

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Hastalıkla İlişkili Olmayan İmmünglobulin Düzeylerindeki Baskılanmanın
Multipl Miyelomda Prognoz Üzerine Etkisi**

Dr. Murat SARI
(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha NALÇACI



İstanbul, 2015

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İlişkili Olmayan İmmünglobulin Düzeylerindeki Baskılanmanın Multipl
Miyelomda Prognoz Üzerine İlişkisi**

Dr. Murat SARI
(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İstanbul, 2015

Tam göğsünüzün ortasında bir yeriniz acıyacak...

Evinizin sizi içine sığdıramayacak kadar dar olduğunu fark edeceksiniz...

Sokağa fırlayacaksınız...

Sokaklar da dar gelecek....

Tıpkı vücudunuzun yüreğinize dar geldiği gibi...

Ne denizin mavisi açacak içinizi, ne pırıl pırıl gökyüzü...

Babama...

I. TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve oluşturulmasında emeği geçen, iyi niyeti, güler yüzlü ve anaç yaklaşımıyla hiçbir sıkıntımı paylaşmaktan çekinmediğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya, uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Palandüz şahsında tüm Öğretim Üyeleri'ne, tüm İç Hastalıkları uzman, asistan, hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, onlar olmadan hiçbir zaman tıp okumamış olacağım anneme ve bedenen yanımda olmasa da, bugün uzman bir hekim olduğumu göremese de rahmetli babama,

ve hayatıma girdiği günden beri bana sevgisiyle destek olan, her zamanyanımda olduğunu ve olacağını bildiğim bu arada bu tez yazımı sırasında da yeni anne olacağını öğrendiğim sevgili eşim Selma Sarı'ya

Teşekkürlerimi sunuyorum...

Murat Sarı

İstanbul, 2015

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	II
II. İÇİNDEKİLER	III
III.KISALTMALAR VE SİMGELER.....	IV
IV.TABLolar VE ŞEKİLLER.....	VI
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. TANIM	4
4.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
4.3. KLİNİK ÖZELLİKLER	5
4.4. PATOLOJİK ÖZELLİKLER.....	6
4.5. TANI VE EVRELEME.....	9
4.6. TEDAVİ	10
4.6.1. Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi	11
4.7. PROGNOZ.....	11
5. MATERYAL VE METOD	13
5.1 HASTALAR VE TAKİP.....	13
5.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	14
6. BULGULAR	15
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
8. KAYNAKLAR.....	32

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalin fosfataz

β2 MG: Beta 2 mikroglobulin

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP : C-reaktif protein

ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt

eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Hb: Hemoglobin

Ig: İmmünglobulin

IgA: İmmünoglobulin A

IgD: İmmünoglobulin D

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

IMWG: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu, International Myeloma Working Group

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi, International Staging System

İTF: İstanbul Tıp fakültesi

İ.Ü: İstanbul Üniversitesi

KİPH: Kemik iliği plazma hücre oranı

KY: Kısmi Yanıt

LDH : Laktik dehidrogenaz

MDRD: modified-modification of diet inrenal disease

MGUS : Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance

MM: Multiple Miyelom

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTY: Mükemmel Tam Yanıt

OS: Genel sağ kalım

PET/BT : Pozitron Emüsyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

PFS: Hastaliksız sağkalım (progression free survival)

Plt: Trombosit

SMM : Smoldering Multiple Miyeloma

SPSS:Statistical Package for Social Sciences

TY: Tam Yanıt

U/L: Ünite/Litre

VAD: Vinkristin-adriablastina-deksametazon

µL: mikrolitre

WBC: Lökosit

IV. TABLOLAR VE ŞEKİLLER

	Sayfa no
Tablo 1: Yeniden düzenlenmiş Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tanı kriterleri	9
Tablo 2: Durie-Salmon Evreleme sistemi	10
Tablo 3: Uluslararası Evreleme Sistemi	10
Tablo 4: Prognostik faktörler ve miyelom	12
Tablo 5: Çalışmadaki korunmuş ve bir ve daha çok Ig baskılanması olan hastaların özellikleri	17
Tablo 6: $\beta 2$ mikroglobulin ile hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzey baskılanma ilişkisi	18
Tablo 7: Hastaların klinik durumu	19
Tablo 8: 137 hastada genel sağkalım ile ilgili faktörlerin çoklu değişkenli analizi	28
Şekil 1: Tüm hastaların genel sağkalımı	20
Şekil 2: Cinsiyetlere göre genel sağkalım	21
Şekil 3: Ig düzeyleri korunmuş ve en az bir baskılanmış hastalar için genel sağkalım	22
Şekil 4: En az 2 baskılanmış Ig düzeyi olan hastaların diğer hastalara göre genel sağkalımı	22
Şekil 5: LDH > 300 IU/L ve genel sağkalım ilişkisi	23
Şekil 6: KİPH > % 40 olan hastalar için genel sağkalım	24
Şekil 7: CRAB varlığı ve sağkalım ilişkisi	25
Şekil 8: ISS evresi ve genel sağkalım ilişkisi	26
Şekil 9: $\beta 2$ mikroglobulin ile genel sağkalım ilişkisi	27

1. ÖZET

Amaç: Multiple miyelom malign plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize sık karşılaşılan hematolojik bir malignitedir. MM tanılı hastaların büyük çoğunluğunda serum ve/veya idrarda yüksek seviyelerde saptanan monoklonal immünglobulinler mevcut iken hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeylerinde ise baskılanma mevcuttur (1). MM'de bu fenomenin prognostik önemi yeteri kadar değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmada, nefelometrik ölçümler ile belirlenmiş hastalıkla ilişkili olmayan immünglobulin düzeylerindeki baskılanmanın yeni tanı semptomatik MM hastalarında prognoz ve hastalığın diğer özellikleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ağustos 2003 ve Şubat 2015 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine yeni semptomatik miyelom tanısı ile başvuran 137 hasta retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların hepsinde tedavi öncesi nefelometrik yöntemler ile bakılmış immünglobulin düzeyleri mevcuttu.

Bulgular: Hastaların %87'sinde hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeylerinden en az birinde baskılanma mevcuttu ve IgA miyelom tanılı hastalarda istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanamasa da bu durum daha sık görüldü. 65 yaş üzeri hastalarda, ISS evresi ileri olan, kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu \geq % 40 bulunan, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeylerinde baskılanma daha sık görüldü. Ig düzeyleri korunmuş olan hastaların baskılanmış hastalara göre daha iyi sağkalmaya sahip oldukları saptandı (85,5 aya karşı 62,6 ay). Yine nüks görülen 25 hastanın büyük çoğunluğunda Ig düzeylerinin baskılanmış olduğu görüldü.

Sonuç: 137 semptomatik MM hastasından oluşan bu çalışmada hastaların %13,1'inde Ig düzeylerinin korunmuş olduğu görüldü. Ig düzeyi korunmuş hastaların daha iyi tedaviye yanıt oranlarına ve daha iyi patolojik bulgulara sahip olduğu görüldü ama Ig düzey korunmasının hastalar açısından bağımsız olumlu bir prognostik faktör olduğu gösterilemedi. Aynı şekilde Ig baskılanması olan hastaların yaşam süresi daha kısa bulundu, ancak bu da bağımsız bir olumsuz risk faktör olarak belirlenemedi.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom, Prognostik faktörler, Serum immünglobulin, nefelometrik ölçüm, M-protein

2. ABSTRACT

Objectives: Multiple myeloma is a common hematological malignancy characterized by a monoclonal proliferation of malignant plasma cells. The majority of MM patients have high levels of monoclonal immunoglobulin in the serum and/or urine and suppressed levels of the uninvolved immunoglobulins (1). The prognostic significance of this phenomenon has not been assessed sufficiently. In this study, our aim is to evaluate the prognostic significance of uninvolved immunoglobulin suppression measured by nephelometry in patients with new symptomatic MM and the association with other features of the disease.

Materials and Methods: Between August 2003 and Şubat 2015, 137 patients who were referred for the treatment of new diagnosis of symptomatic myeloma to the Hematology Department polyclinics of Istanbul University Istanbul School of Medicine were prospectively included and had available pre-treatment immunoglobulin levels measured by nephelometry.

Results: Suppression of at least one uninvolved immunoglobulin was observed in 87% of patients and this situation was slightly more common in patients with IgA myeloma but no statistical significance. Uninvolved immunoglobulin suppression was also more common among patients those aged over 65 years, with advanced-International Staging System (ISS) stage, had bone marrow plasma cell infiltration $\geq 40\%$, presented with anemia, hypercalcemia and renal dysfunction. Patients with preserved immunoglobulins had a better survival than patients with suppressed immunoglobulins (median survival 85,5 vs 62,6 months). Majority of 25 patients who had a relapse had uninvolved immunoglobulin suppression.

Conclusion: This study which was composed of 137 patients with symptomatic MM, 13,1% of MM patients preserve the levels of their uninvolved immunoglobulins. We observed that patients who preserved the uninvolved immunoglobulin levels have better treatment responses and better pathologic signs but statistical significance could not be shown. Conversely, patients with suppression of even one of the uninvolved immunoglobulins had a shorter survival but similarly statistical significance could not be shown, too.

Key Words: Multiple Myelom, Prognostic factors, Serum immunoglobulins, nephelometric measurement, M-protein

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) tek klondan köken alan plazma hücrelerinin malign bir şekilde çoğalmasdır. Multipl miyelom kemik ağrısı, kemik fraktürü, böbrek yetmezliği, enfeksiyona eğilim, anemi, hiperkalsemi, nörolojik semptomlar gibi bazı belirtiler ile kendini gösterebilir. Aşırı miktarda monoklonal Ig ya da Ig parçaları bu hastalıkta üretilmekte ve salgılanmaktadır. Bu monoklonal proteinler serum ve idrar protein elektroforez yöntemi ile MM tanılı hastaların %97'sinde saptanır. Monoklonal protein tanı değeri taşıması yanında, aynı zamanda tümör yükünü ölçen önemli bir laboratuvar bulgusudur. Mayo Kliniğin 1027 olgudan oluşan serisinde immünglobulin cinslerine göre multipl miyelom tip dağılımında; IgG %52 ile en sık görülen tipi oluşturmaktadır. Bunu %21 ile IgA, %16 ile hafif zincir hastalığı takip etmektedir (1). İmmünglobulin düzeyleri günümüzde çok sık kullanılan ve genel olarak kabul edilen nefelometrik yöntemler ile ölçülmektedir. Miyelomda monoklonal protein varlığı yanında, immün paralizi olarak tanımlanan poliklonal immünglobulin azalması söz konusudur. Yapılan çalışmalarda MGUS ve SMM tanılı hastalarda hastalıkla ilişkili olmayan immünglobulin düzeylerindeki baskılanmanın semptomatik MM'ye ilerleme riskini arttırdığı gösterilmiş (2-5) iken bu ilişkili olmayan immünglobulin düzeyleri baskılanmasının semptomatik multipl miyelomdaki prognostik önemini gösteren çok az çalışma ve veri vardır. Son zamanlarda immünglobulin ağır/hafif zincir alt tipleri IgG κ , IgG λ , IgA κ ve IgA λ düzeylerini ölçen ve tümörün tipinin baskılanmış immünglobülin düzeyini belirleyen yeni bir yöntem geliştirilmiştir ve bu yöntemle semptomatik MM tanılı hastalarda hastalıkla ilişkili olmayan immünglobulin düzeylerinin baskılanmasının prognoz ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). İmmünglobulin düzeylerini belirlemede bu yöntem yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır ve günümüzde nefelometrik ölçümler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve düzeyleri belirlemede de onaylanmış bir yöntemdir.

Biz bu çalışmada, nefelometrik ölçümler ile belirlenmiş hastalıkla ilişkili olmayan immünglobulin düzeylerindeki baskılanmanın yeni tanı semptomatik MM hastalarında prognoz ve hastalığın diğer özellikleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. TANIM

Multipl miyelom, plazma hücre diskrazileri olarak adlandırılan hastalıklar grubundandır. Aşırı miktarda monoklonal Ig ya da Ig parçaları sentezleyen neoplastik plazma hücreleri hastalığa yol açmaktadır. Plazma hücreleri kemik iliğinde prolifer olurlar ve osteolitik lezyonlar, osteopeni ve/veya patolojik kırıklar ile sonuçlanan kemik yıkımına yol açarlar. Multipl miyelom tanısı sıklıkla bazı klinik belirtilerden şüphelenilerek konulmaktadır. Bunlar:

- Rutin kemik grafileri sırasında farkedilen litik lezyonlar ile beraber kemik ağrısı
- İdrar veya serumda monoklonal protein varlığında veya yokluğunda artmış total serum protein konsantrasyonu
- Açıklanamayan anemi gibi malinite düşündürülen sistemik semptom ve bulgular
- Semptomatik veya insidental farkedilen hiperkalsemi
- Normal idrar tahlili ile beraber akut böbrek yetersizliği veya nadiren eşlik eden primer amiloidozise bağlı nefrotik sendromdur.

MM tanısından şüphelenilen hastaların ivedilikle zaman kaybı olmadan değerlendirilmeleri çok önemlidir, aksi takdirde hastalık seyri üzerine olumsuz etkilere neden olunabilmektedir (7).

4.2. EPİDEMİYOLOJİ

Multipl miyelom, ABD’de yaklaşık olarak tüm malignitelerin %1’ini ve hematolojik malignitelerinden de %10’unu kadarını oluşturmaktadır. ABD’de toplam insidansı yılda yüz binde 4-5’tir (8). MM, tüm ırklarda ve tüm coğrafik bölgelerde görülür. İnsidans, etnik kökene göre değişiklik gösterir; Afrika kökenli Amerikalılar’da ve Afrikalı siyahlarda beyazlardaki insidansının 2-3 katıdır (8-10). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir ve bu oran yaklaşık olarak 1,4:1’dir. Mortalite hızları da erkeklerde kadınlardan ve siyahlarda beyazlardan daha yüksektir (11). MM yaşlı bireylerin hastalığıdır. Ortalama tanı yaşı 66’dır. Hastaların %10’u ve %2’si sırasıyla 50 ve 40 yaşlarından daha gençtir (8,12).

4.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

MM tanılı birçok hasta plazma hücrelerinin kemik veya diğer organlara infiltrasyonu ile ilişkili belirti veya bulgularla veya çok miktarda salgılanan hafif zincire bağlı böbrek hasarı gelişmesi sonucu bir sağlık merkezine başvurumaktadırlar. Tek merkezli 1027 MM tanılı hastanın başvuru anındaki belirti ve bulgularını gösteren retrospektif bir analizde (1):

- Anemi - %73
- Kemik ağrısı - %58
- Artmış kreatinin düzeyi - %48
- Halsizlik/güçsüzlük - %28
- Hiperkalsemi - %28
- Kilo kaybı - %24 (yarısı > 9kg kaybı) saptanmıştır.

Ekstramedüller plazmasitom tanı anında hastaların %7'sinde görülmektedir ve en iyi PET/BT ile tanınmaktadır.

Anemi, olguların tanı anında %78'inde ve hastalık seyri sırasında da %97 sinde görülmektedir (1). Normositik-normokromik (hemoglobin ≤ 12 g/dl) özelliindedir. Kemik iliğinde normal hücreler yerine tümör hücrelerinin varlığı, tümör tarafından yapılan faktörler, böbrek hasarı ve hematopoez inhibisyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hafif bir hemoliz de anemiye katkıda bulunmaktadır. Nötropeni ve trombositopeni tanı anında pek rastlanan bulgu değildir. Miyelomlu hastalarda trombosit sayısı normal bile olsa M-proteinle etkileşime bağlı olarak niteliksel trombosit bozuklukları ya da koagülasyon faktörlerinin inhibisyonu (I,II,V,VII ve VIII) sonucu kanama eğilimi ortaya çıkabilir. Yine M-proteinler kriyoglobulin ya da soğuk aglutinin gibi davranabilirler ve Raynaud fenomenine neden olabilirler.

Kemik ağrısı, sıklıkla sırt ve göğüste daha az sıklıkla ekstremitelerde olmaktadır ve tanı anında yaklaşık hastaların %60'ında görülmektedir (1). Ağrı hareket ile beraber artar ve geceleri olmaz, sadece pozisyon değişikliği sonucunda meydana gelir. Vertebra çökmesi sonucu boyda kısalık ve kaburgalarda gelişen plazmositoma bağlı büyüyen kostal lezyonlar veya yumuşak doku kitleleri görülebilir.

Böbrek yetmezliği, hastaların yaklaşık yarısında tanı anında kreatininde yükselme şeklinde görülmektedir (hastaların %20'sinde kreatinin > 2 mg/dl dir). Böbrek yetersizliği ilk başvuru sebebi olabilir (1,13). Böbrek yetmezliğinin en sık ikinedeni hafif zincir silendir nefropatisi (miyelom böbreği) ve hiperkalsemidir. Amiloidin glomerüler birikimi,

hiperürisemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, ağrı kontrolünde kullanılan steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar ve nadiren böbreğin miyelom hücreleri ile infiltrasyonu renal fonksiyon kaybına katkıda bulunabilmektedir.

Hiperkalsemi, bir seride tanı anında %28 oranında saptanmıştır ve %13 hastada da acil tedavi gerektiren ≥ 11 mg/dl serum kalsiyum düzeyleri olduğu belirlenmiştir (1).

Nörolojik bulgular, hiperkalsemiye bağlı olarak letarji, halsizlik, depresyon, konfüzyon gözlenebilir. Hiperviskozite sonucu baş ağrısı, bitkinlik, görme bozuklukları, retinopati ortaya çıkabilir. Medulla spinalis basısı, radiküler tip ağrıya, dışkı ve idrar tutamamaya, paraplejiye neden olabilir. Amiloid birikimi sonucu karpal tünel sendromu, sensorimotor mononöropati ya da polinöropatiler ortaya çıkabilir.

Miyelomda immün disfonksiyon ve fiziksel faktörlerin kombinasyonu sonucu enfeksiyonlara artmış bir yatkınlık söz konusudur. Bozulmuş lenfosit fonksiyonları, normal plazma hücre fonksiyonu baskılanması ve hipogammaglobulinemi immün disfonksiyona neden olurken patolojik kırık gibi nedenlere bağlı gelişen hipoventilasyon enfeksiyonu kolaylaştıran fiziksel faktörler içindedir. İnfeksiyon etkenleri genellikle S.pneumoniae, S.aureus, K.pneumoniae, E.coli ve diğer gram negatif organizmalardır.

4.4. PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Serum ve idrar protein elektroforez yöntemi ile saptanabilen ve malign plazma hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan monoklonal protein MM tanılı hastaların %97'sinde saptanır (1). Monoklonal protein tanı değeri taşıması yanında, aynı zamanda tümör yükünü ölçen önemli bir laboratuvar bulgusudur.

M protein, protein elektroforezinde gamma bölgesinde çoğunlukla dar, sivri bir pik şeklinde veya agaroz jel elektroforezinde sınırları keskin bir band şeklinde görülür.

Serum immünofiksasyon, M protein varlığını ve tipini kesinleştirir. Malign plazma hücreleri immünglobulin ağır ve hafif zincirlerini veya sadece hafif zincirlerini salgılayabilirler.

- IgG – % 52
- IgA – % 21
- Kappa veya lambda hafif zincir (Bence Jones) – % 16
- IgD – % 2
- Biklonal – % 2
- IgM – %0.5
- Negatif – %6,5

Kappa 2:1 oranla daha çok görülen hafif zincir izotipidir. Bu durumun istisnası ise IgD miyelom ve amiloidozun eşlik ettiği miyelomdur. Bu tiplerde lambda hafif zincir daha sık saptanır (14).

Hastalıkla ilişkili olmayan majör immünglobulinlerin (ör; IgG miyelom olgusunda IgM ve IgA) bir veya ikisinin seviyesi bütün hastaların %91'inde ve her ikisi %73'ünde azalmıştır. Bir seride hastalıkla ilişkili olmayan normal immünglobulin seviyeleri tanı anında IgA, non-sekretuar, IgG ve hafif zincir miyelom olgularında sırasıyla %3, %8, %12 ve %13 sıklıkta olduğu görülmüştür (1). Retrospektif bir analizde ise hastalıkla ilişkili olmayan normal immünglobulin seviyelerinin verilen tedaviden bağımsız olarak daha iyi prognoz, daha uzun hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Monoklonal proteinler serum viskozitesinde ve eritrosit sedimentasyon hızında artışa yol açarlar. Vakaların %84 ünde ESH>20 mm/saat ve 1/3'ünde ise ESH>100 mm/saattir.

Bu hastalarda idrar analizi yorumlanırken dikkatli olmak gerekir, çünkü idrarda dipstik yöntemi ile albumin saptanabilir, hafif zincirler saptanamaz. Hafif zincir varlığı sülfosalisik asitle veya 24 saatlik idrar toplanmasında elektroforez ve immünfiksasyon ile saptanabilir.

Beta 2 mikroglobulin, miyelomda rutin olarak bakılması gerekenve prognostik değer taşıyan çok önemli bir laboratuvar bulgusudur (16,17,18). Tümör yükü ve böbrek yetersizliği ile doğrudan ilişkilidir. Birçok çalışmada β 2 MG'nin yüksek doz tedavinin etkinliğini belirleyen prognostik özelliklerden biri olduğu gösterilmiştir (19).

Prognostik belirteç olarak kullanılan diğerk bir laboratuvar bulgusu da C- reaktif protein, (CRP) dir. CRP'nin prognostik değeri birçok araştırıcı tarafından gösterilmiştir (18,20).

Lenfoproliferatif hastalıklarda önemli bir prognostik belirteç olan yüksek serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyinin, miyelomda da prognostik değeri taşıyan bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır (21-23). Yeni tanı almış miyelomların %7 ile %11'inde serum LDH seviyesi yüksektir (23).

Kemik iliği incelemesi MM da tanı ve prognostik değeri taşıyan başka bir laboratuvar yöntemidir. Kemik iliğinde miyelom plazma hücrelerinin biyopsi ve aspirasyonla saptanması önemlidir. Plazma hücre oranı için kemik iliği biyopsisi öncelikle değeriendirilmeli, bu oran biyopsi materyalinden hesaplanabiliyor ise hesaplanmalıdır, akım sitometrisi bu amaçla kullanılmamalıdır. Kemik iliği aspirasyonunda miyelom plazma hücreleri genellikle birarada, gruplaşmış, koyu bazofil sitoplazmalı, ekzantrik çekirdekli, çekirdek anomalileri (çift çekirdek) gösteren atipik plazma hücreleri ve/ veya atipik plazmoblastlar şeklinde görölür. Hastaların büyük çoğunda kemik iliğinde %10 veya daha fazla plazma hücre infiltrasyonu vardır ama MM fokal, yama tarzında infiltrasyon yapabildiği için hastaların %4'ünde %10'dan daha az infiltrasyon görülebilir (1). Miyelom plazma hücreleri CD 38, CD 138 ve CD 79a pozitifliği gösterirler. Normal plazma hücreleri CD19+ ve CD56- iken, miyelom hücreleri böyle değildir. Son dönem hastalıkta ve plazma hücreli lösemide CD 56 pozitifliği kaybolur(24).

4.5. TANI VE EVRELEME

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) MM tanısı için belirlenen kriterlerde tanıda hedef organ hasarının önemini vurgulamaktadır (tablo 1) (25).

Tablo 1: Yeniden düzenlenmiş Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tanı kriterleri

Multipl Miyelom Tanımı
<p>≥ %10 klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu veya biyopsi ile ispatlı kemik veya yumuşak doku plazmasitom varlığı ve aşağıdaki miyelom tanımlayıcı olaylardan bir veya birkaçı olması</p>
<p>Alta yatan plazma hücre hastalığına bağlı hedef organ hasarı (CRAB)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiperkalsemi; serum kalsiyum >11 mg/dl ✓ Böbrek yetersizliği; hesaplanmış veya ölçülmüş kreatinin klirensi <40 ml/dk veya serum kreatinin düzeyi > 2mg/dl ✓ Anemi; Hemoglobin < 10 g/dl veya normal alt limitten 2g/dl'den daha fazla düşük olması ✓ Kemik lezyonları; iskelet taraması, BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon olması
<p>Malinite belirteci olan aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçı olması</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Klonal kemik iliği plazma hücre oranı ≥%60 ✓ Serum serbest zincir oranı ≥100 (ilişkili hafif zincir ≥ 100 mg/L olmalı) ✓ MRG'de >1 fokal lezyon olması (her lezyon 5 mm veya daha büyük olmalı)

Durie-Salmon evreleme sistemi miyelomda tümör yükünü belirlemek için pratik bir yöntemdir ve standart evreleme sistemi olarak 30 yıldır kullanılmaktadır (Tablo 2). Durie-Salmon sisteminde litik kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif olmadığından IMWG tarafından sadece β2 mikroglobulin ve albüminin parametre olarak kullanıldığı daha basit bir prognostik sistem olan Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir (Tablo 3).

Tablo 2 Durie-Salmon evreleme sistemi(Türk Hematoloji Derneği Multiple Miyelom Ulusal Tedavi Kılavuzu – Sürüm 1.01 – Eylül 2013'ten uyarlanmıştır).

EVRE	KRİTERLER
I	Aşağıdakilerin hepsi <ul style="list-style-type: none"> • Hb >10 g/dl • Serum kalsiyum normal • Normal kemik tarama (osteoporoz da yok) • M komponent düzeyi düşük IgG < 5g/dl IgA < 3 g/dl İdrar hafif zinciri < 4 g/24 saat
II	I ve III'e uymayanlar
III	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası <ul style="list-style-type: none"> • Hb < 8,5 g/dl • Serum kalsiyum artmış • Yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar • M komponent düzeyi yüksek IgG > 7g/dl IgA > 5 g/dl İdrar hafif zinciri > 12 g/24 saat
A: Serum kreatinin <2 mg/dl B: Serum kreatinin > 2mg/dl	

Tablo 3. Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System)(Türk Hematoloji Derneği Multiple Miyelom Ulusal Tedavi Kılavuzu – Sürüm 1.01 – Eylül 2013'ten uyarlanmıştır).

Evre	Beta-2 MG (mg/dl)	Albumin (g/dl)	Sağkalım (Ay)
Evre 1	<3,5	>3,5	62
Evre 2	<3,5	<3,5	44
Veya			
	3,5-5,5		
Evre 3	>5,5		29

4.6. TEDAVİ

Yıllardır elde edilen klinik bilgiye göre semptomatik MM'da tedavi ivedilikle başlanmalıdır. Asemptomatik MM'de mevcut tedavi tavsiyeleri sadece klinik gözlemlere dayanmaktadır ve konvansiyonel kemoterapi ile bu vakaların tedavi edilmesinin sağ kalım üzerine herhangi bir etkisinin olduğu gösterilememiştir (26, 27). Günümüzde hastaların bazı özelliklerine göre çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur.

4.6.1. Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıt için IMWG kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre; tam yanıt, serumda ve idrarda immünfiksasyonun negatif olması, kemik iliğinde plazma hücrelerinin \leq %5 olması, yumuşak doku plazmasitomunun olmaması olarak tanımlanmaktadır. Çok iyi kısmi yanıt, serum ve idrar M-proteininin elektroforezde yok iken immünfiksasyonda saptanabiliyor olması veya serum M-proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M-proteininin 100 mg/gün'den küçük olması olarak tanımlanmıştır. Mükemmel tam yanıt, TY kriterlerine ek olarak normal serbest hafif zincir oranı ve kemik iliğinde immünhistokimya veya immünflöresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi olarak değerlendirilmiştir. Kısmi yanıt, serum M-proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininin %90 azalması veya 200 mg/günün altına inmesi, serum veya idrarda M-proteinleri ölçülemiyorsa, M-protein kriteri yerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta %50 azalma olması; serum hafif zincirleri de ölçülemiyorsa, M-protein yerine bazal kemik iliği plazma hücre oranının %30 olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 azalma olması, başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma olarak tanımlanmıştır(28).

Klinik nüks ise hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı; i-Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi, ii-Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarında belirgin artış, iii-Hiperkalsemi (>11.5 mg/dL), iv-Hemoglobinde 2 g/dL azalma, v-Serum kreatininde 2 mg/dL veya fazla artış şeklinde tanımlanmıştır. Tam yanıtlı hastada nüks ise i-İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteininin tekrar ortaya çıkması, ii-Kemik iliğinde \geq %5 plazma hücresinin saptanması, iii-Herhangibir diğer progresyon belirtisinin (örn: yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi şeklinde tanımlanmıştır(28).

4.7. PROGNOZ

Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinden hangisinin uygun olacağını belirten açık bir yaklaşım yoktur. Ancak prognostik faktörlerin varlığının bilinmesi hastalara uygulanacak tedavilerin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. MM için belirlenmiş önemli prognostik faktörler tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Prognostik faktörler ve miyelom

<i>Hasta ilişkili</i>	<i>Hastalığa özgü</i>
Yaş	
Cinsiyet	<i>Paraprotein tipi</i>
Performans durumu	Hafif zincir miyelom Anormal hafif zincir oranı
<i>Laboratuvar parametreleri</i>	Plasmablastik morfoloji
Hemoglobin	Hızlı cevap
Trombosit sayısı	Tedaviye primer rezistans
Albumin	
Kalsiyum	
BUN/kreatinin	<i>Sitogenetik özellikler</i>
Beta2 mikroglobulin	Hipodiploidi
C-reaktif protein ve LDH	del 13, del 17p t(14;16), t (14;20)

Araştırmalar bazı etmenlerin Multipl Miyelom'a yakalanma riskini arttırdığını göstermiştir. Yaş, ırk, cinsiyet ve MGUS ya da SMM tanısı almış olmak çalışmalarda öne çıkan başlıca etmenlerdir. Yapılan araştırmalar sonucu MM'ye dönüşme riskleri MGUS için %1, SMM için %10 olarak bildirilmiştir. Sağlıklı bireyler için yakalanma olasılığının en yüksek olduğu siyah ırkta bile risk yaklaşık 100.000'de 10 civarındadır. Tüm sağlıklı insanlar için MM'ye yakalanma olasılığını 100.000'de 4 olarak kabul edersek, MGUS 250 kat, SMM ise 2500 kat daha fazla risk taşımaktadır. Yine yapılan çalışmalarda MGUS ve SMM tanılı hastalarda hastalık ilişkili olmayan immünglobulin düzeylerindeki baskılanmanın semptomatik MM'ye ilerleme riskini arttırdığı gösterilmiştir (2-5).

5. MATERYAL VE METOD

5.1 HASTALAR VE TAKİP

Bu çalışmaya Ağustos 2003 ve Şubat 2015 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine yeni semptomatik miyelom tanısı ile başvuran 137 hasta retrospektif olarak alınmıştır. Bütün hastaların tanıdan itibaren 1 ay içinde ve anti miyelom tedavisi öncesi nefelometrik yöntemler ile bakılmış immünglobulin düzeyleri mevcuttu. Hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi (İTF) Klinik Merkez Biyokimya laboratuvarında ve patolojik tetkikler ise İ.Ü. İTF Patoloji ABD laboratuvarında yapıldı. Hastalar 17.07.2015 tarihine kadar izlendikten sonra bu tarihte toplanan verilerle analiz yapılmıştır. Hastaların her poliklinik gelişlerinde muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, almış oldukları tedaviler ve bu tedavilerin sonuçları kaydedilmiştir. Bazı hastalar birinci basamak klasik kemoterapi almıştır. Klasik tedavi olarak da VAD (vinkristin, adriamisin ve deksametazon) veya melfalan-prednizolon başlanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu birinci basamak olarak yeni nesil ajan olan bortezomib bazlı tedaviler almıştır. Ölen hastalar T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi, hasta poliklinik dosya kayıtları ve hasta yatış epikrizleri yardımı ile belirlenmiş ve yaşayan hastaların son durumu ise hastaların telefon yardımı ile aranması ile teyit edilmiştir.

İmmünglobulinlerin baskılanması; hastalık ilişkili olmayan majör immünglobulinlerin (ör; IgG miyelom olgusunda IgM ve IgA) düzeylerinin laboratuvar normal limit düzeylerinin altında olması olarak tanımlanmıştır. IgG için bu düzey < 700 mg/dl, IgA için < 70 mg/dl ve IgM için < 40 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Bütün vakalarda immünglobulin düzeyleri standart nefelometri ile ölçülmüştür.

Böbrek fonksiyonları serum kreatinin düzeyleri ve MDRD (modified-modification of diet in renal disease) formülü ile hesaplanan GFR ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Böbrek yetersizliği serum kreatinin düzeyi ≥ 2 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır. Böbrek yetersizlik geri dönüşü ise hastalarda serum kreatinin düzeylerinin $< 1,5$ mg/dl altına inmesi olarak kabul edilmiştir.

Hiperkalsemi, düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi $\geq 11,5$ mg/dl olması olarak tanımlanmıştır. Hb < 10 g/dl anemi olarak tanımlanmıştır.

Tedaviye yanıt için IMWG kriterleri kullanılmıştır(28).

5.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışma ile ilgili analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı ile yapılmıştır. Grafikler için SPSS 17.0 programı kullanılmıştır. Farklı gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ve uygunsuz Fischer doğrulama testi yardımı ile yapılmıştır. Genel sağkalım (overall survival, OS) hastaların ilk tedavi aldıkları tarihten ölüm veya son takip tarihlerine kadar geçen süre olarak belirlenmiş ve ay cinsinden hesaplanmıştır. Progresyonsuz veya hastalısız sağkalım (Progression free survival, PFS) hastaların ilk tedavi aldıkları tarihten nüks veya ölüm tarihlerine kadar geçen süre olarak belirlenmiş ve yine ay cinsinden hesaplanmıştır. Tedavi sonucunu gösteren olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre (time to event) eğrileri ve yaşam tabloları Kaplan-Meier metodu ile çizilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma ise log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Çoklu değişkenli analizlerde, tedavi sonucu ile ilgili değişkenlerin analizinde Cox regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık, p değerinin 0,05'den küçük olması olarak tanımlanmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmamızda yeni tanı konmuş semptomatik 137 MM hastası değerlendirildi. Tüm çalışmanın medyan yaş değeri 62'dir (26-97 arası, Kolmogorov-Smirnov'a göre normal dağılım). Hastaların %57'si (78 hasta) erkek ve %43'ü (57 hasta) kadındı (p=0.24). Populasyondaki MM hastalarının %62,8'i IgG, %19'u IgA ve %21'i hafif zincir tipinde miyeloma sahipti (1 hasta IgM tipi ve 3 hasta IgD tipinde).

Tüm hastaların %13'ünde (18 hasta) hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyleri baskılanmamış idi. %18'inde (25 hasta) bir tane hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmış iken, %69'unda (94 hasta) en az iki tane hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmıştı. Hastaların %87'sinde en az bir Ig baskılanmış idi. MM tipi ile hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyleri baskılanması arasında anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo 5'te hastalıkla ilişkili olmayan immünglobulin düzeyleri korunmuş ve baskılanmış olan hastaların demografik ve hastalık özellikleri gösterilmektedir). En az bir hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzey baskılanması IgA tipi miyelomda biraz daha fazla görüldü ama istatistiki olarak bir anlam saptanamadı (p=0.11). (IgA miyelom için %96'ya karşı IgG miyelom için %83,7 ve hafif zincir miyelomu için %95,2) Hastaların %60'ında hafif zincir tipi kappa hafif zinciriydi.

Tüm hastaların %21'i (29 hasta) böbrek yetersizliği (kreatinin ≥ 2 mg/dl) ile başvurdu. En az iki hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmış hastalarda böbrek yetersizliği daha sık görüldü ama anlamlı bir fark saptanamadı (p=0.1; baskılanmamış grup için %16, bir tane baskılanmış grup için %10,7 ve en az iki baskılanmış grup için %24).

eGFR < 60 mL/dk hastaların %45'inde saptandı. Anemi (Hb < 10 g/dl), osteolitik kemik hastalığı ve hiperkalsemi (Ca $\geq 11,5$ mg/dl) baskılanmış Ig düzeyi olan hastalarda anlamlı olarak daha sık görüldü (p $< 0,05$; tablo-5).

Hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanması kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranı ≥ 40 olan hastalarda daha sık görüldü (p < 0.001).

Tüm hastaların %31'inde evre 1, %28'inde evre 2 ve %41'inde evre 3 hastalık mevcuttu. İleri evre hastalık baskılanmış Ig düzeyleri olan gruplarda daha sık görülmesine rağmen anlamlı bir fark saptanamadı (baskılanmamış, bir tane baskılanmış ve en az iki tane baskılanmış grupları için sırasıyla %10,5; %14 ve %75,4).

LDH >300 IU/L hastaların %12'sinde saptandı ama gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Plt < 130000/ μ L hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmış hastalarda daha sık görülmekle beraber anlamlı bir fark saptanamadı.

Tüm hastaların %92'sinde en az 1 pozitif CRAB patolojisi vardı. 1,2,3 veya 4 adet CRAB patolojisi en az iki hastalık ilişkili olmayan immünglobulin baskılanması olan grupta anlamlı bir şekilde daha sık görüldü ($p < 0,001$). Baskılanma olmayan hastalarda ise CRAB patolojisi daha az görülür iken 3 veya 4 CRAB patolojisi olan hasta yoktu ($p < 0,05$).

Tüm hastaların %35'inde (48 hasta) tam yanıt, %17,5'inde (24 hasta) ÇİKY, %35,8'inde (49 hasta) tedaviye kısmi yanıt görülür iken %11,7 (16 hastada) tedaviye yanıt alınamadı. Tüm hastaların %88'i tedaviye kısmi veya üzeri yanıtı idi. Baskılanma olmayan grupta kısmi yanıt ve üzeri daha yüksek bir oranda görülse de istatistiki olarak anlamlılık saptanamadı (%97,4'e karşı %88 ve %87,2).

Tüm hastaların %20'si klasik kemoterapi, %4'ü klasik kemoterapi ve otolog kök hücre nakli, %58'i yeni nesil ajan ve %18'i yeni nesil ajan ve otolog kök hücre nakli şeklinde birinci basamak tedavi aldılar.

Tablo 5: Çalışmadaki korunmuş ve bir ve daha çok Ig baskılanması olan hastaların özellikleri

	<i>Tüm hastalar (N:137)</i>	<i>Baskılanmamış</i>	<i>1 tane baskılanmış</i>	<i>2 tane baskılanmış</i>	<i>P-değeri</i>
Cinsiyet					0,239
erkek	78 (%57)	10 (%13)	18 (%23)	50 (%64)	
kadın	59 (%43)	8 (%14)	7 (%12)	44 (%74)	
Yaş (medyan)	62 (26-97)	>0,05			
Yaş > 65	50	5 (%10)	10 (%20)	35 (%70)	0,689
IgG Miyelom	86 (%62,8)	14 (%16)	16 (%18)	56 (%64)	>0,05
IgA Miyelom	26 (%19)	1 (%4)	7 (%27)	18 (%69)	>0,05
IgM Miyelom	1 (%0,7)	1	0	0	
IgD Miyelom	3 (%2,2)	1 (%33)	0	2 (%67)	>0,05
Hafif zincir Miyelom	21 (%15,3)	1 (%4)	2 (%10)	18 (%86)	>0,05
Kappa	82 (%60)	12 (%15)	16 (%20)	54 (%65)	>0,05
Lambda	55 (%40)	6 (%11)	9 (%16)	40 (%73)	>0,05
Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl	29 (%21)	3 (%10)	3 (%10)	23 (%80)	0,10
eGFR<60 ml/dk	62 (%45)	6 (%10)	10 (%16)	46 (%74)	>0,05
Tedavi tip					
Klasik KT	28 (%20)	6 (%21)	6 (%21)	16 (%58)	>0,05
Klasik KT+Nakil	5 (%4)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	>0,05
Yeni ajan	80 (%58)	8 (%10)	14 (%18)	58 (%72)	>0,05
Yeni ajan+ nakil	24 (%18)	2 (%8)	4 (%17)	18 (%75)	>0,05
Hb <10 g/dl (%)	73 (%53)	5 (%7)	11 (%15)	57 (%78)	0,01
Plt <130.000/ μ l	16 (%11)	%0	2 (%13)	14 (%87)	0,09
EVRE					
ISS1	42 (%31)	6 (%14)	10 (%24)	26 (%62)	>0,05
ISS2	38 (%28)	6 (%16)	7 (%18)	25 (%66)	>0,05
ISS3	57 (%41)	6 (%11)	8 (%14)	43 (%75)	>0,05
Osteolitik kemik hastalığı	92 (%67)	8 (%9)	18 (%20)	66 (%71)	<0,05
Plazmositom	34 (%25)	9 (%26)	9 (%26)	16 (%48)	0,02
Serum düzeltilmiş kalsiyum $\geq 11,5$ mg/dl	18 (%13)	0 (%0)	2 (%11)	16 (%89)	<0,05
LDH > 300 IU/L	16 (%12)	4 (%25)	1 (%6)	11 (%69)	>0,05
KİPH \geq %40	38 (%27,7)	1 (%3)	3 (%8)	34 (%89)	<0,001

	Tüm hastalar (N:137)	Baskılanmamış	1 tane baskılanmış	2 tane baskılanmış	P-değeri
CRAB	126/137 (%92)				
1 CRAB	63 (%46)	12 (%19)	17 (%27)	34 (%54)	0,001
2 CRAB	44 (%32)	3 (%7)	5 (%11)	36 (%82)	0,02
¾ CRAB	19 (%14)	0 (%0)	2 (%11)	17 (%89)	0,03
TEDAVİ					
Yanıtsız	16 (%11)	1 (%6)	3 (%19)	12 (%75)	>0,05
≥ Kısmi Yanıt	121 (%88)	17 (%12)	22 (%18)	82 (%68)	>0,05
Tam yanıt	48 (%35)	9 (%19)	11 (%23)	28 (%58)	0,05

Kısaltmalar; eGFR, hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı; LDH, laktat dehidrojenaz; ISS, Uluslar arası evreleme sistemi; CRAB, Kalsiyum \geq 11,5 mg/dl, Hb $<$ 10 g/dl, serum kreatinin \geq 2 mg/dl, osteolitik kemik hastalığı; Hb, hemoglobin; Plt, trombosit; KİPH, kemik iliği plazma hücre oranı

β 2 mikroglobulin tüm hastalar için medyan 4,52 mg/dl idi (min. 1,31; maks. 48, normal dağılım görülmedi). Ig düzeyinde baskılanma olmayan hastalarda beta 2 mikroglobulin 4,37 mg/dl (1,31-12,9 mg/dl arası), bir tane hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılı olan hastalarda medyan 3,6 mg/dl (1,55-18,9 mg/dl arası) ve en az iki hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılı olan hastalarda ise medyan 4,74 mg/dl (1,7-48 mg/dl arası) idi.

Tüm hastaların %67,9'unda (93 hasta) β 2 mikroglobulin \geq 3,5 mg/dl idi. Ig düzeyi korunmuş hastaların %61'inde β 2 mikroglobulin \geq 3,5 mg/dl iken bir tane baskılanmış grupta %56, en az iki tane baskılanmış grupta ise %72 oranında görüldü (tablo 6)

Tablo 6: β 2 mikroglobulin düzeyinin hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzey baskılanması ile ilişkisi

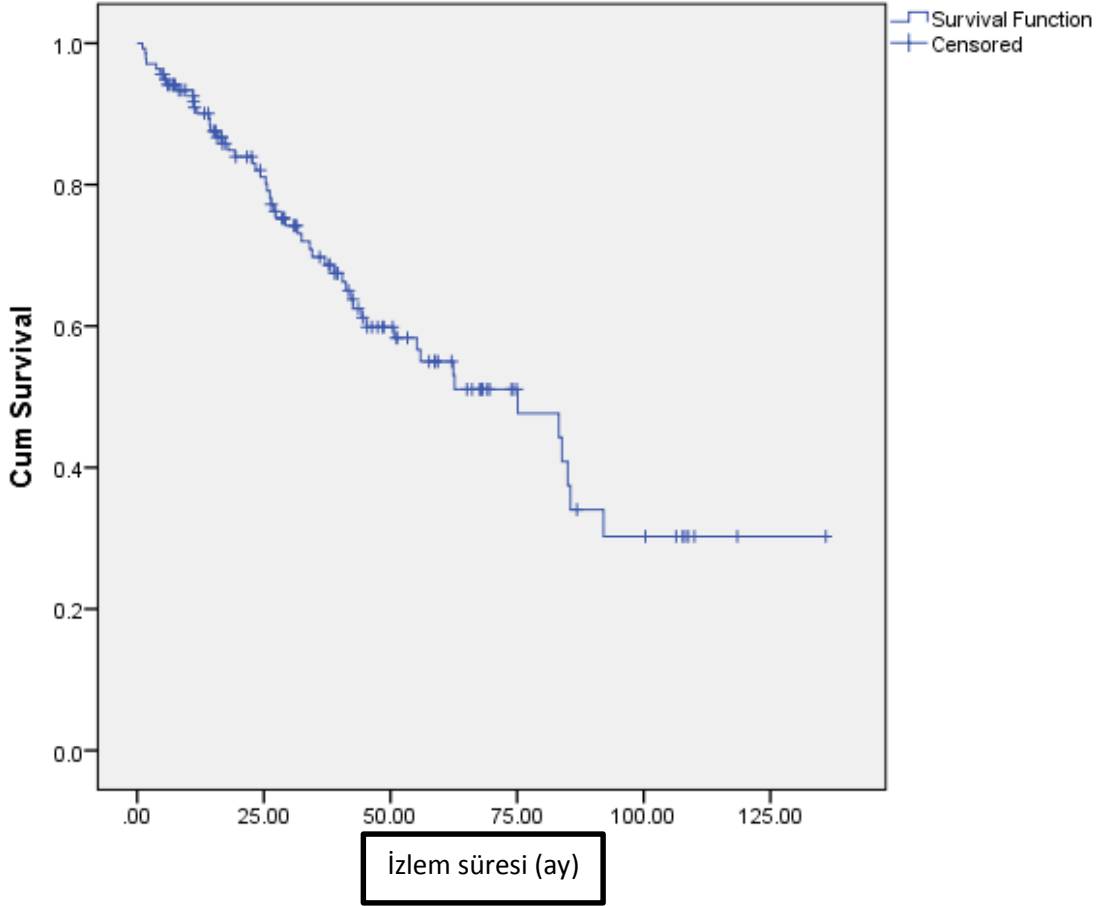
Hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi				
β 2 Mikroglobulin	Korunmuş (baskılanma yok)	Bir tane baskılanmış	En az iki baskılanmış	Toplam
β 2 Mikroglobulin \geq 3,5 mg/dl	11	14	68	93
β 2 Mikroglobulin $<$ 3,5 mg/dl	7	11	26	44
Toplam	18	25	94	137

25 hastada (%20,6) klinik nüks görüldü. Nüks görülen hastalar daha fazla hastalıkla ilişkili olmayan en az iki Ig baskılanması olan hastalardı (19 hasta). Ama Ig baskılanması ve nüks arasında istatistik olarak anlamlılık saptanamadı (tablo 7). Baskılanmış Ig düzeyi olan hastalarda nüks ve ölüm daha sık görülmekle beraber istatistik olarak anlam saptanamadı.

Tablo 7: Hastaların klinik durumu					
Hasta klinik durumu	Tüm hastalar (N:137)	Baskılanmamış	1 tane baskılanmış	2 tane baskılanmış	P-değeri
Yaşıyor	84	% 16,7	%21,4	%61,9	>0,05
Nüks	25	% 8	% 16	% 76	>0,05
Öldü	53	% 7,5	% 13,2	% 79,3	>0,05

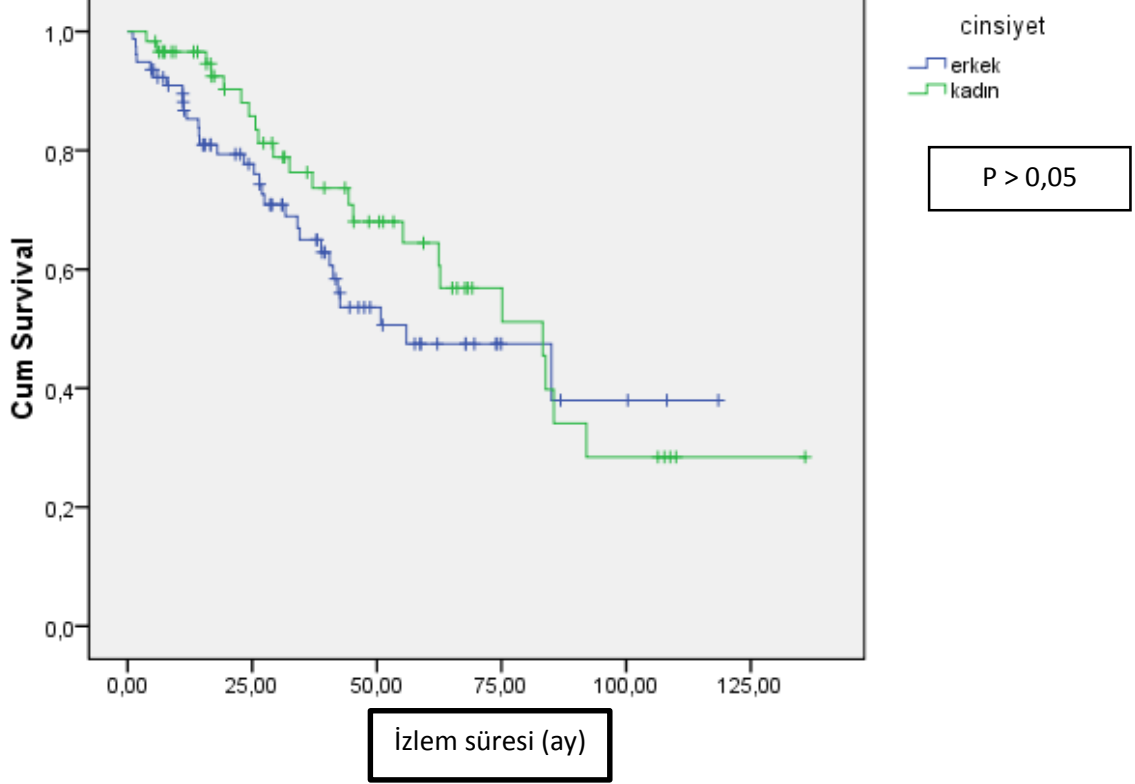
29 hasta böbrek yetersizliği (kreatinin ≥ 2 mg/dl) ile ilk tanı anında başvurdu. Bu hastaların 15'inde iyileşme görüldü (kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl'nin altına inmesi). Ortalama böbrek fonksiyon geri kazanım süresi 1 ay idi. 1 vaka (6,1 ay) hariç bütün hastalarda 4 aydan önce iyileşme görüldü. Kreatinin düzeyi ≥ 4 mg/dl olan 10 hastadan sadece 1'inde böbrek fonksiyon geri kazanımı görüldü. Halbuki kreatinin < 4 mg/dl olan 19 hastadan 14'ünde (%73,6) iyileşme görüldü ($p < 0,05$). Böbrek yetersizliği ile başvuran 29 hastanın 6'sında tanı anında hiperkalsemi vardı (%20,7).

Tüm hastaların 53'ünde ölüm gerçekleşti. Medyan sağkalım süresi 76 ay (44,2-106 ay arası) (şekil 1). Tanı ve tedavinin ilk 6 ayı sağ kalım açısından çok önemlidir. İlk 3 ayda ölüm oranı % 3, sağkalım oranı % 97 iken ilk 6 ayda ölüm oranı % 6, kümülatif sağkalım oranı % 94 olarak görüldü. Takibin 1. yılında 137 hastadan 13 hastada ölüm gerçekleşti. Ölüm oranı % 10 iken, kümülatif sağkalım oranı %90 idi. Takibin 2. yılında kümülatif sağkalım oranı % 82, 3. yılında % 70, 5. yılında % 55, 6 ve 10. yılında ise %30 idi.



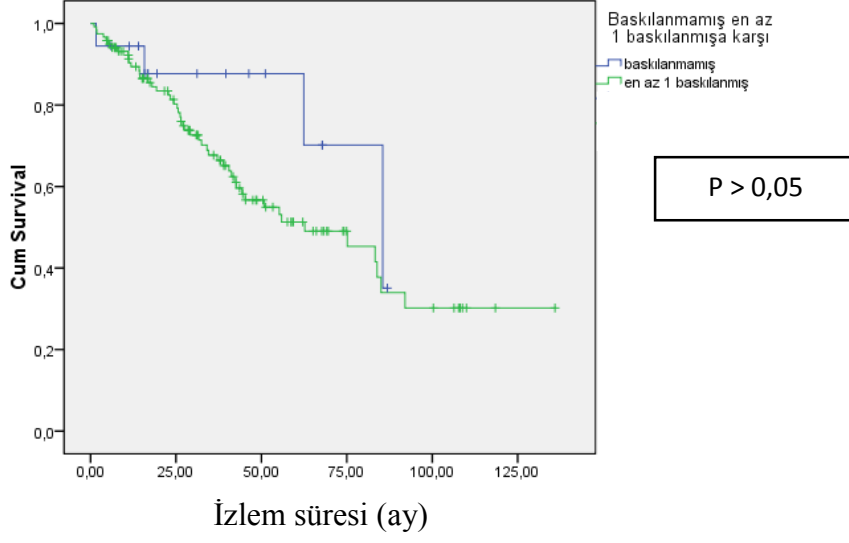
Şekil 1: Tüm hastaların genel sağkalımı

78 erkek hastanın 31'inde ölüm görülürken, 59 kadın hastanın 22'sinde ölüm görüldü. Medyan sağkalım süresi erkekler için 55,9, kadınlar için ise 83,2 ay olarak görüldü (Şekil 2).

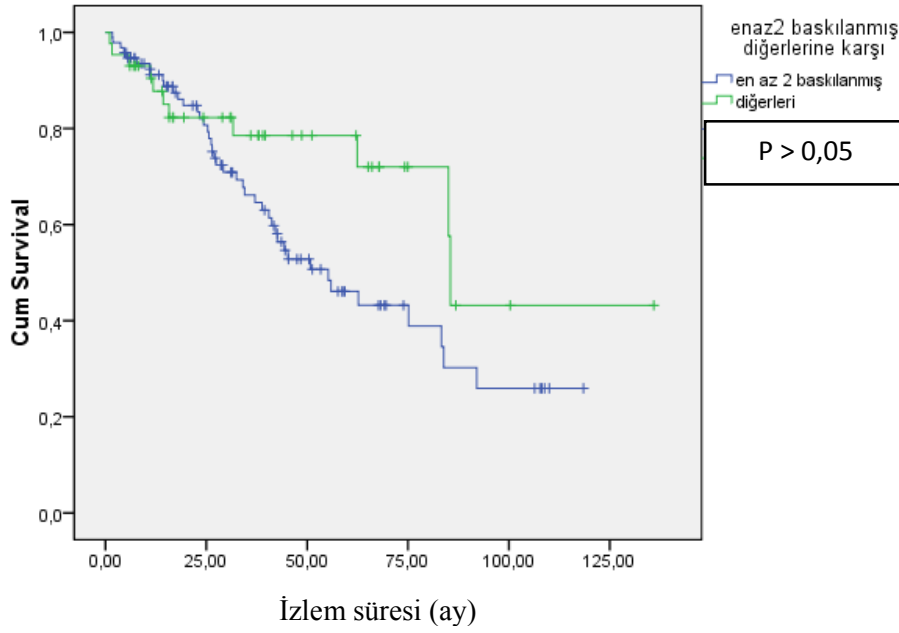


Şekil 2: Cinsiyetlere göre genel sağkalım

Ig düzeyleri korunmuş hastalar için medyan genel sağkalım 85,5 ay iken en az bir Ig düzeyi baskılanmış hastalar için 62,6 ay idi. Ama istatistiki olarak anlamlılık saptanamadı (Şekil 3). En az iki Ig düzeyi baskılı olan hastaların medyan sağkalım süresi diğer hastalara göre daha kısa idi (Şekil 4). Medyan sağ kalım süresi 55,2 ay (36,2-74,1 ay) iken diğer hastalarda medyan sağ kalım 85,5 ay (84,3-86,7 ay arası) idi.

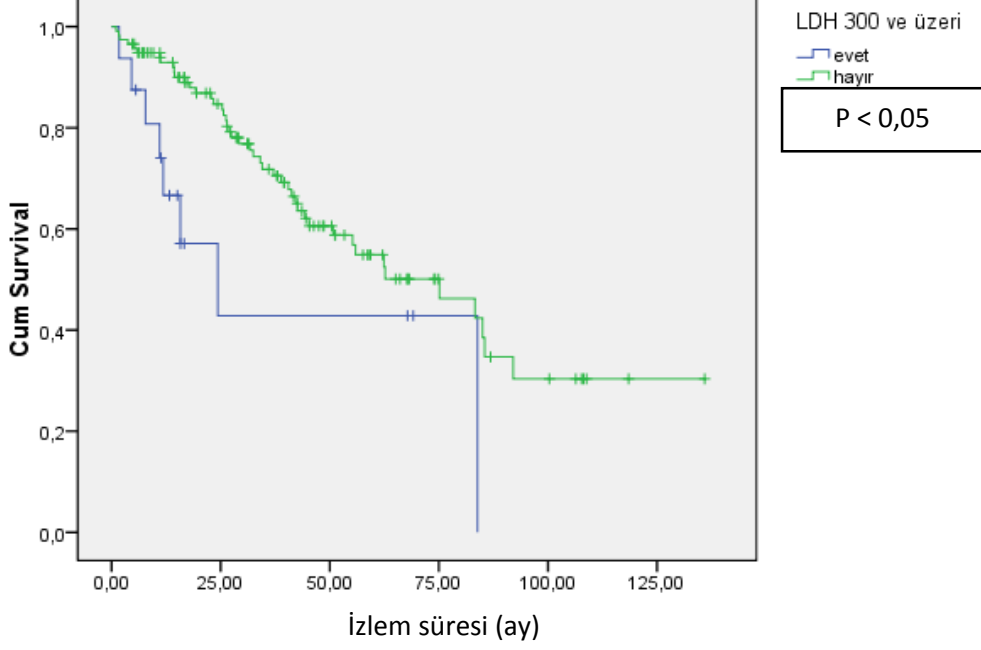


Şekil 3: İg düzeyleri korunmuş ve en az bir baskılanmış hastalar için genel sağkalım



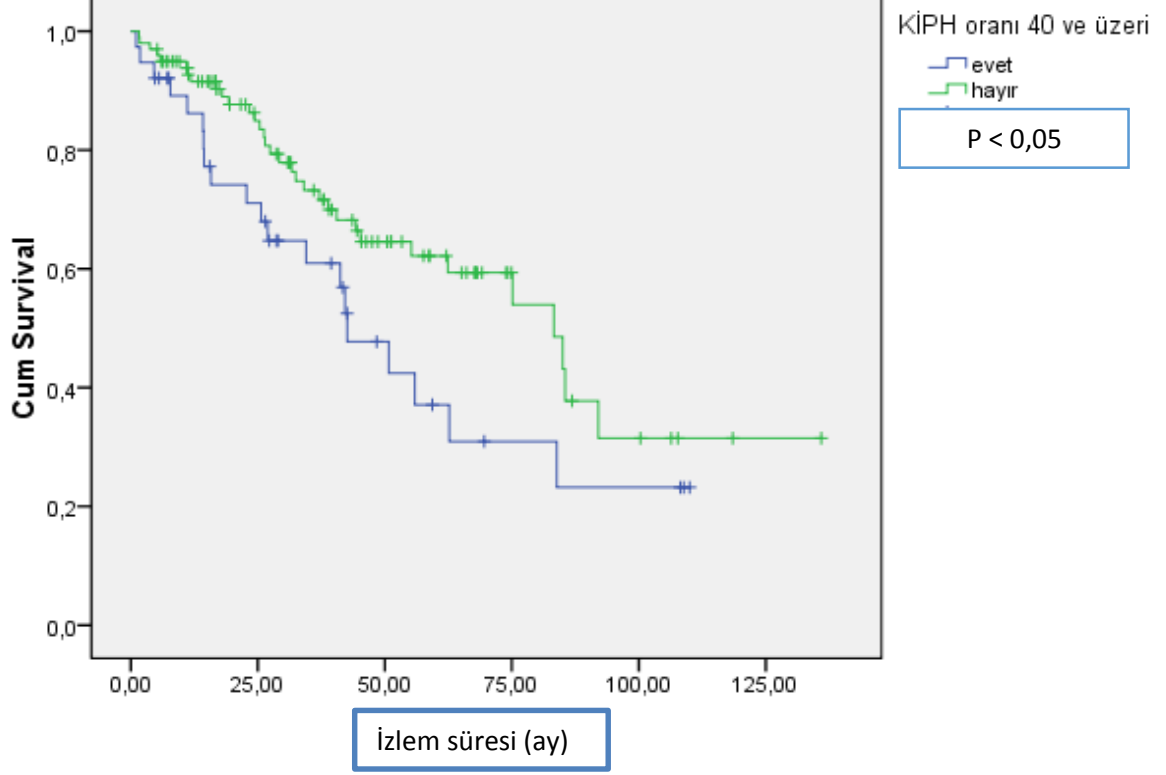
Şekil 4: En az 2 baskılanmış İg düzeyi olan hastaların diğer hastalara göre genel sağkalımı

LDH düzeyi > 300 IU/L olan 16 hastadan 8'inde ölüm gerçekleşti. Bu hastalarda medyan sağ kalım süresi 24,3 ay iken diğer hastaların ise 75,1 ay ($p < 0,05$) idi. (Şekil 5)



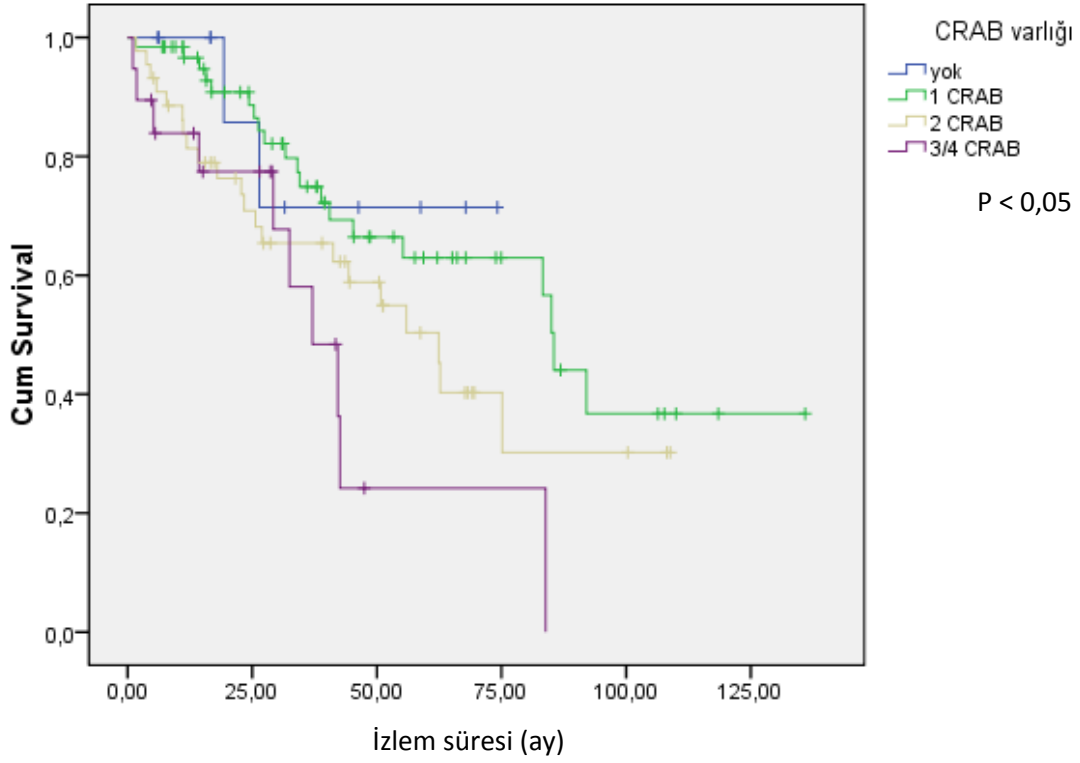
Şekil 5: LDH > 300 IU/L ve genel sağkalım ilişkisi

KİPH \geq %40 olan hastaların medyan sağ kalım süreleri diğer hastalara göre daha kısa idi (42,6'ya karşı 83,2 ay, $p < 0,05$). (Şekil 6)



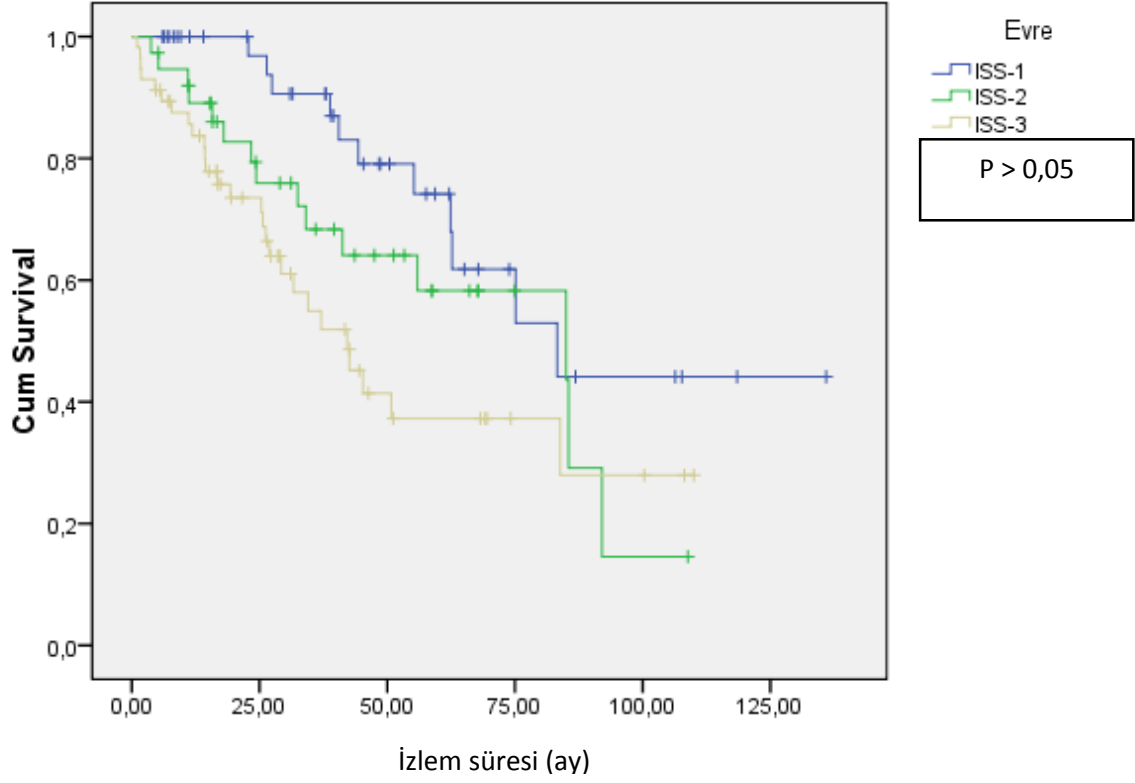
Şekil 6: KİPH > % 40 olan hastalar için genel sağkalım

CRAB patolojileri olan hastalarda olmayanlara göre sağ kalım daha kısa idi. Özellikle 3 ve 4 adet CRAB patolojisi olan hastalarda medyan sağ kalım süresi anlamlı olarak daha kısa idi (37 ay, $p < 0,05$) (Şekil 7)



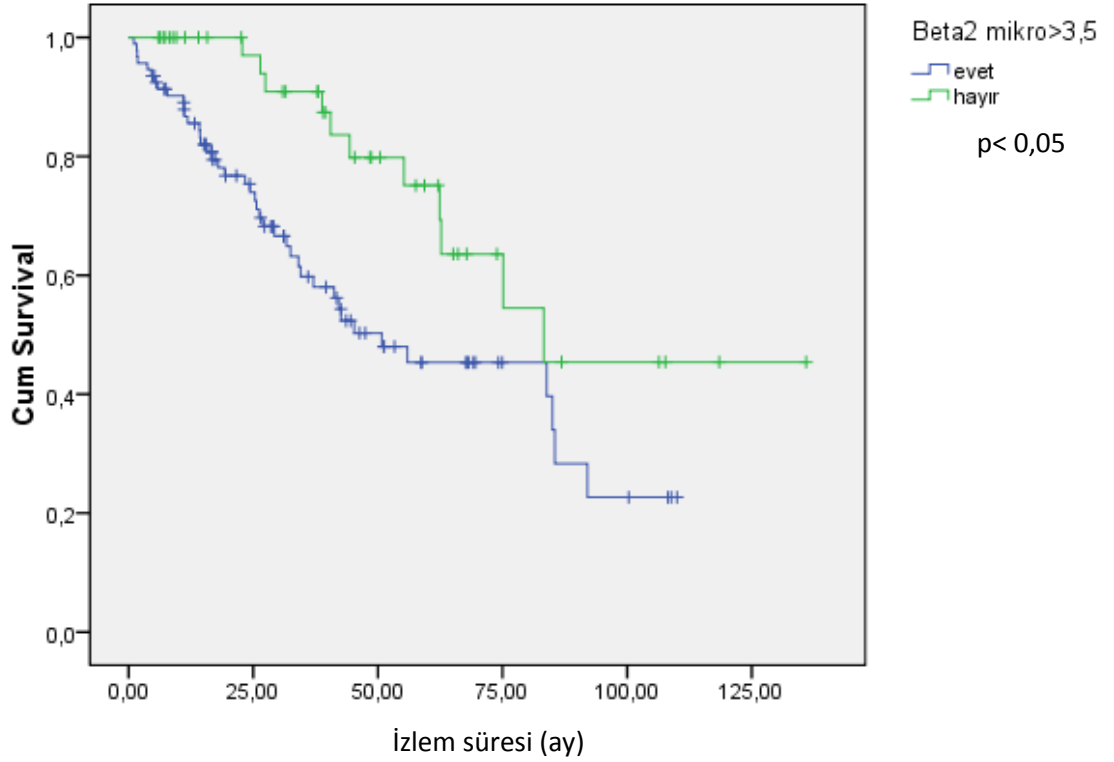
Şekil 7: CRAB varlığı ve sağ kalım ilişkisi

Evre 3 olan hastalarda genel sağkalım diğer evrelere göre anlamlı bir şekilde daha kısa idi (42 aya karşın 83,2 ve 84,9 ay) (Şekil 8). ISS evresi ile Ig düzeyi korunması ve baskılanması arasında özellikle evre 1 ve evre 3 arasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$).



Şekil 8: ISS evresi ve genel sağkalım ilişkisi

$\beta 2$ mikroglobulin $\geq 3,5$ mg/dl olan hastalarda genel sağkalım diğer hastalara göre daha kısa idi. Medyan sağ kalım süresi 50,7 aya karşı 75,1 ay olarak görüldü ($p < 0,05$) (Şekil 9).



Şekil 9: $\beta 2$ mikroglobulin ile genel sağkalım ilişkisi

$\beta 2$ MG $\geq 3,5$ mg/dl olan ve Ig düzeyi korunmuş olan hastalarda ölüm oranı %27,3 iken bir tane baskılanmış olanlarda %50, en az iki tane baskılanmış olanlarda %47,1 olarak görüldü ($p < 0,05$).

$\beta 2$ MG $\geq 3,5$ mg/dl olan ve Ig düzeyi korunmuş hastalarda medyan sağkalım süresi 85,5 ay (51,6-119,3 ay arası) iken en az bir hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmış hastalarda medyan sağ kalım süresi 42,6 ay (26,5-58,7 ay arası) olarak görüldü ama istatistik olarak anlamlılık saptanamadı. ($p > 0,05$).

Bütün hastaların medyan hastalıksız sağkalım süresi (PFS) 41,2 aydı (34-48,4 aylar arası). Hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi korunmuş hastalarda medyan PFS 63,1 ay (46,5 – 79,6 aylar arası) iken en az bir Ig baskılanması olan hastalarda ise 38,8 aydı (29,4 – 48,1 aylar arası) ($p=0,17$).

Yapılan Cox regresyon analizleri sonucunda ISS evre 3'ün evre 1'e göre 2,76 (%95 CI; 1,36-5,59) kat fazla dönemsel ölüm riski taşıdığı bulunmuştur. .

eGFR < 60 ml/dk'ya sahip hastalarda ölüm riskinin 2,28 (%95 CI; 1,32-3,95) kat daha yüksek olduğu görüldü.

Yaş > 65 olan hastaların dönemsel ölüm riski 2,11 kat (%95 CI; 1,23-3,63) daha yüksek saptandı.

LDH < 300 IU/L'ün olan hastalarda ölüm riski 2,5 kat azalmış bulundu.

Yine KİPH infiltrasyonunun % 40'ın altında olması ölüm riski açısından 2 kat azalma ile birlikteydi.

$\beta 2$ MG < 3,5 mg/dl olan hastalarda dönemsel ölüm riski 2,5 kat azalmış bulundu.

Tablo 8: 137 hastanın genel sağkalımı ile ilgili faktörlerin çoklu değişkenli analizi

	<i>HR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>P-değeri</i>
ISS – 1	1		
ISS – 3	2,76	1,36 – 5,59	0,005
LDH < 300 IU/L	0,41	0,19 – 0,89	0,02
eGFR < 60 ml/dk	2,28	1,32 – 3,95	0,003
$\beta 2$ mikroglobulin < 3,5	0,40	0,20 – 0,78	0,008

Cox regresyon analizi

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmada, nefelometrik ölçümler ile belirlenmiş hastalıkla ilişkili olmayan immünglobulin düzeylerindeki baskılanmanın yeni tanı semptomatik MM hastalarında prognoz ve hastalığın diğer özellikleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Toplam 137 yeni tanı MM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların % 57'si erkek ve %43'ü kadındı, E/K oranı: 1.3've medyan yaş değeri 62 idi. Çalışmalarda E/K oranı: 1.4 (11) ve medyan yaş 66 (8.12) olarak bildirilmektedir, medyan yaşın hastalarımızda biraz düşük bulunması ülkemizde genç nüfus hakimiyetiyle açıklanabilir. Çalışma hastalarının %62,8'i IgG, %19'u IgA ve %21'i hafif zincir tipinde miyeloma sahipti. Daha önceki yayınlarda hastaların % 52 si IgG, % 21i IgA, % 16 sı ise hafif zincir hastalığı olarak bildirilmiştir(14). Bizim serimizde IgG ve hafif zincir hastalığı biraz daha fazla oranda bulunmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kappa hafif zincirin MM da 2/1 oranında fazla görüldüğü bilinmektedir(14). Bizim serimizde de bu oran kappa %60, lambda % 40 olacak şekilde aynı bulunmuştur.

MM da tanı sırasında böbrek yetmezliği (kreatinin > 2 mg/dl) % 20 oranında saptanmaktadır (1,13). Bizim hastalarımızda da bu oran % 21 olarak benzer bulunmuştur.

Hastalarımızda anemi (Hb < 10 g/dl) % 53 oranında saptandı, aneminin multipl miyelomda hastaların % 78 inde görülen bir bulgu olduğu bilinmektedir(1), bizim serimizde daha az oranda bulunması daha erken tanı konmuş olması ile ilişkili olabilir. Hastalarımızda kemik hastalığı % 67 oranında, LDH yüksekliği % 12 oranında saptandı. Hiperkalsemi tanı sırasında hastaların % 30 unda mevcut olup bu bulgu % 28 olan literatür bilgisi (1) ile uyumlu idi.

Çalışmaya alınan hastaların %13'ünde (18 hasta) hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyleri baskılanmamış idi. Hastaların %18'inde (25 hasta) bir tane hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmış iken, %69'unda (94 hasta) en az iki tane hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyi baskılanmıştı. Hastaların %87'sinde en az bir Ig baskılanmış idi. MM tipi ile hastalıkla ilişkili olmayan Ig düzeyleri baskılanması arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Bizim çalışmamızda IgA tipi miyelomda en az bir Ig düzeyi baskılanması IgG tipi miyeloma göre daha fazla olduğu görüldü. Ama istatistiksel anlamlılık saptanamadı. Bu bulgumuz Kyle ve ark.(1) yapmış olduğu 1027 hastadan oluşan Mayo Klinik çalışma sonuçları ve Kastritis ve ark.(15) yapmış olduğu 1755 hastadan oluşan çalışma sonuçları ile benzer idi.

Ig düzeyi korunmuş olan hastaların diğer hastalara göre MM klinik özellikleri, tedavi yanıt oranları ve sağkalımları açısından diğer gruplara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu gördük. Ama istatistiki olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptayamadık.

Böbrek yetersizliği, trombositopeni ve eGFR < 60 ml/dk gibi hastalığın patolojik özellikleri Ig düzeyi baskılanmış hastalarda daha fazla görülmekle beraber istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanamadı. Anemi, evre 3 hastalık, osteolitik kemik hastalığı, hiperkalsemi, LDH >300 IU/L, kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranının % 40'tan büyük olması, CRAB patolojileri gibi olumsuz MM özellikleri de baskılanmış Ig düzeyi olan hastalarda daha sık görüldü ve istatistiki olarak da anlamlı bulundu (p<0,05). Tedaviye olumlu yanıt oranları (\geq kısmi yanıt ve tam yanıt) Ig düzeyi korunmuş hastalarda daha fazla görüldü ve istatistiki olarak anlamlılık saptandı (p<0,05).

Ig düzeyi korunmasının prognostik önemini inceleyen çok az yapılmış çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar küçük hasta serilerini kapsayan, tedavide kullanılan yeni nesil ajanlardan önceki dönemi içeren çalışmalardır. Bizim çalışmamız 137 hastadan oluşan, tek merkezli ve ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Kastiris ve ark.(15) korunmuş Ig düzeylerinin hastaların genel sağ kalımı ve hastaliksız sağkalımı üzerine olumlu prognostik etkileri olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da Ig düzeyi korunmuş hastaların sağkalım düzeylerinin diğer hastalara göre daha iyi olduğu saptandı ama istatistiksel anlamlı bir fark görülemedi. Bu konudaki en kapsamlı çalışma (15) 1990-2012 yılları arasında tedavi edilen hastalardan oluşmakta olup bu çalışma yeni nesil kemoterapötiklerin kullanılmaya henüz başlanmadığı yılları da içermektedir. Bizim çalışmamızdaki hastalar ise 2003-2015 yılları arasında tedavi edilen hastalar olup hastalarımızın çok büyük bir kısmı (%75,9) yeni nesil ajanlar ile tedavi edilmişti. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamasının sebebi hastaların büyük bir kısmının yeni nesil ajanlar ile tedavi edilmesi ve bu durumun Ig düzey baskılanmasının olumsuz etkisini ortadan kaldırabilmiş olması ile açıklanabilir. Bu sonuç MM tedavisinde yeni nesil kemoterapötik ilaçların 1. basamak tedavide kullanılması gerekliliğini vurgulayabilir. Böylece Ig düzeyi baskılanmasının yol açtığı olumsuz prognostik tablonun ortadan kaldırabileceği düşünülebilir.

Kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranlarının daha düşük olduğu hastalarda Ig düzeyinin daha fazla oranda korunmuş olduğu saptandı. Belki de miyelomda normal plazma hücre kompartmanının korunması ile Ig düzey korunması arasında olumlu bir ilişki olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda fazla miktarda anormal plazma hücre popülasyonunun kemik iliği

infiltrasyonunun asemptomatik miyelom veya MGUS olgularının semptomatik miyeloma ilerleyişini arttırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca yine bazı çalışmalarda Ig düzeyi baskılanmasının MGUS veya SMM olgularının semptomatik MM'ye ilerleyişi açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Hastalarımızın 11'inde CRAB bulgusu mevcut değildi, ancak bu hastalarda hastalık hızla progrese oldu ve tedavi başlandı. Bu hastaların 3'ünde Ig baskılanması yokken, 8'inde Ig baskılanması saptanmıştır. Ayrıca CRAB patolojileri Ig düzeyi baskılanmış miyelomlu hastalarda daha fazla bulunmuştur. Smoldering miyelomlu hastaların heterojen bir grup oluşturduğu bilinmektedir. Hastaların bir kısmı yavaş seyirli iken, bazı hastalar erken miyelom ya da CRAB negatif miyelom olarak ifadelendirilen agresif bir seyir göstermektedir. Klinik ve biyolojik olarak farklı bu iki grubu ayırt edecek moleküler bir faktör bulunmamaktadır. Progresyon riskinin tümör yükü ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Smoldering miyelomlu hastaların % 28,8'nin yüksek riskli hasta olduğu bilgisi bu hastalara CRAB gelişmeden tedavi başlatılabilirliği konusunu gündeme getirmektedir(29). Miyelom tanısı ile izlenen CRAB negatif hastalarda Ig baskılanması varlığı tedavi başlatılması gerekliliği açısından yönlendirici olabilir.

Anemi, evre 3 hastalık, osteolitik kemik hastalığı, hiperkalsemi, LDH >300 IU/L, kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranının % 40'tan büyük olması ve CRAB patolojilerine Ig düzeyleri baskılanmış olan hastalarda anlamlı olarak sık rastlanması bu hastaların tedavisinde gecikilmemesi gerektiğini düşündürülebilir.

Sonuç olarak, 137 semptomatik MM hastasından oluşan bu çalışmada hastaların %13,1'inde Ig düzeylerinin korunmuş olduğu görüldü. Ig düzeyi korunmuş hastaların daha iyi tedaviye yanıt oranlarına ve daha iyi patolojik bulgulara sahip olduğu görüldü ama Ig düzey korunmasının hastalar açısından bağımsız olumlu bir prognostik faktör olduğu gösterilemedi. Aynı şekilde Ig baskılanması olan hastaların yaşam süresi daha kısa bulundu, ancak bu da bağımsız bir olumsuz risk faktör olarak belirlenemedi.

8. KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21.
2. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625–1634.
3. Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 690–697.
4. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013; 27: 947–953.
5. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton 3rd LJ et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013; 27: 208–212.
6. Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig κ /Ig λ ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013; 27: 202–207.
7. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007; 100:635
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
9. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004; 127:299.
10. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.
11. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by subtype: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.

12. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(11):824-42.
13. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
14. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994; 12:2398.
15. Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:2075.
16. Greipp PR, Kaltzmann JA, O'Fallon WM, et al. Value of beta 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patient with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-223
17. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma *Blood* 1993; 81: 3382-3387
18. Bataille R, Boccadoro M, Klein B. et al. C-reactive protein and beta 2- microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-737
19. Rajkumar SV, Fonceca R, Lacy MQ, et al. Beta 2-microglobulin and bone marrow plasma cell involvement predict complete responders among patients undergoing blood cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1261-1266
20. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine(Balt)* 1980; 59: 380-392
21. Simonsson B, Brenning G, Kallander C, et al. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 336-339
22. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med* 1989; 110: 521-525
23. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1991; 115: 931-935
24. García-Sanz R, Orfao A, González M, Taberero MD, Bladé J, Moro MJ, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood*. 1999;93:1032–1037

25. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:e538.
26. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2007, 356: 2582-2590.
27. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010, 24: 1121 -1127.
28. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467–1473.
29. Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood* 2014; 124 :3380-3388

ÖZGEÇMİŞ

Unvanı, Adı Soyadı: Dr. Murat Sarı

Doğum Tarihi/ Doğum yeri: 29.04.1985 / Üsküdar / İSTANBUL

E-mail: drmuratsari@gmail.com

Bölümü: İç Hastalıkları

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dil:

- İngilizce

Eğitim:

- Sosyal Meskenler İlkokul 1991-1996 Üsküdar/İSTANBUL
- Merdivenköy Ortaokulu 1996-1999 Kadıköy/İSTANBUL
- Kadir Has Anadolu Lisesi 1999-2003 Maltepe/İSTANBUL
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2003-2010 İSTANBUL

Uzmanlık Eğitimi:

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. 2011-2015

Çalıştığı Kurumlar:

- Sağlık Bakanlığı Van Bahçesaray İlçe Hastanesi Bahçesaray/VAN 2010-2011
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Tıpta Uzmanlık Öğrencisi İstanbul (**Aralık 2010 TUS sınavı ile**) **2011 Nisan/2015 Eylül**

Tıbbi İlgi ve Uzmanlık Alanları:

Tez başlığı ve danışmanı: Hastalıkla İlişkili Olmayan İmmünglobulin Düzeylerindeki Baskılanmanın Multipl Miyelomda Prognoz Üzerine Etkisi

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 2015

Danışman: Prof. Dr. Meliha Nalçacı