaptığı infiltrasyonun derecesi ile orantılıdır. Başka sebeplerle gelişen anemi (örneğin kanama, böbrek yetersizliği ve kemoterapi) olduğu takdirde evrelemedeki anlamı azalır.

3.Kemik harabiyeti : Myelom hücrelerinin sayısı ile orantılıdır.

4.Hiperkalsemi : Kemik harabiyeti ile ilgilidir.

5.Kreatinin düzeyi : Böbrek tutulmasının olup olmadığını gösterir. Araya giren sebeplerle akut böbrek yetersizliği gelişirse evrelemedeki önemi azalır.

Durie Salmon evrelemesinin zayıf noktaları şunlardır:

- Görüldüğü gibi Durie-Salmon evrelemesinde kullanılan kriterler bağımsız olmayıp birbiriyle ilişkilidir.
- Aynı klinik evreye giren hastalar değişik klinik seyir gösterebilirler: Örneğin evre II'de gelen bir hasta fulminan bir ilerleme ile kaybedilebilir. Yani evreleme prognozu göstermede yeterli bulunmamıştır.

Bu sebeple hastadaki kötü prognozu gösteren başka kriterler aranmıştır:

Hipoalbüminemi , LDH, kemik iliğinde plazma hücre yüzdesi, periferik lenfositlerin immunolojik fenotipi, β 2-mikroglobulin düzeyi ve son zamanlarda IL-6 ve CRP [13, 14, 15, 18, 21, 22, 36].

β -2 mikroglobulinin prognostik değerini ortaya koyan birçok çalışma vardır. Bu madde klas I HLA antijenlerinin yapısında bulunmakta ve membrandan plazmaya dökülmektedir. MM'da tümör yüküne bağlı olarak serum düzeyi artmaktadır. Ancak böbrek glomerullerinde süzülüp reabsorbe edildiğinden, böbrek yetersizliği olan hastalarda da artmaktadır. Bu durum MM seyriinde sık karşılaşılan bir durumdur ve β -mikroglobulinin değerini azaltmaktadır. Ayrıca prognoz göstergesi olmaktan ziyade tümör yükünü göstermektedir [15]. Bu sebeple daha başka kriterlere ihtiyaç olduğu açıktır.

Myelom hücrelerinin proliferatif aktivitesi (LI) de çok önemlidir. Ancak standart bir metot değildir, zira çok karışık ve masraflıdır.

Myelom hücrelerinin gelişmesi için IL-6'ya ihtiyaç duyulduğundan, IL-6'nın MM patogeneğinde çok büyük önemi vardır. Anti-IL-6 monoklonal antikorları in vivo myelom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder[15]. IL-6 stroma hücreleri tarafından da yapılmakla beraber myelom hücrelerinin kendi yaptıkları IL-6 ile kendi kendilerini stimüle ettikleri (otokrin "loop") gösterilmiştir. Bir çalışmada 11 hastanın myelom hücreleri kültür ortamında IL-6 ile muamele edilmiştir. Koloni oluşumunun fazla olduğu hastaların klinik olarak kötü seyrettiği ve kısa süre içinde myelom hücrelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu sebeple, myelom hücrelerinin in vitro IL-6'ya duyarlılıkları ile in vivo myelom hücrelerinin proliferasyon ve hastalık aktiviteleriyle ilişkili bulunmuştur [80].

IL-6'nın bir diğer önemli özelliği karaciğer hücreleri tarafından akut faz reaktanlarının yapımını stimüle etmesidir. CRP bu akut faz reaktanlarından biridir ve beklendiği gibi MM'da düzeyi yüksek bulunmuştur [3, 4, 9]. IL-6 ile CRP ilişkisinin bir kanıtı, insan hepatositlerinin IL-6 ile muamele edilmesinden sonra CRP'nin artmasıdır. Diğer bir kanıt ise anti - IL-6 antikorlarının MM'lu hastalara IV verildiğinde, CRP düzeylerinin 10 gün içinde normal değerlere düşmesidir.

IL-6'nın karaciğerde yapımı uyardığı CRP'nin MM'daki yeri, yeni tanı konmuş 162 MM'lu hastada incelenmiştir [15]. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve ortalama sağkalımları aşağıdaki gibi bulunmuştur:

- | | | |
|-----------------------|-------------------|-------|
| (1) Düşük risk grubu | : CRP < 6, IL-6<6 | 54 ay |
| (2) Orta risk grubu | : CRP veya IL-6<6 | 27 ay |
| (3) Yüksek risk grubu | : CRP ve IL-6> 6 | 6 ay |

Bir prognoz kriteri olarak β -2mikroglobulin, IL-6 ve CRP'nin yerini 34 MM'lu hastada inceledik.

Olgularımız yaş grubu, cinsiyet dağılımı, geliş şikayetleri ve fizik muayene bulguları açısından literatür ile uyum içindeydi.

Laboratuvar değerlerinden hematolojik sayımlar ele alındığında düşük değerlere rastlanmıştır. Bunun sebebi 26 olgunun kemoterapi altındayken incelemeye alınmış olmasıdır. Nötropeni ve lenfopeni görülen 18 hasta da aynı biçimde değerlendirilmişlerdir. Bir hastada rölatif monositoz dikkati çekmiş, ancak mutlak değer normal olarak bulunmuştur. Kemik iliğinde plazma hücre dağılımı tedavi görmeyen hastalarda %9 ile %60, tedavi görenlerde %0 ile %70 arasında değişmiştir. Kemik iliğinde %70 plazma hücresi bulunan bir olgu, akut hemodializ gerektiren ağır bir böbrek yetersizliği tablosu içinde başvurmuş olup bu hastanın biyokimya değerleri de son derece yüksektir. Bu olgu kısa zaman içinde kaybedilmiştir.

Biyokimya parametrelerinden sedimentasyon hızı Bence Jones myelomu olguları haricinde yüksek bulunmuş olup ortalama 112 mm/saat'tir. BUN 7 olguda, kreatinin 5 olguda, ürik asit 10 olguda, LDH 2 olguda ve kalsiyum değeri 6 olguda yüksek bulunmuş olup BUN 27 olguda, kreatinin 29 olguda, ürik asit 24 olguda, LDH 32 olguda ve kalsiyum 28 olguda normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Albümin değeri 1 olguda 1.8 g/dl olarak tesbit edilmiş olup hastada bunu izah edecek hipoproteinemiyi yapan (örneğin nefrotik sendrom, karaciğer sirozu ve protein

kaybettiren enteropati gibi) ilave bir hastalık tesbit edilememiştir. Söz konusu hasta myelom böbreğinden kısa zamanda kaybedilmiştir. Literatürde de hipoalbumineminin MM'da kötü prognoz kriteri olduğunu destekleyen yayımlar vardır. Albümin sentezinin azalmasından IL-6 sorumlu tutulmaktadır [21, 22].

Paraproteinler, olguların çoğunluğu IgG myelomu olduğundan (24 olgu) protein elektroforezinde gamma bandında bulunmuştur. IgA myelomu olan olgularda (4 olgu) ise beta bandında olduğu tesbit edilmiştir. BJ myelomu vakalarının hepsinde (6 olgu) hipogammaglobulinemi bulunmuştur. Normal immunoglobulin miktarları ise myelom çeşidine uygun biçimde azalmış olarak saptanmıştır. Bu bulgular klasik MM nitelikleriyle uyum içindedir.

Hastalardaki myelom infiltrasyonları, kemik iliği aspirasyonu ile aynı zamanda yapılan kemik iliği biopsileriyle gösterilmeye çalışılmıştır. Bunun sebebi tedavi görmekte olan vakalarda infiltrasyon az olacağı için aspirasyonda gözden kaçma olasılığını azaltmaktır. 34 hastadan 26'sında biopsi ile materyal elde etmek mümkün olmuştur. 1 hasta biopsi yapılmasını istememiş, 6 hastada ise materyal elde edilememiştir. 26 vakanın 21'inde biopsi ile infiltrasyon tesbit edildi. Bu vakaların tümünde kemik iliği aspirasyonunda plazma hücreleri artmış olarak görüldü. Biopside infiltrasyon tesbit edilemeyen 6 olgumuzda ise kemoterapi ile hastalık kontrol altına alınmıştı. Bir olguda ise biopside infiltrasyon yokken aspirasyonda bulunmuştur. Bu olgudaki plazma hücre oranı %12'dir. Literatürde bu konuda yapılmış bir araştırmada bizim gözlemimize uygun biçimde neticeler elde edilmiştir. Biopsi ile aspirasyonun karşılaştırıldığı 54 hastalık bu seride %48 hastada infiltrasyonların uyumlu olduğu, %48 hastada aspirasyonda az, biopside fazla infiltrasyon bulunduğu tesbit edilmiştir[74].

6 hastada biopsi yapılmasına rağmen hiç materyal elde edilememiştir. Bu hastalarda aspirasyonla rahatlıkla materyal gelmesine karşın biopsideki başarısızlık, osteopeni sebebiyle biopsi iğnesinin, medullada düzgün bir kesim yapamaması biçiminde - kişisel olarak- yorumlanmıştır.

İmmunoglobulin tiplerinin dağılımı IgG %70, IgA %12, hafif zincir %18 olarak bulunmuştur. Bu dağılım literatürde bildirilen %61, %19, %17; %52, %22, %25 ve %44, %28, %14 biçimindeki dağılımlarla uyum içindedir[22,51].

Olgularımızın Durie-Salmon evrelemesine göre dağılımı aşağıdaki biçimdedir:

Evre III	7 hasta
Evre II	23 hasta
Evre I	4 hasta

Olgularımızdaki β -2 mikroglobulin düzeylerinin ortalaması 546, maksimumu 1530 ve minimumu 45 ng/ml'dir. Normal değerleri 90-250 ng/ml arasındadır. Değişik serilerde ortalama değer olarak 630 [18], 570 [36], 470 [70] gibi neticeler bildirilmiştir. Olgularımızdan 21(%61)'inde normalin üzerinde değerler bulunmuştur. 600'ng/ml'nin üzerindeki olgu sayımız 12 (%35) olup literatürde değişik serilerde %40 [15], %26 [36], %52 [31], %54 [27] gibi benzeri oranlara rastlanmaktadır. %50'nin üzerindeki seriler [27,31] de novo olgular olduğundan bizim serimize göre daha yüksek neticelerin elde edildiği düşünülmüştür.

Olgularımızdaki IL-6 düzeylerinin ortalaması 44.6, maksimumu 245 pg/ml'dir. Bir hastada IL-6 aktivitesi 0 bulunmuş ise de kontrolleri yapılamadığından teknik bir hataya mı bağlı olduğu, başka bir sebepten dolayı mı olduğu hakkında kanaat sahibi olunamamıştır. Normal değerler 10 ile 100 pg/ml arasındadır. Literatürde ortalama bildiren bir makaleye rastlanmamıştır. Bir seride 85 olgudan %35'inde >5 pg/ml'lik değerler bildirilmiştir [15]. Buna göre bizim serimizde olguların %88'inde değerler 5 pg/ml'nin üzerindedir. Sağlıklı kişilerde normal değer <15 pg/ml olduğunu bildiren bir makalede olguların %43'ünde normalin üzerinde değerler bulunduğu ifade edilmiştir[20].

CRP düzeylerinin ortalaması 25.7, maksimumu 245, minimumu 1 mg/L'dir.

Normal değerler 0.1-8.2 mg/L arasındadır. Bir çalışmada 3.75 mg/L ortalama ve 0 ile 121 lik alt ve üst sınırlar bildirilmiştir[15]. Diğer çalışmalarda (özellikle terminal ve agresif MM'lu hastalarda) yüksek değerler bulunduğunun bildirilmesine rağmen sayısal CRP değeri bildirilmemiştir [13, 14].

Olgularımızda tümör yükü ile β -2 mikroglobulin, IL-6 ve CRP arasında bir ilişkinin olup olmadığı incelenmiştir. Bu amaçla bu üç parametre ile Durie Salmon evreleri arasında korelasyon aranmış ve bulunamamıştır. Daha detaylı bir inceleme için evreleme 6 skora ayrılmış, yine ilişki bulunamamıştır. Diğer prognoz kriterleri bu açıdan incelendiğinde (tablo 9) kemik iliğindeki plazma hücre yüzdesi ile β -2 mikroglobulin arasında ve Hb ile evre arasında ilişki bulunmuştur. Bunların arasındaki ilişkinin sebebi açıktır. Literatürde benzeri bir karşılaştırmada anlamlılık bulunmadığı bildirilmiştir [13].

Ancak β 2-mikroglobulin, IL-6 ve CRP kendi aralarında ilişkili bulunmuşlardır. Bu ilişki tümör yüküne bağlıdır.

Olgu dosyalarının incelenerek ilk başvurdukları tarihteki evrelemeleri yapılmıştır. Yukarıdakine benzer incelemeler ilk evrelerle de yapılmış ve yine anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

Sadece yeni olgular ele alındığında 3 parametrenin kendi arasındaki ilişkisi daha anlamlı çıkmıştır. Ancak bu grup hastalar içinde ileri evrede ve kısa yaşayan hastalar bulunduğundan bu bulgular şüpheyle karşılanmıştır. Kreatinin düzeyinin neticeleri değiştirmedeği görülmüştür.

β -2 mikroglobulin ve CRP değerlerini kullanarak prognoz analizi yapan bir çalışmadan esinlenilerek IL-6 düzeyi >6 olan hastalar ayrı bir grup olarak incelenmiş, yine evre ile ilişki kurulamamıştır. Ancak 3 parametre arasında kuvvetli ilişki burada da vardır. Bu durum IL-6 >10 olan olgularda daha da güçlüdür.

Yapılan korelasyon analizlerine benzer veriler, literatür incelemelerinde tesbit edilememiştir. Bunun sebebi olarak günümüzde IL-6 ve CRP'nin klinik değeri konusundaki çalışmaların az olması veya bu konunun henüz açıklığa kavuşmamış olması

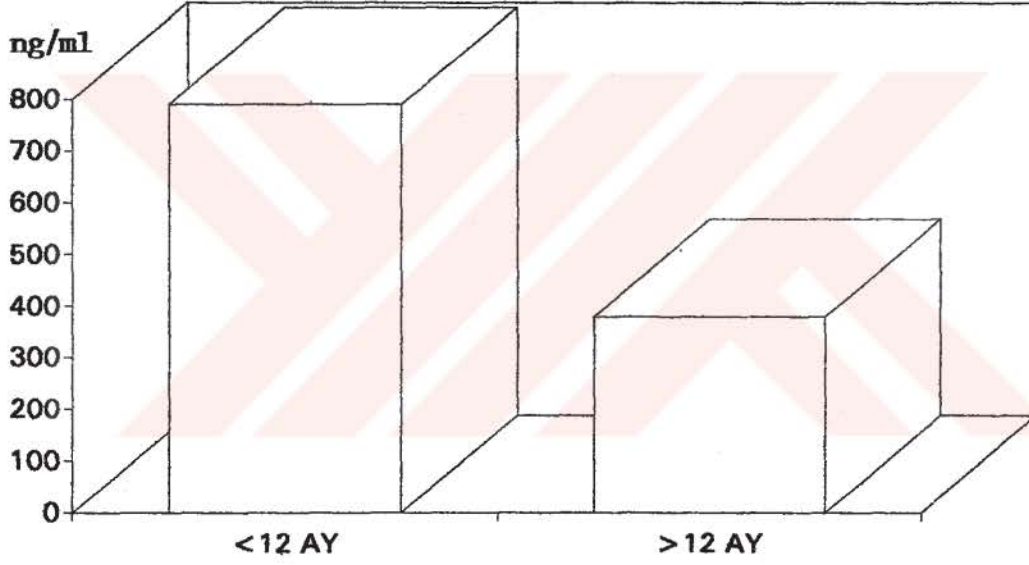
düşünülmüştür.

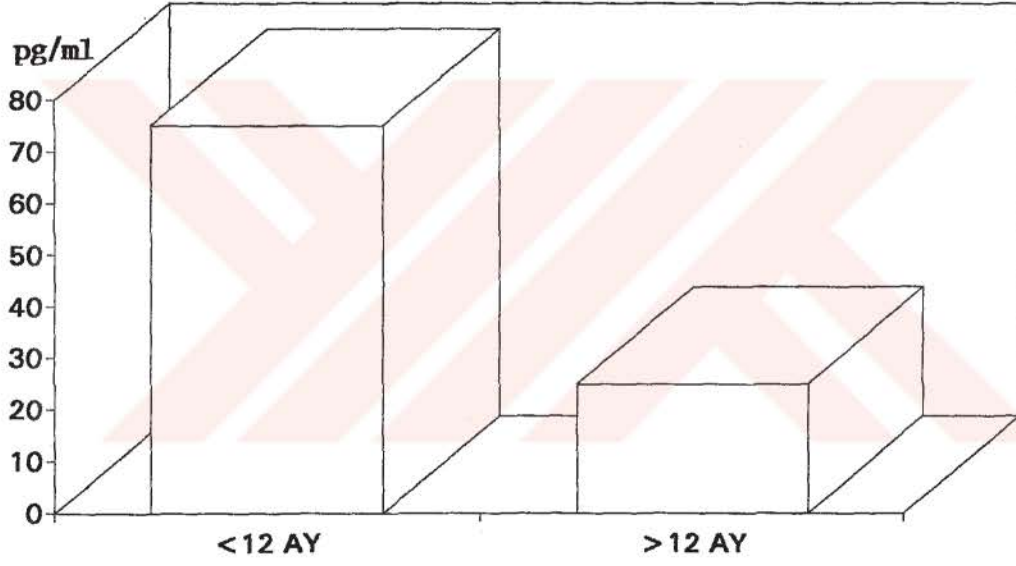
Sağkalım analizi yapmak için olgu sayısı az olduğundan ve takip süresi yeterli olmadığından log-rank analizi yapılamamıştır. Çalışma sırasında IL-6 ve CRP değerleri yüksek bulunup kısa sürede kaybedilen hastaların varlığı dikkati çekmiştir. Üç aydan başlanarak olgular daha uzun ve daha kısa yaşayanlar diye iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında β -2 mikroglobulin, IL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı bir farkın olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Neticeler anlamlı bulununca sağkalım süresi anlamlılık ortadan kalkıncaya kadar arttırılmış ve 12 aydan sonra istatistiksel anlamlılığın bozulduğu saptanmıştır (tablo 9). Bu incelemelerin neticesinde MM'da β -2 mikroglobulin, IL-6 ve CRP'nin yüksek değerlerinin kötü bir prognoz faktörü olabileceği ileri sürülebilir. β -2 mikroglobulinin kötü bir prognoz faktörü olduğu uzun zamandan beri bilinmekte olup Durie-Salmon evrelemesine bir kriter olarak ilave edilmesi gerektiği dahi ileri sürülmüştür [9, 27, 76, 31, 36, 70].

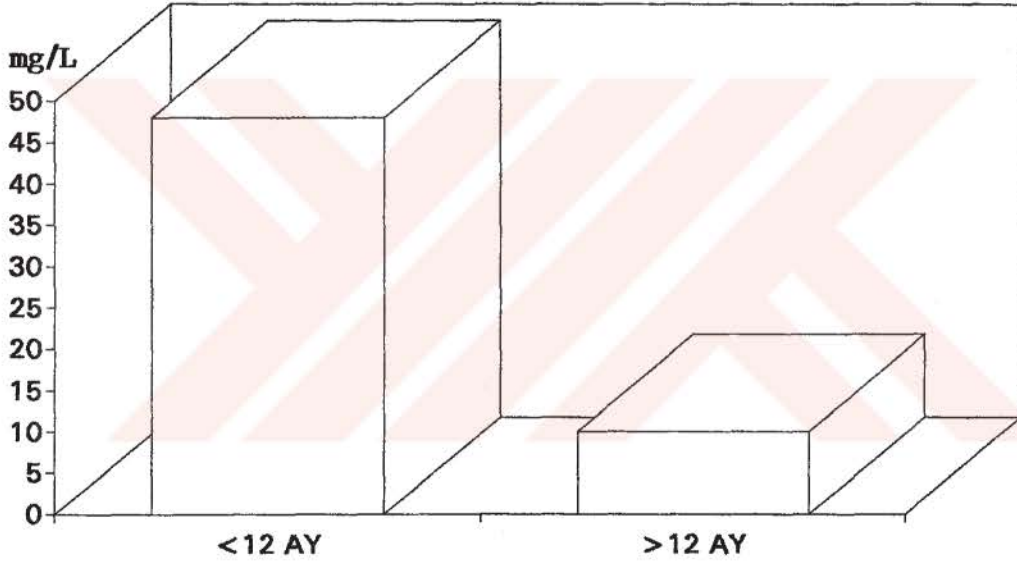
Sonuç olarak IL-6 ve CRP, kendilerinden önce kullanılmakta olan prognoz faktörlerine göre farklı bir biyolojik anlama sahiptir. Bunlar tümör yükünü göstermekten ziyade tümörün ilerleme hızının göstergeleridirler. Kemoterapi, böbrek yetersizliği gibi durumlar diğer parametrelerin değerlendirilmesinde güçlükler ortaya çıkarmaktadır. IL-6 ve CRP bu boşluğu dolduracak, oldukça güvenilir tetkiklerdir. Her ne kadar IL-6, karaciğerde CRP yapımından sorumlu ise de bu iki test birbirine tamamen paralel değildir. Çünkü serumda mevcut bulunan serbest IL-6 miktarını yapım hızı, hücredeki (özellikle myelom hücresindeki) reseptörlere bağlanış ve böbrek yoluyla atılım etkiler[15]. Bilhassa kantitatif CRP tayini yapılması kolay, ucuz ve güvenilir bir testtir. Bu sebeplerle rutin klinik uygulamalara girmesinde yarar olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda kesin yargıya varabilmek için daha büyük olgu sayılarıyla ve daha uzun takiplerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

GRAFİKLER

OLGULARIN BETA-2 DÜZEYLERİ



OLGULARIN IL-6 DÜZEYLERİ

OLGULARIN CRP DÜZEYLERİ

ÖZET

MM'un tedavi kararının verilmesinde prognoz faktörlerinin önemi büyüktür. Aynı evreye sahip hastalar değişik klinik seyir gösterebilmektedir. Son zamanlarda MM patogenezi üzerine yapılan çalışmalar interlekin-6'nın hastalık patogenezinde merkezi bir rol oynadığını göstermiştir. Bir prognoz faktörü olarak IL-6'dan yararlanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca IL-6'nın karaciğerde akut faz reaktanlarının yapımını da arttırdığı saptanmıştır. Bu amaçla CRP incelenmiş ve değerli bir prognoz faktörü olabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir.

IL-6 ve CRP'nin MM'da prognoz faktörü olarak yararlı olup olmadığını ortaya konulması için 34 MM'lu hasta, çeşitli laboratuvar parametreleri ile birlikte incelenmiştir.

Yapılan istatistiksel analizde 12 aydan daha kısa ve daha uzun yaşayan hastaların IL-6 ve CRP düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı farklar bulunduğu saptanmıştır.

Bu suretle, MM'un değerlendirilmesinde, IL-6 ve CRP'nin anlamlı birer prognoz faktörü oldukları sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Prognosis of asymptomatic multiple myeloma. **Arch Intern Med** 148: 1963-5, 1988.
2. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. **Arch Intern Med** 150: 1693-5, 1990.
3. Baldini L, Radaelli F, Chiorboli O, Fumagalli S, Cro L, Segala M, Cesena BM, Polli EE, Maiolo AT. No correlation between response and survival in patients with multiple myeloma treated with vincristine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone. **Cancer** 68:62-67, 1991.
4. Ball NJ, Wickert W, Marx LH, Thael JF. Crystalglobulinemia syndrome: A manifestation of multiple myeloma. **Cancer** 71(4): 1231-4, 1993.
5. Barlogie B, Epstein J, Selvenayagam P, Alexanian R. Plasma cell myeloma-new biological insights and advances in therapy. **Blood** 73(4): 865-79, 1989.
6. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. **Ann Intern Med** 110:521-5, 1989.
7. Barlogie B, Jagannath S, Dixon DO, Cheson B, Smallwood L, Hendrickson A, Purvis JD, Bonnem E, Alexanian R. High-dose melphalan and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for refractory multiple myeloma. **Blood** 76(4): 677-80, 1990.
8. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histological classification and staging of multiple myeloma. **Am J Clin Pathol** 87:342-55, 1987.
9. Bartl R, Frisch B, Diem H, Mündel M, Nagel D, Lamers R, Fateh-Moghadam A. Histologic, biochemical and clinical parameters for monitoring multiple myeloma. **Cancer** 68: 2241-50, 1991.

10. Bataille R, Klein B. Serum b-2 microglobulin in myeloma - toward a simple prognostic stratification using b-2M and acute phase proteins. *Blood* 77: 1616-17, 1991.
11. Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of interleukin-6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest* 84: 2008-11, 1989.
12. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-Reactive Protein and Beta-2 Microglobulin Produce a simple and Powerful Myeloma Staging System. *Blood* 80(3): 733-7, 1992.
13. Bataille R, Delmas PD, Chappard D, Sany J. Abnormal serum bone Gla protein levels in multiple myeloma. *Cancer* 66: 167-72, 1990.
14. Bataille R. Role of IL-6 in multiple myeloma. *Br J Haematol* 82(1): 239, 1992.
15. Bataille R, Klein B, Jourdan M, Rossi JF, Durie BGM. Spontaneous secretion of tumor necrosis factor-beta by human myeloma cell lines. *Cancer* 63: 877-80, 1989.
16. Blattner WA, Mason TJ, Blair A. Changes in mortality rates from multiple myeloma. *N Eng J Med*: 302: 814-5, Apr 1980.
17. Brenning G, Simonsson B, Kallender C, Ahre A. Pretreatment serum beta-2 microglobulin in multiple myeloma. *Br J Haematol* 62: 85-93, 1986.
18. Camba L, Durie BGM. Multiple myeloma-new treatment options. *Drugs* 44(2):170-81, 1992.
19. Carole E., Danon F, Femand JP, Clauvel JP. Castleman disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. *Cancer* 71(3): 874, 1993.
20. Chan CSP, Wormsley SB, Peter JB, Schechter GP. Dual parameter analysis of myeloma cells by flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 91: 12-7, 1989.
21. Chen Y, Magalhaes M. Hypoalbuminemia in patients with multiple myeloma. *Arch Intern Med* 150: 605-610, 1990.
22. Cherng NC, Asal NR, Kuebler JP, Lee ET, Solanki D. Prognostic factors in multiple

- myeloma. *Cancer* 67: 3150-6, 1991.
23. Chiu EKW, Ganeshaguru K, Hoffbrand AV, Mehta AB. Circulating monoclonal B lymphocytes in multiple myeloma. *Br J Haematol* 72: 28-31, 1989.
 24. Claire CB, Everett EL. Antigenic stimulation and multiple myeloma. *Cancer* 72: 2148-54, 1993.
 25. Cooper MR, Welander CE. Interferons in the treatment of multiple myeloma. *Cancer* 59:594-600, 1987.
 26. Cozzolino F, Torcia M, Aldunicci D, Ribartelli A, Miliiani A, Shaw AR, Lansdorp PM, Di Guglielmo R. Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 74(1): 380-7, 1989.
 27. Cuzick J, De Stavola BL, Cooper EH, Chapman C, MacLennan JCM. Long-term prognostic value of serum b2 microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol* 75: 506-10, 1990.
 28. Davis SR, King HS, Le Roux I, Bolding E. Superior vena cava syndrome caused by an intrathoracic plasmacytoma. *Cancer* 68:1376-9, 1991.
 29. Duperray C, Klein B, Durie BGM, Zang X, Jourdan M, Poncelet P, Favier F, Veicent C, Brochier J, Lenoir G, Bataille R. Phenotyping analysis of human myeloma cell lines. *Blood* 73(2): 566-72, 1989.
 30. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 36: 843, 1975.
 31. Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, Coltman CA. Prognostic value of pretreatment serum b2 microglobulin in myeloma: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 75(4): 823-30, 1990.
 32. Durie BGM. Molecular and cellular genetics of myeloma. *Br J Haematol* 82(1): 237-8, 1992.
 33. Editorial : Renal involvement in myeloma. *Lancet* 1:1202, 1988.
 34. Epstein J, Xiao H, He X. Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple

- myeloma. *N eng J Med* 322: 664-8, 1990.
35. Garrett IR, Durie BGM, Nedwin GE, Gillespie A, Bringman T, Sabatini M, Bertolini DR, Mundy GR. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Eng J Med* 317: 526-32, 1987.
 36. Greipp PR, Katzmann JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Value of beta-2 microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 72(1): 219-23, 1988.
 37. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersman RJF, Nuijens JH, Van Schijndel RJMS, Eerenberg-Belmer AJM, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma levels of interleukin-6 levels in sepsis. *Blood* 74(5): 1704-10, 1989.
 38. Hamilton MS, Ball J, Bromidge E, Franklin IM. Surface antigen expression of human neoplastic plasma cells includes molecules associated with lymphocyte recirculation and adhesion. *Br J Haematol* 78: 60-65, 1991.
 39. Herrmann F, Andreef M, Gruss J, Brach MA, Lübbert M, Mertelsman R. Interleukin-4 inhibits growth of multiple myeloma by suppressing interleukin-6 expression. *Blood* 78(8): 2070-2074, 1991.
 40. Hewell GM, Alexanian R. Multiple myeloma in young persons. *Ann Intern Med* 84: 441-443, 1976.
 41. Horn ME, Knapp MS, Page FT, Walker HC. Adult Fanconi syndrome and multiple myelomatosis. *J Clin Pathol* 22: 414-6, 1969.
 42. Hughes JC, Votaw ML. Pleural effusion in multiple myeloma. *Cancer* 44:1150-1154, 1979.
 43. Kawano M, Tanaka H, Ishiwaka H, Nobuyoshi M, Iwato K, Asaoku H, Tanabe O, Kuramoto A. Interleukin-1 accelerates autocrine growth of myeloma cells through interleukin-6 in human myeloma. *Blood* 73(8): 2145-2148, 1989.
 44. Kawano M, Yamatomo I, Iwato K, Tanaka H, Asaoku H, Tanabe O, Ishiwaka H, Nobuyoshi M, Ohmoto Y, Hirai Y, Kuramoto A. Interleukin-1 beta rather than

- lymphotoxin as the major bone resorbing activity in human multiple myeloma. **Blood** 73(6): 1646-9, 1989.
45. King MA, Nelson DS. Tumor cell heterogeneity in multiple myeloma : antigenic, morphologic and functional studies of cells from blood and bone marrow. **Blood** 73(7): 1925-35, 1989.
 46. Kintzer CS, Rosenow III EC, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. **Arch Intern Med** 138: 727-30, 1978.
 47. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor : A paradigm for cytokines. **Science** 258: 593-7, 23 oct 1992
 48. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. **Blood** 74(1):1-10, 1989.
 49. Klein B., Wijdenes J., Zhang X.G., Jourdan M., Boiron J.M. Broicher J., Liautard J., Merlin M., Clement C., Morel- fourmier B., Lu L.Y., Mannoni P., Sany J. & Bataille R. Murine anti-interleukin-6-monoclonal-antibody therapy for a patient with plasma-cell leukemia. **Blood** 78(): 1198-1204, 1991.
 50. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I (Finnish Leukemia Group). Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. **Lancet** 340:1049-1052, 1992.
 51. Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9th Edition. Lea & Febiger Co. Philadelphia 1993.
 52. Lokhorst HM, Meuwissen JATH, Bast EJEG, Dekker W. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. **Br J Haematol** 71: 25-30, 1989.
 53. Ludwig H, Tscholakoff D, Neuhold A, Frühwald F, Rasoul S, Fritz E. Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. **Lancet** 364-367, 1987.
 54. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Höcker P, Gisslinger H, Bamas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. **N Eng J Med** 322: 1693-9, 1990.
 55. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, Boccadoro M, Gemone A, Lauta VM, Marmont

- F, Petrucci MT, Tribalto M, Vegna ML, Dammacco F, Pileri A. Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional inductional chemotherapy. *N Eng J Med* 322: 1430-4, 1990.
56. Metcalf D. Peptide regulatory factors : Haematopoietic growth factors I. *Lancet* 825-7, 1989.
57. Montuoro A, De Rosa L, De Blasio A, Pacilli L, Petti N, De Laurenzi A. Alpha-2a-interferon/melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 76: 365-8, 1990.
58. MRC working party on leukemia in adults. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. *Br Med J* 288: 1411-6, 1984.
59. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Eng J Med* 291:1041-6, 1974.
60. Ohno R, Kimura K. Treatment of multiple myeloma with recombinant interferon alfa-2a. *Cancer* 57: 1685-8, 1986.
61. Osserman EF, Merlini G, Butler VP. Multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *JAMA* 258(20): 2930-7, 1987.
62. Paccagnella A, Chiarion-Sileni R, Soesan M, Baggio G, Bolzonella Z, De Besi P, Cassara D, Frizzarin M, Salvagno L, Favaretto A, Fiorentino MV. Second and third responses to the same induction in relapsing patients in multiple myeloma. *Cancer* 68:975-80, 1991.
63. Pilarsky LM, Mant MJ, Ruether BA, Beich A. Severe deficiency of B lymphocytes in peripheral blood from multiple myeloma patients. *J Clin Invest* 74: 1302-6, 1984.
64. Quesada JR, Alexanian R, Hawkins M, Barlogie B, Borden E, Itri L, Gutterman JU. Treatment of multiple myeloma with alpha-interferon. *Blood* 67(2): 285-8, 1986.
65. Rapoport AP, Rowe JM. Plasma cell dyscrasia in a patient 15-year old boy : case

- report and review of the literature. *Am J Med* 89:817-8, Dec1990.
66. Raub W. Multiple-cell lineages involved in myeloma. *JAMA* 263(17): 2292, 1990.
 67. Rubio-Felix D, Giraldo M, Giraldo P, Martinez-Penuela JM, Oyarzabal F, Sala F, Raichs A. Nonsecretory multiple myeloma. *Cancer* 59: 1847-52, 1987.
 68. San Miguel JF, Gonzales M, Gascon A, Moro MJ, Fernandez JM, Ortega F, Jimenez R, Guerras L, Romero M, Casanova F, Sanz NA, Sanchez J, Portero JA, Orfao A. Immunophenotypic heterogeneity in multiple myeloma : Influence on the biology and clinical course of the disease. *Br J Haematol* 77:185-190, 1991.
 69. Schwab G, Siegall CB, Aarden LA, Neckers LM, Nordan RP. Characterization of an interleukin-6-mediated autocrine growth loop in the human myeloma cell line, U266. *Blood* 77(3): 587-93, 1991.
 70. Simonsson B et al. Biochemical markers in multiple myeloma - a multivariate analysis. *Br J Haematol* 69: 47, 1988.
 71. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Eng J Med* 324: 1845-51, 1991.
 72. Tafuri A, Meyer J, Lee BJ, Andreeff M. DNA and RNA flow cytometric study in multiple myeloma. *Cancer* 67:449-454, 1991.
 73. Takahashi M, Tsukada T, Kojima M, Koide T, Koike T, Takahashi T, Sakai C, Kashimura M, Shibata A. Immunoglobulin class switch from IgG to IgA in a patient with smoldering multiple myeloma. *Blood* 67(6): 1710-3, 1986.
 74. Terpstra WE, Lokhorst HM, Blomjous F, Meuwissen OJAT, Dekker AW. Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 82(1): 46-49, 1992.
 75. Van Camp B, Durie BJM, Spier C, De Waele M, Van Riet I, Vela E, Frutigel Y, Richter L, Grogan TM. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen : CD56 (NKH-1; Leu-19). *Blood* 76(2): 377-82, 1990.
 76. Van Dobbenburgh OA, Rodenhuis S, Ockhuisen Th, Weltevreden E, Houwen B,

- Fidler V, Meijer S, Marrink J. Serum beta2-microglobulin : a real improvement in the management of multiple myeloma. **Br J Haematol** 61: 611-620, 1985.
77. Van Snick J. Interleukin-6: An overview. **Annu Rev Immunol.** 8: 253-78, 1990.
78. Williams J.W., Beutler E., Erslev A.J., Lichtman M.A. **Hematology.** 4th Edition. McGraw-Hill Publishing Company. New York 1991 pp.1101-1108.
79. Witzig TE, Dhodapkar MV, Kyle RA, Greipp PR. Quantitation of circulating peripheral blood plasma cells and their relationship to disease activity in patients with multiple myeloma. **Cancer** 72: 108-13, 1993.
80. Wolvekamp CJM, Marquet RL. Interleukin-6: historical background, genetics and biological significance. **Immunology Letters** 24: 1-10, 1990.
81. Zhang XG, Bataille R, Wijdenes J, Klein B. Interleukin-6 is a potent myeloma all growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. **Blood** 74 : 11-2, 1989.
82. Zang XG, Bataille R, Jourdan M, Saeland S, Banchereau J, Mannoni P, Klein B. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor synergizes with interleukin-6 in supporting the proliferation of human myeloma cells. **Blood** 76(12): 2599-2605, 1990.