

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

PARAPROTEİNEMİLİ OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet KÜÇÜKARDA

EDİRNE-2015



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini, zamanını, güler yüzünü esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN'e, tez hocam Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'e, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren tüm hocalarıma, tez sürecinde yardımları esirgemeyen değerli hematoloji laboratuvarı çalışanlarına, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yetişmemde büyük özveri sahibi olan aileme, her koşulda yanımda olan eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PLAZMA HÜCRELERİ VE İMMÜNOGLOBULİNLER.....	3
MONOKLONAL İMMÜNOGLOBULİNLERİN TARANMASINDA KULLANILAN TEKNİKLER.....	10
MONOKLONAL GAMMOPATİ İLE SEYREDEN HASTALIKLAR	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR.....	66
ÖZET	68
SUMMARY	70
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AİDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
AL	: Amiloid Hafif Zincir
AZ	: Ağır Zincir
BJP	: Bence Jones Proteinürisi
CH	: Ağır Zincir Sabit Bölge
CL	: Hafif Zincir Sabit Bölge
CRP	: C-Reaktif Protein
Fab	: Antijen Bağlayan Parça
Fc	: Kristalize Olabilen Parça
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC	: Serbest Hafif Zincir
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHV-8	: İnsan Herpes Virüsü-8
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HZ	: Hafif Zincir
IMWG	: Uluslararası Myeloma Çalışma Grubu
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
İFE	: İmmünfiksasyon Elektroforezi
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MG	: Monoklonal Gammopati
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
MM	: Multipl Myelom
M-Protein	: Monoklonal Protein
SMM	: Smoldering Multipl Myelom
SPE	: Serum Protein Elektroforezi
SWOG	: Soutwest Onkoloji Grubu
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
TÜSAM	: Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VH	: Ağır Zincir Değişken Bölge
VL	: Hafif Zincir Değişken Bölge
WM	: Waldenström Makroglobulinemisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Paraproteinemiler veya disproteinemiler olarak da bilinen monoklonal gammopatiler (MG), farklılaşmış B lenfositlerin (plazma hücrelerinin) bir veya daha fazla klonunun çoğalması ile tanımlanan ve klinik seyirleri birbirine benzemeyen bir grup hastalıktır. Bu hastalık grubunda monoklonal (M) protein olarak tanımlanan ve immünolojik olarak homojen yapıdaki immünoglobülin üretimi ortak bulgudur. Dolaşımdaki M-proteini intakt immünoglobülin yapısında olabildiği gibi sadece immünoglobulin hafif zinciri veya nadiren de olsa sadece ağır zinciri olabilir (1).

Plazma hücre hastalıkları; multipl myelom (MM) başta olmak üzere, plazmositom, plazma hücreli lösemi ve Waldenström makroglobunemisi (WM) gibi hızlı seyirli, hafif zincir amiloidozu, hafif zincir depo hastalıkları, POEMS (Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişiklikleri) sendromu ve smoldering myelom (asemptomatik multipl myelom, SMM) gibi düşük tümör yüklü ve önemi ortaya konamamış monoklonal gammopati (MGUS) gibi öncü habis tabloları içerir (2).

Multipl myelom plazma hücre hastalıkları arasında en sık görüleni olup, bütün hematolojik kanserlerin %10-15'ini, tüm kanserlerin %1'ini oluşturur (3). İnsidansı ırk ve coğrafik olarak değişmekle beraber 4-5/100.000 oranıyla tüm dünyada benzerlik göstermektedir (4,5). MGUS; MM etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. MGUS görülme sıklığı yapılan çalışmalara dahil edilen olguların yaşı ile ilişkili olup, genellikle %3 civarında saptanmıştır (6). İki yüz kırk bir MGUS'lu hasta ile yapılan bir çalışmada 25 yıl izlem sonrası MM gelişme oranı %39 olarak saptanmıştır (7). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise

beklenenin aksine MGUS'u olan hastaların genellikle MM dışı B lenfoproliferatif hastalıklara dönüştüğü görülmüştür (8).

Bu hastalıkların her biri için dolaşımdaki monoklonal immünoglobülinlerin ölçümü tanı, tedavi ve izlem açısından önemlidir. MG'lerin tanımlanmasında serum ve idrar protein elektroforezi (SPE, İPE), serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi (İFE), serumda immünoglobülin ağır zincirlerin nefelometrik ölçümü, serbest immünoglobülin hafif zincir (κ ve λ) bileşenleri için immünokimyasal ölçüm (nefelometrik ve türbidimetrik), κ ve λ serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümleri ve serbest κ/λ oranları kullanılmaktadır (9). SPE; MG'lerin tarama ve tanısında ilk basamak tetkiklerden olup non-sekretuar multipl myelom ve AL amiloidoz dışındaki hastalık gruplarında oldukça yararlı bir yöntemdir (10).

Bu çalışmaya; Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne (TÜSAM) 1 Ocak 2010-31 Aralık 2013 tarihleri arasında, herhangi bir nedenle başvurmuş ve laboratuvar tetkikleri arasında SPE istenmiş hastalar dahil edilmiştir. TÜSAM Hematoloji Laboratuvarı SPE arşiv kayıtları kullanılarak monoklonal gammopatili olgular ayrılmıştır. Bu olguların hastane veri tabanındaki kayıtları taranarak; demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ayrıntılı olarak kayıt edilmiştir. Hastane veri tabanından yola çıkarak hastanemize başvuran olguların MGUS, MM, WM si gibi plazma hücre hastalıklarının sıklığının belirlenmesi ve klinikopatolojik verilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PLAZMA HÜCRELERİ VE İMMÜNGLOBULİNLER

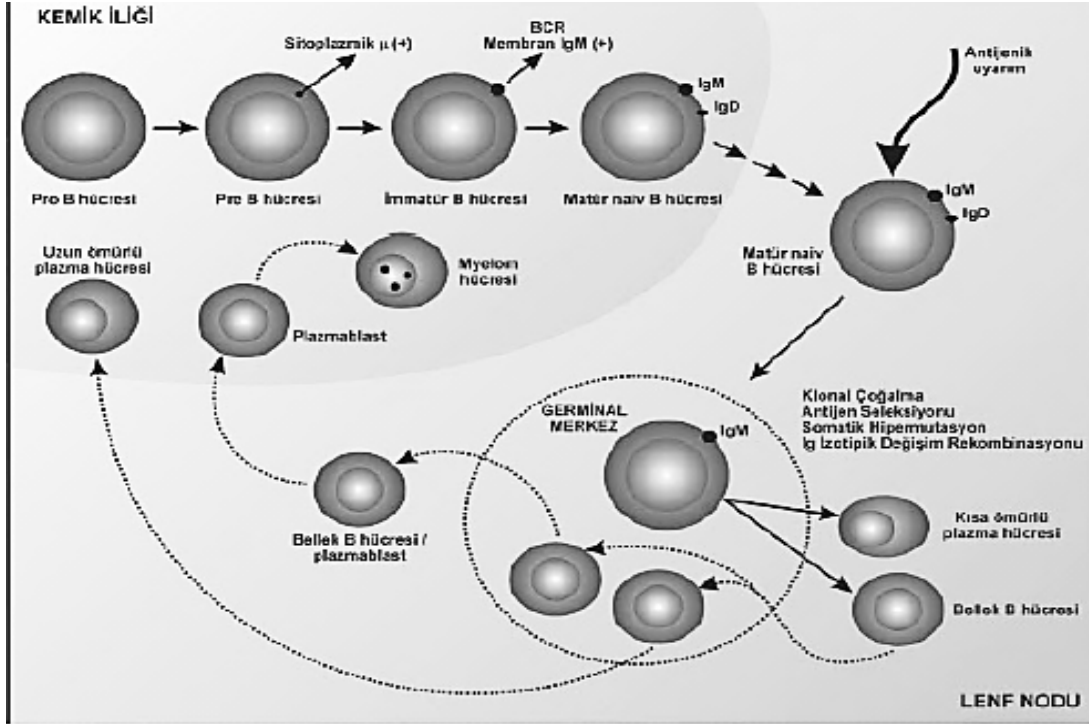
Plazma Hücresi Gelişim Süreci

Plazma hücreleri; edinsel bağışıklık sisteminin ana elemanlarından olup, antikor yapımından sorumludurlar. Kemik iliğinde üretimi başlayıp, çevresel kana geçerek sekonder lenfoid organlarda antijen uyarısı ile farklılaşma gösteren olgun naif B lenfositlerden meydana gelirler (1).

Hematopoetik kök hücreden ortak lenfoid progenitör hücreler oluşur. Bu hücreler öncül kök hücreyi (pro-B hücre) meydana getirir. Pro-B hücre ile başlayan sentez süreci, ağır zincir gen düzenlenmesi sonucu sitoplazmik μ 'nün (IgM ağır zinciri) görüldüğü Pre-B hücresi oluşumu ile devam eder. Hafif zincir gen düzenlenmesi ile κ ve/veya λ oluşumu sonrası yüzey IgM'in ilk izlendiği olgunlaşmamış (immatür) B hücre gelişir. Bu hücreler arasında öze tepkili (oto reaktif) olanlar negatif ayrışma uğrarlar ve olgun naif B hücreleri oluşur. Buraya kadar olan süreç kemik iliğinde gerçekleşir ve kemik iliğinin doğal yapısı nedeniyle antijenden bağımsızdır (11).

Olgun naif B hücresi IgM ve IgD yapısında yüzey immünoglobulinleri taşır. Kemik iliğinden ayrılarak çevresel kana geçer ve sekonder lenfoid organlara göç ederler. Germinal

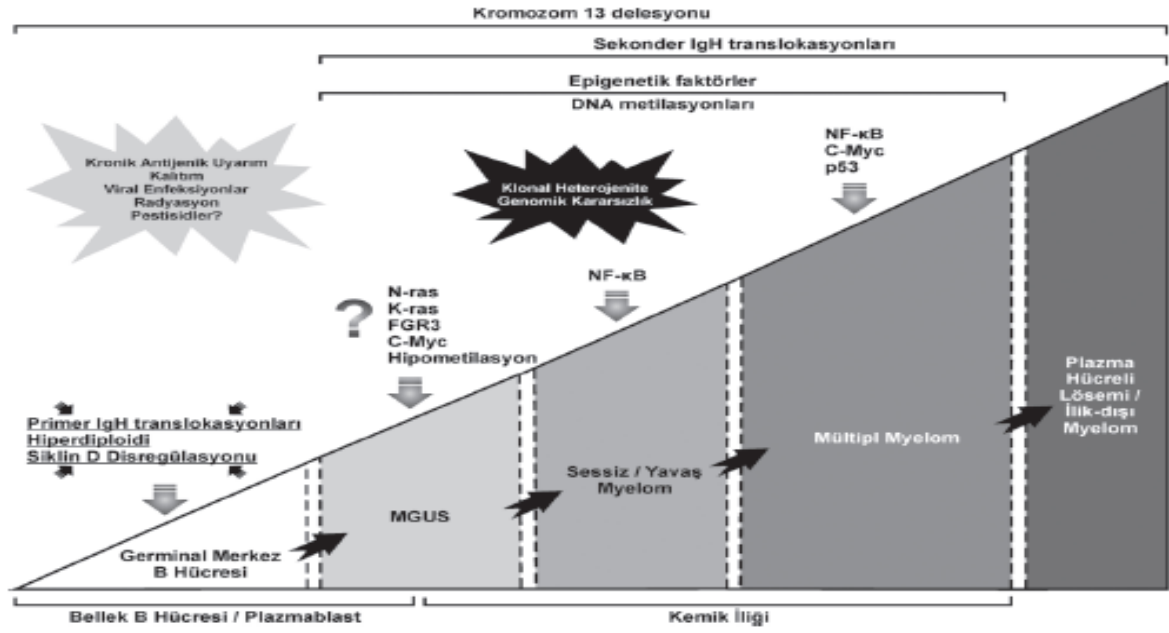
merkezlerde T hücre bağımlı ya da bağımsız antijen uyarımı ile Ig izotipik değişimleri gerçekleşerek yüksek afiniteli IgG, IgA, IgE antikorları yapan plazma hücrelerine ve bellek B hücrelerine dönüşür (12). Tüm bu olgunlaşma süreci Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. B hücrelerinin plazma hücresi oluşturma kadar olan gelişim süreci (13)

Plazma Hücreli Hastalık Gelişim Süreci

Plazma hücre hastalıklarında görülen patolojik plazma hücreleri (myelom hücresi, plazmoblast); germinal merkezde Ig izotipik değişimini gerçekleştirmiş geç evre bellek B hücrelerinden (pre-myelom hücresi) gelişir. Bu dönüşüm süreci kronik antijen uyarımı, viral enfeksiyonlar, radyasyon, pestisidler ve ailesel eğilimin tetiklediği; hiperdiploidi, primer IgH translokasyonları, siklin D disregülasyonu gibi genetik değişikliklerin eşlik ettiği onkojenik etki ile başlar. Daha sonra bu hücre kemik iliğine yerleşir. Kemik iliği mikro çevresi diğer habis tümörlerde olduğu gibi tümörün olgunlaşmasında önemli rol oynayan stroma ile ilişkiyi sağlar. Başta IL-6 olmak üzere, TNF- α , IGF-1, VEGF, IL-1 β gibi sitokinlerin etkisiyle tümörel gelişim devam eder (14). Plazma hücreli hastalık oluşumundaki basamaklar ve hastalık süreci Şekil 2’de özetlenmiştir.

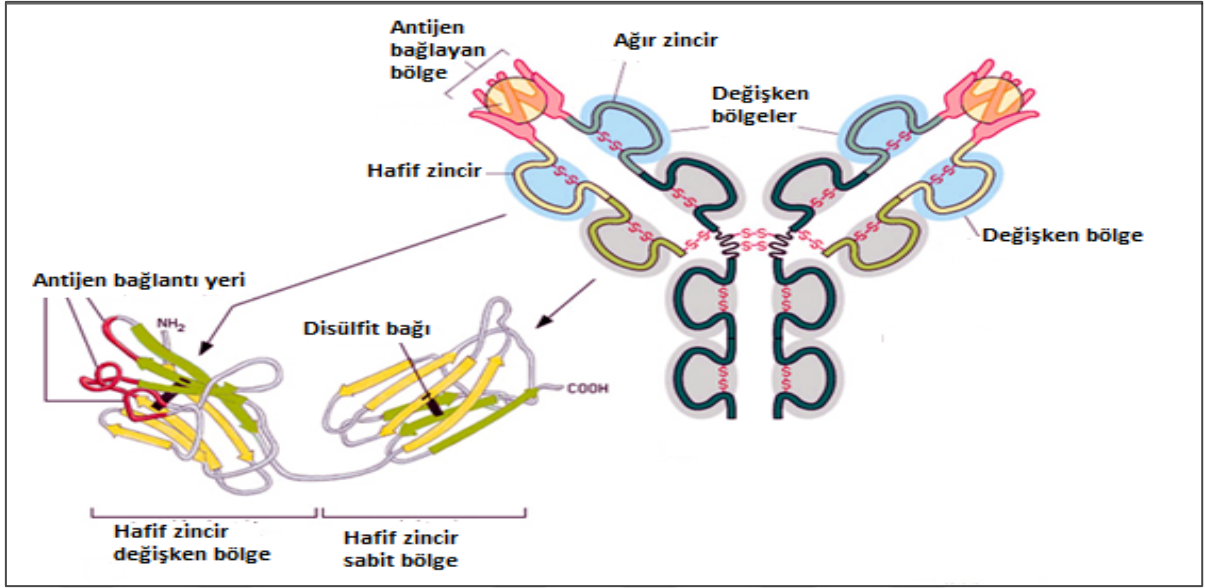


Şekil 2. Germinal merkez B hücresinden plazma hücreli hastalık oluşum aşamaları (13)

İmmünoglobulinler:

1959 yılında ilk kez Heremans antikor özelliği gösteren ve yüksek moleküler ağırlığı olan proteinler için 'immünoglobulin' terimini kullanmıştır (15). Bir immünoglobulin molekülü 55 kilodalton ve 440 aminoasitten oluşan iki özdeş ağır zincir ($\alpha, \gamma, \mu, \delta$ veya ϵ) ve 23 kilodalton ve 220 aminoasitten oluşan iki özdeş hafif zincirden (κ veya λ) meydana gelen, Y harfi şeklinde bir glikoproteindir. Bu polipeptid zincirler disülfid bağları ile sabitlenen kovalan ve non-kovalan bağlarla bir arada tutulur. Bir hafif zincir (HZ) bir değişken bölgeye (VL) ve bir sabit bölgeye (CL) sahip iken; bir ağır zincir (AZ) bir değişken (VH) ve üç veya dört sabit bölgeden (CH) oluşur. Y'nin kolları iki özdeş antijen-bağlayan bölgelere (Fragment antijen binding, Fab) ve Y'nin kuyruğu da kompleman bileşenleri ve/veya çeşitli hücre yüzey reseptörleri için bağlanma bölgelerine (Fragment crystallizable, Fc) sahiptir. COOH-terminal uç (Fc) sabit bölgeyi oluştururken, NH₂-terminal uç (Fab) değişken bölgeyi oluşturur (16). Şekil 3'te immünoglobülin G'nin şematik yapısı gösterilmiştir.

İmmünoglobulinlerin beş farklı AZ izotipi ($\gamma, \alpha, \mu, \delta, \epsilon$) ve iki farklı HZ izotipi (κ ve λ) vardır. Bazı izotipler alt gruplara sahiptir. Örneğin, γ ağır zinciri $\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$, ve $\gamma 4$ alt gruplarına sahiptir. AZ izotipine göre isimlendirilirler (IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE gibi). İmmünoglobulin moleküllerinin yaklaşık olarak %60 κ zincir, %40 λ zinciridir. κ ve λ zincirlerinin fonksiyonel özelliklerinde farklılık yoktur (17).



Şekil 3. İmmunoglobulin G'nin şematik gösterimi (18)

Ağır zincirin değişken bölgeleri üç, hafif zincirlerinki ise iki ayrı gen tarafından kodlanır (AZ için kromozom 14, HZ için kromozom 2). Sentez ribozomlarda gerçekleşir. AZ ve HZ'nin bir araya gelmesi ise endoplazmik retikulumda olur (18).

B lenfositleri yüzey reseptörleri IgM ve IgD yapısındadır. Antijene ilk yanıtta IgM ve IgD salgılar. Lenfositler daha sonra ağır zincir tipini değiştirirken, değişken bölgeler aynı kalır. Bu hücreler plazma hücrelerine dönüşünce, aynı antijenin ikinci dozu daha büyük, temel olarak IgG olmak üzere IgA, IgE yanıtına neden olur (17,18).

IgM molekülü, reseptör molekülü olarak tekli (monomer) olduğu halde; serumda genellikle beşli (pentamer) haldedir. Her monomer IgG molekülüne benzer ve birbirlerine J zinciri ile bağlanır. Beşli yapısından dolayı yüksek molekül ağırlığına sahiptir. Dokulara penetre olamaz ve plasentadan geçemez. Mükemmel düzeyde kompleman aktivasyonu yapar. Plasentadan geçen temel immünoglobulin olan IgG molekülüdür. Küçük olduğundan dokulara da kolayca geçer. Mukozaların temel immünoglobulini IgA2, J zinciri ile bağlı 2 monomer içerir ve mukozanın yabancı etkenlerden korunmasını sağlar. Serumda tekli formu (IgA1) da olup proteazların etkisine duyarlıdır ve fonksiyonu net değildir. IgE, mast hücrelerinin ve bazofillerin reseptörlerine bağlanır, oluşan molekül alerjik reaksiyonlarda önemli rol oynar (17).

İmmünoglobülinlerin serum konsantrasyonu diğer proteinlerde olduğu gibi üretim, yıkım ve proteinlerin dağıldığı plazma hacmi arasındaki dengenin bir sonucu sabit kalır. Alt

tiplere göre immunoglobulinlerin yarılanma ömürleri farklılık gösterir. Bazı genetik ve çevresel etmenler bu süre üzerinde değişikliğe neden olabilir. IgG için bu süre 20-25 gün iken, IgE için sadece 2 gündür (19).

İmmünoglobülinlerin normal serum düzeyleri yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlere göre değişkenlik göstermekle beraber genel kabul görmüş laboratuvar çalışmalarına göre referans aralıkları Tablo 1’de gösterilmiştir (20).

Tablo 1. Serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları (20)

İmmünoglobulin Tipi:	Referans aralık: (mg/dl)	SI birim: (mg/Lt)
IgG	614-1295	6.14-12.95
IgG ₁	270-1740	2.7-17.4
IgG ₂	30-630	0.3-6.3
IgG ₃	13-320	0.13-3.2
IgG ₄	11-620	0.11-6.2
IgA	60-309	0.60-3.09
IgM	53-334	0.53-3.34
IgD	0-14	0-0.14
IgE	10-379	0.1-3.79

İmmünoglobülinlerin serum düzeylerinin artışı monoklonal veya poliklonal olabilmektedir. Monoklonal immünoglobülinler B hücrelerin bir klonunun çoğalmasından kaynaklanırken, poliklonal immünoglobülinler ise farklı immünoglobülin üreten lenfoid hücrelerin birkaç klonunun çoğalması ve farklı tipte immünoglobülinlerin sentezi ile meydana gelir (21,22).

Serum immünoglobülinlerindeki poliklonal artış, katabolizmalarının azalmasından veya sentezlerinin artmasından kaynaklanabilir. Gamaglobülinde inatçı poliklonal artışların, kronik antijen uyarısına karşı yanıt veya immünoglobülin regülasyonun kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22).

Hobbs, 1971 yılında immünoglobülin örüntülerini ve bunların hastalıklar ile ilişkisini tanımlamıştır. Örneğin, enfeksiyonların çoğunda IgG, IgA ve IgM konsantrasyonları artar. Ayrıca mukoza yüzeyinde salgısal IgA bulunduğundan, viral enfeksiyonlarda IgA artışı baskın olabilir. Karaciğer hastalığında IgM düzeylerinde anlamlı artış sıklıkla primer biliyer siroz ile ilişkilendirilir ve hastalık tanısında faydalı bir bulgudur. Alkole ve demir birikimine

bağlı karaciğer hastalığında baskın IgA artışı görülebilir. Kronik agresif hepatitlerde ise baskın IgG artışı ön plandadır (23).

Poliklonal immünoglobulin artışı ile seyreden en önemli klinik tablolar arasında; kronik karaciğer parankim hastalığı, bağ doku hastalıkları, kronik enfeksiyonlar, hematolojik ve non hematolojik maligniteler yer alır (22).

Monoklonal immünglobülin serum veya İPE’de sınırları keskin bir bant olarak görülür (M-proteini). Bu bant monoklonal serbest hafif zincirinden oluşuyorsa Bence Jones protein olarak adlandırılır. Bazı durumlarda birden fazla klon, monoklonal artışın nedeni olabilir, bu biklonal ve çok nadir olarak triklonal olabilir (24,25). Genellikle M-proteinin üretimi bağışıklık sistemi tarafından antijene verilen bir yanıt olarak görülmez. Genetik ya da çevresel etkenler nedeniyle normal yapısını kaybetmiş olan B hücre grubundan salgılanır. Ancak, bazı enfeksiyöz durumlarda immünojene karşı aktivitesi olan M-proteinleri tanımlanmıştır (26).

Monoklonal immünoglobulinler, normal antikor fonksiyonlarını gösteremedikleri gibi varlıkları ile normal fizyolojiyi bozacak durumlara yol açabilirler. Örneğin;

- ✓ Kırmızı küreleri agglutine edebilir (örn; soğuk agglutinin hastalığı),
- ✓ Düşük sıcaklıkta çözünürlüklerini kaybeder (örn; kriyoglobulinemi),
- ✓ Serum viskozitesini artırır (örn; Waldenström makroglobinemisi),
- ✓ Dokularda depolanıp organ hasarına yol açar (örn; amiloidoz),
- ✓ Sinir miyelin kılıf hasarına sebep olabilirler (örn; MGUS, POEMS) (27).

Monoklonal protein varlığı ayrıca sıvı bazlı otomatize cihazlarla çalışılan bazı laboratuvar parametrelerinin yanlış sonuç vermesine sebep olabilir. Bunlar arasında en sık görülenleri; yalancı düşük HDL düzeyi, yalancı yüksek bilirubin düzeyleri ve yalancı yüksek ya da düşük inorganik fosfor düzeyleridir. Ayrıca C-reaktif protein (CRP), LDL, kreatinin, kan şekeri, sodyum, bikarbonat, albümin, demir ve inorganik kalsiyum değerlerinde de hataya neden olabilir (28).

M-proteini; asemptomatik sınırlı sayıda klonal çoğalmanın olduğu iyi huylu bir hastalığın (örn; MGUS) parçası olabildiği gibi, MM gibi habis bir hastalığın ya da AL amiloidoz gibi hayatı tehdit edici bir hastalığın varlığında da gelişebilir (27). Altta yatan neden ne olursa olsun M-protein varlığı mutlaka ileri düzeyde tetkik edilmeyi gerektirir.

Monoklonal immünoglobulin artışı ile seyreden durumlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Monoklonal immüoglobulin artışı ile seyreden hastalıklar (2,35-37)

<u>Plazma hücre hastalıkları:</u> ✓ MGUS ✓ İdiyopatik Bence Jones proteinürisi ✓ POEMS sendromu ✓ Osteosklerotik myelom ✓ Castleman hastalığı ✓ Hafif zincir amiloidozu ✓ Hafif zincir depo hastalıkları ✓ Ağır zincir depo hastalıkları ✓ Soliter plazmositom ✓ Sessiz multipl myelom ✓ Multipl myelom	<u>B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar:</u> ✓ Hodgkin dışı lenfoma ✓ Kronik lenfositik lösemi ✓ Lenfoplazmositik lenfoma ✓ Post-transplant monoklonal gammopati ✓ Ağır zincir hastalığı
<u>Enfeksiyon ile ilişkili durumlar:</u> ✓ Hepatit C virüs enfeksiyonu ✓ HIV / AIDS enfeksiyonu	<u>Bağ dokusu hastalıkları:</u> ✓ Sistemik lupus eritematozus ✓ Romatoid artrit ✓ Sjögren sendromu ✓ Skleroderma ✓ Psöriatik artrit ✓ Polimiyalji romatika
<u>Dermatolojik hastalıklar:</u> ✓ Skleromiksödem ✓ Liken miksödematozus ✓ Diffüz ksantamatozis ✓ Schnitzler sendromu ✓ Subkorneal püstüler dermatozis ✓ Nekrobiyotik ksantogranuloma ✓ Piyoderma gangrenozum	<u>Nadir görülen hastalıklar:</u> ✓ Kazanılmış von Willebrand hastalığı ✓ Kazanılmış C1 esteraz inhibitör eksikliği ✓ Kriyoglobulinemi ✓ Myelodisplastik sendrom ✓ Kronik nötrofilik lösemi ✓ MGUS ilişkili sensörimotor nöropati ✓ Kapiller sızıntı sendromu ✓ T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi ✓ Soğuk agglutinin hastalığı

MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati, **AIDS:** İnsan immün yetmezlik sendromu, **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü

MONOKLONAL İMMÜNOGLOBULİNLERİN TARANMASINDA KULLANILAN TEKNİKLER

Monoklonal immunoglobulinlerin taranması, tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesinde kullanılan birçok laboratuvar tekniği mevcuttur. Bu tekniklerin uygulanabilirlik, duyarlılık, maliyet gibi parametrelere göre değişken avantaj ve dezavantajları olup, M-proteinin özellikle taranmasında ilk basamak tetkik olarak her daim SPE kullanılmaktadır (38).

SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİ

Plazma proteinleri; bazıları basit polipeptit yapıda olan, bazıları ise immünoglobulinler gibi büyük ve karmaşık yapıya sahip, farklı yapı ve görevleri olan proteinlerdir (39).

Elektroforez, proteinlerin fiziksel özelliklerine göre ayrıştırıldığı bir metottur. Serum; selüloz asetat, agaroz veya kapiller zon elektroforezinde kullanılan ince kapiller gibi özel bir destek ortama koyulur ve akım uygulanır. Net yük proteinin boyut ve şekline göre ayrışımı sağlar. Destek ortam tampon ile göreceli olarak negatif yüke sahiptir. Tamponun katyonları osmotik bir akım oluşturarak katoda doğru ilerler (40).

Destek ortamı jelli olan sistemlerde sürüklenme sonrası jel ortamı asit solüsyonu ile sabitlenir, yıkanılır ve sonra ayrılan proteinler protein boyası ile boyanarak görünür hale getirilir. Destain yıkamaları ile boya uzaklaştırıldıktan sonra jel kurutulur ve dansitometrik tarama ile pik alanları esas alınarak protein fraksiyonları yarı kantitatif olarak ölçülür (40).

Kapiller elektroforez gibi destek ortamında jel olmayan tekniklerde ise bu boyama, yıkama işlemleri yoktur. Protein fraksiyonu optik dansitometri ile belirlenir ve bir elektrogram meydana getirilir (42).

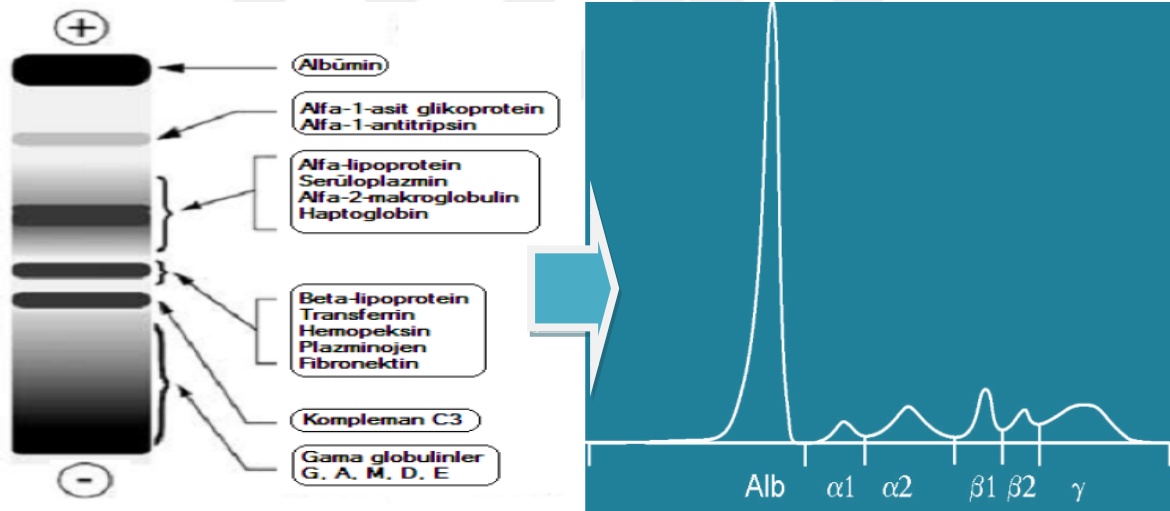
Serum protein elektroforezi kullanım endikasyonları arasında en önemlisi MG'lerin tetkikidir. Uluslararası Myeloma Çalışma Grubu'nun (IMWG) önerilerine göre SPE endikasyonları;

- ✓ Primer olarak monoklonal gammopati tarama testi,
- ✓ Açıklanamayan periferik nöropati,

- ✓ Açıklanamayan anemi/ sırt ağrısı/ halsizlik/ zayıflık,
- ✓ Hipergamaglobulinemi/ hipogamaglobulinemi,
- ✓ >40 yaş hastalarda ağır proteinüri,
- ✓ Açıklanamayan patolojik kırık veya litik lezyonlar,
- ✓ İdrarda Bence Jones proteini varlığı yer almaktadır (2).

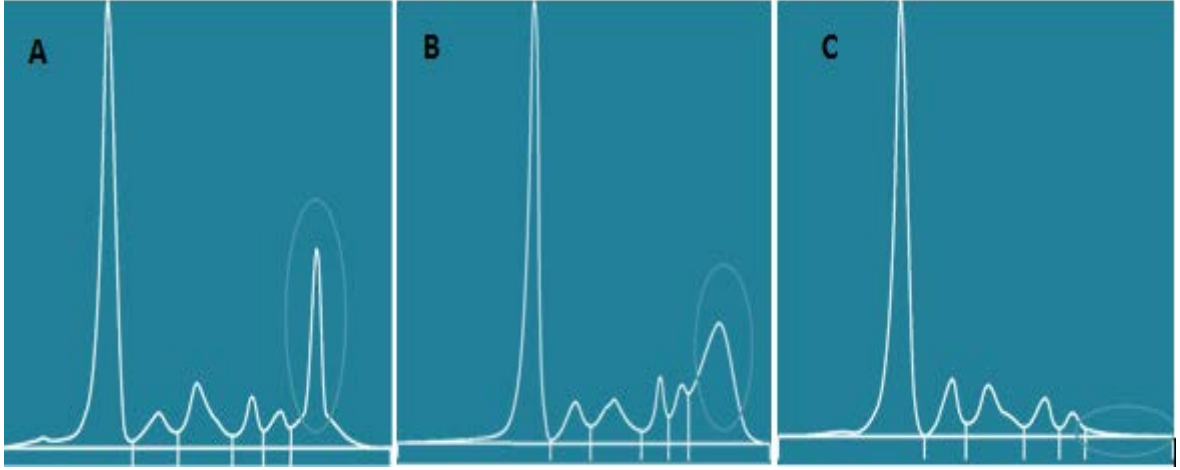
Serum protein elektroforezi temel olarak iki ana proteinden oluşur: albumin ve globülin. Albümin, en geniş pik, pozitif elektroda en yakın konumdadır. Sonraki dört bileşen ise α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve γ globülinlerden oluşur. Globülinler total serum protein içeriğinin çok az bir kısmını oluşturur. Bu proteinlerin alt grupları ve göreceli miktarları SPE'nin yorumlanmasında ana hedeftir (Şekil 4) (40,41).

Ayrıca modern SPE yöntemlerinde dansitometrik olarak M-protein düzeyi de ölçülebilmektedir (41).



Şekil 4. Normal serum protein elektroforezinde proteinlerin alt grupları ve elektrogram (41)

İmmüoglobulinler γ - bölgesine göç etiklerinden klinik değerlendirmede bu bölge önem kazanır. M-proteini genellikle sınırları keskin bir bant veya dansitometrik taramadan sonra α , β veya γ globülin bölgesinde uzun, dar bir pik olarak görünebilir (Şekil 5A). İmmüoglobülinlerde poliklonal bir artış ise, gama bölgesinde geniş bir bant olarak görünmektedir (Şekil 5B). Hipogammaglobulinemi durumunda da gamma globulin bölgesinde azalma ve düzleşme meydana gelir (Şekil 5C) (43).



Şekil 5. Serum protein elektroforezi patolojik türleri: A-Monoklonal gammopati, B-Poliklonal gammopati, C-Hipogammaglobülinemi

Serum protein elektroforezinde MG'lerin değerlendirmesinde çeşitli nedenlerden dolayı yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir (41). Yalancı negatif elektroforeze neden olan durumlar arasında;

- ✓ Alfa, Mü ve Gamma ağır zincir hastalığı,
- ✓ IgD ve IgE myelom gibi durumlarda küçük M-pik,
- ✓ Non sekretuvar multipl myelom,
- ✓ Sadece hafif zincir üretimi ile seyreden durumlarda serumda M-protein var olmasına rağmen elektroforezde görülemeyebilir.

Yalancı pozitif sonuçlar ise;

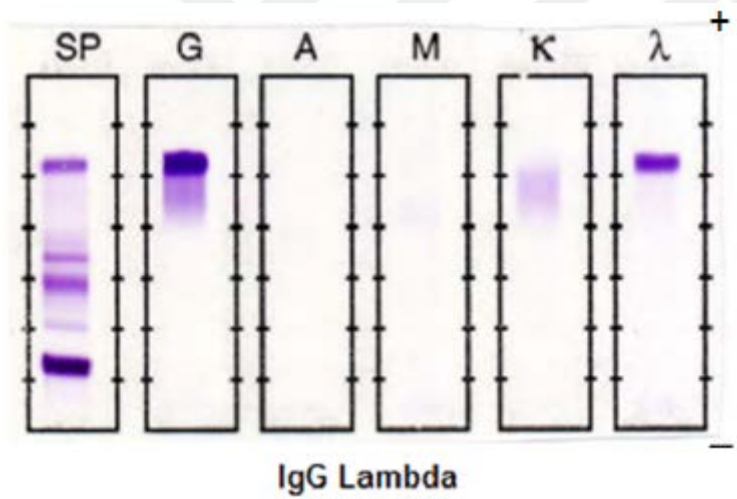
- ✓ Fibrinojen artışında beta-gamma bant arasında,
- ✓ Ağır hemoliz durumunda hemoglobin-haptoglobulin kompleksi alfa-2 de,
- ✓ Ağır demir eksikliği durumunda transferin beta bantında,
- ✓ Nefrotik sendrom durumunda albumin ve gammaglobulin düşerken alfa-2 bantında,
- ✓ Akut faz reaktanlarının ya da lipoproteinlerin artışına bağlı alfa-1 bantında yalancı M-pik imajı ortaya çıkabilir (41).

DİĞER TANISAL YÖNTEMLER

Serum İmmüfiksasyon Elektroforezi

Hasta serumunun ortamda immüoglobulin ağır ve hafif zincirlerine karşı mono spesifik antikorlarla birleştirilip, oluşan antijen-antikor komplekslerinin değerlendirildiği yöntemdir. Rutinde IgG, A, M ve κ , λ ya karşı antikorlar ile işlem yapılır. Reaksiyon vermemesi durumunda IgD ve IgE anti-sera ile uygulamaya devam edilir (44).

Serum protein elektroforezine göre küçük boyutta M-proteinlerini tespit edebilmesi ve M-proteinin ağır ve hafif zincir alt tiplerini adlandırabilmesi nedeniyle çok daha duyarlı bir yöntemdir (Şekil 6). Bi-klonal ve tri-klonal gammopati varlığında da M-proteinlerin alt tiplerini göstermede yararlıdır (41).

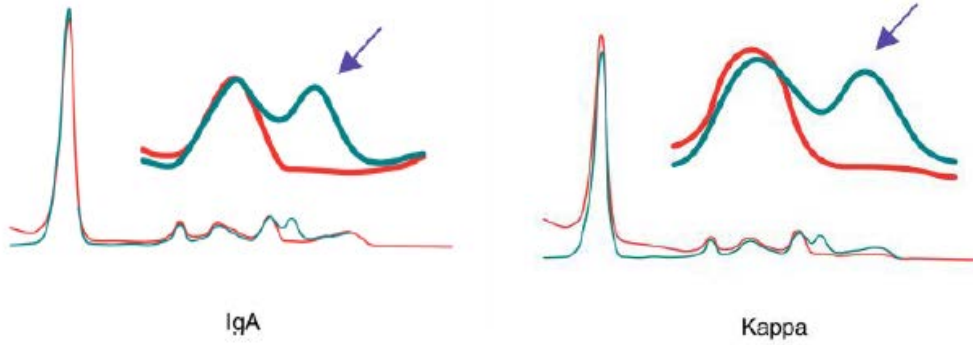


Şekil 6. Serum immüfiksasyon elektroforezi sonucu. IgG Lambda tutulumu (44)

Serum İmmüsubraksiyon (İmmün-Çıkarma)

Monoklonal gamopatilerin tespit edilmesinde kapiller elektroforez yöntemi kullanıldığı zaman immüsubraksiyon ile monoklonal protein tanımlanabilir. İmmüsubraksiyonda, ilk olarak duyarlı antikor kaplı sefaroz boncuklar ile serum inkübe edilir, sonra absorbe edilmiş serum kapiller elektroforez ile çalışılır. Bu işlem ağır-zincir izotipi ve hafif zincirin her biri için yapılabilir. Monoklonal protein uygun reaktif ile çıkarılır. Monoklonal komponentin

tanımlanması, azalan veya yok olan anormal piklerin hangi anti-serum ile ilişkili olduğunun tespit edilmesi ile yapılır (Şekil 7) (45).



Şekil 7. Kapiller elektroforez sonrası immün-çıkarma ile immün fenotipleme; IgA Kappa tipi tutulum (45)

İmmünofiksasyonun SPE den daha duyarlı olması gibi bir durum immunsbraksiyon ile kapiller elektroforez arasında yoktur. Küçük M-piki olan hastayı kapiller protein elektroforezi yakalayamadıysa, immün-çıkarma elektroforezinde de görülmez (45).

Kantitatif İmmüoglobulin Düzeyi Ölçümü

Özellikle hipogammaglobulinemi tanısında SPE ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Nefelometrik olarak değerlendirilir. Ancak bu yöntem yüksek düzeylerin varlığında poliklonal ya da monoklonal artış olduğunu ayırmada duyarlı değildir (38).

Serum Serbest Hafifzincir (FLC) Ölçümü

Duyarlılığı yüksek, serbest hafif zincirlere karşı özel antikorlara dayalı olan bu sistem, serumda çok düşük düzeylerde bile olan monoklonal proteinlerin tespitinde en faydalı yöntemdir (46). Özellikle AL amiloidoz, hafif zincir depo hastalıkları gibi izole hafif zincir artışı ile seyreden ve non sekretuar myelom gibi tespit edilemeyecek düzeyde M-protein olan plazma hücre hastalıklarında tanısal değeri yüksek olup beraberinde İPE gerekliliğini de ortadan kaldırmıştır (47).

Ayrıca soliter plazmositom, MGUS ve sessiz myelom gibi düşük tümör yüklü hastalıkların ilerleyen dönemde tedavi gerektiren MM'a dönüşümde prognostik önemi vardır (48).

Bu yöntemle ölçülen hafif zincirlerin serumdaki normal düzeyleri; κ hafif zincir için 3.3-19.4 mg/L, λ hafif zincir için 5.7-26.3 mg/L'dir. Kappa ve Lambda hafif zincir oranının normali ise 0.26-1.65 olarak bulunmuştur. Böbrek yetmezliği varlığında oran >3.0 daha anlamlı kabul edilmiştir (49).

İdrar Protein Elektroforezi

Yirmi dört saatlik idrar kullanılarak yapılan bu test SPE çalışma mantığı ile aynıdır. İdrarla atılan M-proteinin elektroforez ile gösterilmesi ve dansitometrik olarak atılan miktarın hesaplanması esasına dayanır. Özellikle MM ve AL amiloidoz durumlarında tedavinin izleminde, progresyonun değerlendirilmesinde kullanımı anlamlıdır (41).

İdrar İmmünfiksasyon Elektroforezi

Serum immünofiksasyon elektroforezi ile aynı teknikle çalışılan İPE idrarla atılan M-proteinin alt tipinin belirlenmesinde önemlidir. Monoklonal gammopatisi olan ve özellikle plazma hücreli hastalık tanısı almış her hastada İPE normal sınırlarda dahi olsa düşük düzey M-protein atılımını tespit etmede tek başına İPE'den daha duyarlıdır. Özellikle sadece Bence Jones proteinürisi ile presente olan hastaların değerlendirilmesinde değerlidir (50).

Serum Viskozitesi

Özellikle hiperviskozite bulguları olan ve/ veya serum IgM düzeyi >4gr/dl ya da IgG-IgA düzeyleri >6 gr/dl olan plazma hücre hastalığı olan kişilerde ölçümü anlamlıdır. Normal değeri 1.5 CP olup, WM gibi hiperviskoziteye yatkınlık olan klinik tablolarda düzeyi > 4 CP'lere kadar artmaktadır (51).

MONOKLONAL GAMMOPATİ İLE SEYREDEN HASTALIKLAR (PARAPROTEİNEMİLER)

Paraproteinemiler veya disproteinemiler olarak da bilinen MG'ler, farklılaşmış B lenfositlerin (plazma hücreleri) bir veya daha fazla klonun çoğalması ile karakterize bir grup hastalıktır. Bu hastalık grubunda paraprotein veya monoklonal (M) protein olarak bilinen, immünolojik olarak homojen immünoglobülin üretimi ortak bulgudur. Dolaşımdaki M-proteini intakt immünoglobülin olabildiği gibi sadece hafif zincir veya nadiren de olsa sadece ağır zincir olabilir (1).

Plazma hücre hastalıkları paraproteinemilerin en sık sebebi olup; MM, plazmositom, plazma hücreli lösemi ve WM gibi habis hastalıkları; hafif zincir amiloidozu, hafif zincir depo hastalıkları ve POEMS (Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişiklikleri) sendromu gibi düşük tümör yüklü hastalıkları ve MGUS (Önemi ortaya konamamış monoklonal gammopati) ve smoldering myelom (sessiz multipl myelom) gibi premalign tabloları içerir (2).

Bu hastalık grubunun sınıflandırılmasında klinik, laboratuvar, patolojik inceleme ve görüntüleme tekniklerinin bir arada kullanılarak oluşturulmuş, 2003 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubunun (International Myeloma Working Group-IMWG) yayınlayıp, 2014 yılında bir kısmını tekrar düzenlediği tanı ölçütleri kullanılmaktadır (2). Bu ölçütler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu plazma hücreli hastalıklar sınıflama ölçütleri (2)

Hastalık Adı	Hastalığın Tanımı
Önemi ortaya konamamış monoklonal gammopati (MGUS)	Her üç ölçütide karşılamalıdır; ✓ Serum monoklonal protein düzeyi < 3 gr/dl, ✓ Kemik iliği klonal plazma hücre oranı < %10, ✓ Myelomun organ hasarı bulgularının olmaması. ✓ Eğer IgM tipi MGUS ise de; anemi, konstitüsyonel semptomlar, hiperviskozite, hepatomegali, lenfadenopati ve başka bir lenfoproliferatif hastalık düşündürecek bulguların olmaması.
Sessiz multipl myelom (asemptomatik multipl myelom)	Tüm ölçütleri karşılamalıdır; ✓ Serum monoklonal protein ≥ 3 gr/dl ve / veya kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-%60, ✓ Myelomun organ hasarı bulgularının olmaması.

Tablo 3. “Devam” Uluslararası Myelom Çalışma Grubu plazma hücreli hastalıklar sınıflama ölçütleri (2)

Semptomatik multipl myelom	Tüm ölçütleri karşılamalıdır; ✓ Serum M-protein varlığı, ✓ Kemik iliği plazma hücre oranının >%10 olması yada biyopsi ile tanı koyulmuş plazmositom varlığı, ✓ Organ hasarı bulgularından en az birinin var olması; -Hiperkalsemi: serum kalsiyum düzeyi ≥ 11.5 mg/dl, -Serum kreatinin düzeyi > 2 mg/dl yada kreatinin klirensi < 40 ml/dk, -Anemi: normokrom normositer ve hemoglobin değeri < 10 gr/dl yada önceki hemoglobin değerlerine göre 2 gr/dl den fazla düşüş olması, -Kemik hastalığı: litik lezyon, ağır osteoporoz yada patolojik kırık varlığı ✓ Organ hasarı yokluğunda da aşağıdaki ölçütlerden en az birinin olması; -Kemik iliği klonal plazma hücre oranının ≥ 60 olması anlamlıdır. -Serumda etkilenen / etkilenmeyen serbest hafif zincir oranının ≥ 100 olması -Manyetik rezonans görüntüleme; > 1 ve > 5mm fokal lezyon izlenmesi
Waldenström makroglobulinemisi	Tüm ölçütleri karşılamalıdır; ✓ IgM monoklonal gammopatinin varlığı (düzeyi önemli değil), ✓ Kemik iliğinde, immüfenotipik olarak diğer lenfoproliferatif hastalıkların dışlandığı %10 un üzerinde lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu varlığı, ✓ Anemi, konstitüsyonel semptomlar, hiperviskozite, hepatomegali, lenfadenopati varlığı ve başka bir lenfoproliferatif hastalık düşündürecek bulguların olmaması.
Hafif zincir MGUS	Tüm ölçütleri karşılamalıdır; ✓ Normal olmayan serum serbest hafif zincir (FLC) oranı (< 0.26 veya > 1.65), ✓ Düzeyi artmış Kappa yada Lambda hafif zincir, ✓ İmmüfiksasyon elektroforezinde ağır zincir tespit edilmemesi, ✓ Myelom organ hasarı bulgularının olmaması.
Soliter plazmositom	Tüm dört ölçütide karşılamalıdır; ✓ Biyopsi ile doğrulanmış kemik yada diğer yumuşak dokularda plazmositom varlığı, ✓ Kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücre artışının olmaması, ✓ Primer soliter lezyon dışında kemik survi de lezyon olmaması, ✓ Myelomun organ hasarı bulgularının olmaması.
Sistemik AL amiloidoz	Tüm dört ölçütide karşılamalıdır; ✓ Amiloid ilişkili herhangi bir sistemik sendrom varlığı, ✓ Doku biyopsisinde Kongo Red boyası ile amiloid ile uyumlu boyanma, ✓ Spektrometri yada immün elektromikroskop ile dokuda birikenin hafif zincir amiloid olduğunun gösterilmesi, ✓ Monoklonal M-protein varlığının serum yada idrarda gösterilmesi
POEMS Sendromu	Tüm dört ölçütide karşılamalıdır; ✓ Polinöropati bulguları, ✓ Monoklonal plazma hücre hastalığı varlığı (genellikle lambda), ✓ Aşağıdaki üç majör ölçütten en az birinin varlığı: -Sklerotik kemik lezyonu -Castleman hastalığı -Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi artışı ✓ Aşağıdaki altı minör ölçütten birinin varlığı: -Organomegali (hepatomegali, splenomegali yada lenfadenopati) -Ekstraselüler volüm artışı (ödem, plevral efüzyon yada asit) -Endokrinopati (adrenal, tiroid, pitüiter, pankreas, gonadal, paratiroid) -Cilt değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, pletore, beyaz tırnak, akrosiyanoz) -Papilödem -Trombositoz / polisitemi

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİ

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati; 50 yaş üzeri nüfusun %3'ünden fazlasında bulunan ve yıllık yaklaşık %1 oranında MM gibi plazma hücre hastalıklarına ya da diğer lenfoproliferatif hastalıklara dönüşüm gösterebilen, genellikle klinik bulgu vermeyen bir plazma hücre hastalığıdır (7,52,53). İlk kez 1960'da Waldenström (54) tarafından esansiyel hipergammaglobulinemi olarak tanımlanmış, sonrasında; benign, idiyopatik, asemptomatik, non-myelomatöz, kriptojenik MG'ler gibi isimlerle anılmıştır. 1978'de Kyle ve ark. (7) bu olguların MM, WM, hafif zincir amiloidoz (AL tipi) geliştirme risklerinin olduğu gözlemine dayanarak MGUS terimini kullanmıştır.

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati sıklığı şu ana kadar yapılmış en büyük toplum kaynaklı çalışma olan Olmsted County, Minnesota çalışmasında; 50 yaş üzeri 21,463 kişide 694 kişi ile %3,2 olarak saptanmış, erkeklerde 1.5 kat daha sık olduğu ve 70 yaş üzerinde %5.3, 85 yaş üzerinde ise %7.8 ile yaşla beraber sıklığın artış gösterdiği tespit edilmiştir. Sonrasında yapılan birçok çalışma da benzer bulgular elde edilmiştir (53). Sıklığı zencilerde, Afrika kökenli Amerikalılarda 2-3 kat fazla iken, Japon ve Meksikalılarda daha az olduğu görülmüştür (55-58).

İnsidansı; 50 yaş civarı erkeklerde 120/100.000 iken 90 yaş civarında 530/100.000 olmaktadır. Aynı durum kadınlarda 60/100.000'den 370/100.000'e artış ile benzerlik göstermektedir (59).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber; erkek cinsiyet, yaşlılık, siyah ırk, ailede MG varlığı, obezite, immünsupresyon, kronik antijen uyarımı, hepatit C virüs enfeksiyonu, romatoid artrit ve petsisit maruziyeti gibi faktörler suçlanmaktadır (60-67).

Çoğunlukla klinik bulgu vermez ve başka bir nedenle kliniğe başvurmuş hastalarda tesadüf olarak tanı koyulur. Eğer ilişkili olduğu bir durum varsa altta yatan hastalığa yönelik bulgular görülebilmektedir. MGUS'lu hastalarda ölüm genellikle başka nedenlere bağlı ya da hastalığın MM'a ilerlemesine bağlı olduğu izlenmiştir (7,52).

Son yıllarda farklı klinik ve laboratuvar özellikleri göz önüne alınarak MGUS; IgM MGUS, non-IgM MGUS ve hafif zincir MGUS olarak üç alt-tipte ele alınmaktadır (68). Alt tipler dahil olmak üzere IMWG'nin MGUS tanı ölçütleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Yapılan genetik çalışmalarda; MGUS olgularının yaklaşık %50'si hiperdiploid (IgH non-transloke), %50'si de kromozom 14q32 bölgesinde bulunan IgH transloke (non-

hiperdiploid) özellik taşırlar. Çok az bir olguda ise bu ikisi de bulunmamaktadır (69). Ayrıca MM'a dönüşümde da; ras, FGFR3, p53 ve c-myc mutasyonları ikincil translokasyonlar olarak ortaya çıkmaktadır (70).

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati olguların 25 yıl takip edilerek yapılan iki çalışmada; hastaların 25 yılın sonunda birinde %26, diğerinde %39 oranında MM'a ilerlediği görülmüştür (52,71). Son yıllarda yapılan bir çalışmada 30 yıl boyunca izlenen vakaların %10.6'sının MM'a, %15.4'ününse myelom dışı hematolojik habis hastalıklara dönüştüğü tespit edilmiştir (72).

Farklı parametreleri kullanarak iki ayrı grubun yaptığı iki çalışma sonucunda MM'a ilerleme açısından iki farklı model ortaya çıkmıştır;

Mayo Klinik modelinde; non-IgG izotip, serum M-protein >1,5 gr/dl ve anormal serbest kappa/serbest lambda oranı (normal sınırlar: 0.26-1.65) üç majör risk faktörü olarak seçilerek analiz edilmiştir. 20 yıllık takip sonrasında risk faktörü varlığına göre progresyon oranı sırasıyla %5, %21, %37 ve %58 olarak bulunmuştur (total %20) (73).

İspanyol çalışma grubunda ise; akış sitometrisi ile kemik iliğinde anormal plazma hücre sayısı /normal plazma hücre sayısı >%95 ve genetik incelemede DNA anöplodisi iki risk faktörü olarak seçilmiş ve risk faktörü varlığına göre 5 yıllık progresyonsuz sağkalım sırasıyla %2, %10 ve %46 (total %8,5) olarak bulunmuştur (74). Bu modelin kemik iliği örnekleme gerektiren girişimsel bir yöntemi kullanması ve her klinik laboratuvarında kolayca yapılamaması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır.

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati izleminde tüm hastalarda; SPE, hemogram, serum kalsiyum ve kreatinin değerleri ile idrar testi istenmeli ve proteinüri varlığında İPE ve idrar İFE görülmelidir. Ayrıca risk sınıflama modeline göre takipte MM'a ilerleme açısından dikkatli olunmalıdır (73).

Güncel uygulamada tedaviye başlanması, MM veya AL amiloidoz gibi tanıların varlığına bağlıdır. SMM'de dahi tedavi kullanılmamaktadır. Bu nedenle MGUS olguları için klinik araştırmalar dışında tedavi yaklaşımı söz konusu değildir (75).

SEMPATOMATİK VE ASEMPATOMATİK (SESSİZ) MULTİPL MİYELOM

Multipl myelom; plazma hücrelerinin bir veya birkaç klonunun çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile anormal çoğalması ve monoklonal immünoglobulin üretmesi sonucu meydana gelen habis hematolojik hastalıklardandır (76).

Tüm hematolojik kanserlerin %10-15'ini, bütün kanserlerin ise %1'ini oluşturur (3). İnsidansı dünya genelinde yaklaşık 2/100.000 olup, bütün dünyada her yıl yaklaşık 86.000 yeni vaka tespit edilmekte ve 63.000 kişi MM ve komplikasyonlarına bağlı ölmektedir. Dünyada kanserden ölümlerin %0.9'una denk gelmektedir (78-80). Yaşla birlikte insidans artar. Hastaların %60'ına tanı, 60 yaşından sonra konmaktadır (77).

Coğrafik olarak görülme sıklığı farklılıklar gösterir. En yüksek oranda Avusturalya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülürken, Japon veya Çinlilerde insidansı oldukça düşük bulunmuştur. MGUS gibi MM'un da siyahlarda beyazlara göre 2 kat fazla görüldüğü saptanmış (77-82).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. En önemli risk faktörlerinden biri hastada öncesinde MGUS olmasıdır. Yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, ailede plazma hücreli hastalık öyküsü, obezite, tarım ilaçları kullanımı, AIDS ve genetik polimorfizmin etyolojide yer aldığı, kimya, petrol ve radyasyon endüstrisi çalışanlarında riskin artmadığı, immün sistemin uyarılması veya otoimmün hastalıklarında etyolojide yer almadığı bildirilmiştir (83,84).

Klinikte semptom ve bulgular, organ hasarına bağlı gelişir. En önemli geliş şikayeti kemik ağrısıdır. Bunun yanında anemiye bağlı halsizlik yorgunluk, hiperkalsemiye bağlı sık idrara çıkma, böbrek yetersizliğine bağlı üremik bulgular görülebilmektedir (76).

Monoklonal proteinlerin aşırı üretimine bağlı immün paralizi meydana gelir ve hasta özellikle kapsüllü bakterilere karşı enfeksiyonlara açık hale gelir (85). Yine monoklonal proteinin trombositler ve plazma proteinleri ile etkileşmesi sonucu kanama meydana gelebildiği gibi, sebebi tam olarak bilinmeyen bir şekilde tromboza eğilimde vardır (86).

Myelomlu hastaların %7 kadarında hiperviskozite izlenebilir. Hiperviskozite, cilt ve mukoza kanamalarına, retinada venöz dolgunluk ve kanamalarla karakterize değişiklikler, bulanık görmeye, nörolojik şikayetlere, nefes darlığına, plazma hacim artışı ile konjestif kalp yetersizliğine yol açar (51).

Kemik lezyonlarının yol açtığı patolojik kırıklara bağlı kök sinir basısı gibi nörolojik bozukluklar sıktır. Nöropati myelomun kendisinde de nadiren görülebileceği gibi daha çok uygulanan nörotoksik tedavilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (76).

Myelom tanısı IMWG ölçütlerine göre Tablo 3'te gösterildiği şekilde koyulmakta olup 2014'te Rajkumar ve ark.'ının (87) IMWG yeniden gözden geçirmesinde üç ölçüt daha eklenmiştir. Bunlar organ hasarı bulgularının yokluğunda; kemik iliği klonal plazma hücre oranının $\geq 60\%$ olması, etkilenen/etkilenmeyen serum FLC oranının ≥ 100 olması ve manyetik rezonans görüntüleme >1 ve >5 mm fokal lezyon olmasıdır (2).

Myelom tanısı için, klinik bulgular yanında tanı koydurucu, tümör yükünü ve organ hasarını ölçen ve ancak bazı özel durumlarda başvurulmuş geniş bir laboratuvar inceleme paneli gereklidir. Tablo 4'te 2011 British Society for Hematology'nin tanı için önerdiği incelemeler özetlenmiştir (88).

Tablo 4. British Society for Haematology myelom tanısı alan hastaların başlangıç incelemesindeki tetkikler (88)

Tarama Tesleri	Tanı Koydurucu Testler	Tümör Yükünü Ölçen Testler	Organ Hasarını Saptayan Testler	Bazı Hastalar İçin Gerekli Testler
Kan sayımı Sedimentasyon Serum viskozitesi	Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu	Kemik iliği sitogenetik veya FISH incelemesi	Kan sayımı	Kemik iliği immünohistokimya, akış sitometrisi
Üre, kreatinin, albumin, ürik asit Serum ve idrar protein elektroforez	Serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi	Serum ve idrar monoklonal protein tayini Kalsiyum, albumin, beta 2 mikroglobulin Labeling indeks	Üre, kreatinin klirensi, kalsiyum, albumin, LDH, CRP	Vitamin B12, Folat
Semptomatik alanlara direk grafi	Kemik survi	Kemik survi	Kemik survi	MR, BT, PET-BT

Myelom hastalığının seyri ve sağ kalım hastadan hastaya belirgin değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik hem myelom hücresinin davranışından, hem de hastaya ait çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Hastalığın prognozunu belirlemek için her geçen gün yeni tetkikler ortaya çıksa da, tanı anındaki evrenin önemi hala seyir açısından yerini korumaktadır (89).

1975 yılında Durie ve Salmon tarafından tasarlanan evreleme sistemi yakın zamana kadar MM'lu olgularda en sık kullanılan evreleme sistemi olmuştur. Bu evrelemede monoklonal proteinin tipi ve düzeyi, hemoglobin, kalsiyum düzeyi ve kemik lezyonlarının

sayısı dikkate alınır. Buna ek olarak Durie-Salmon evreleri, serum kreatinin düzeyleri temel alınarak kendi içinde alt evrelere (A ve B) ayrılır. Bu sistemde Evre 1A hastanın tümör yükü düşüktür ($<0.6 \times 10^{12}/m^2$) ve sağ kalım 5 yıldan fazladır. Evre 3B hastada ise tümör yükü artmıştır ($>1.2 \times 10^{12}/m^2$) ve sağ kalım 15 ay civarındadır (89). Durie-Salmon evreleme sistemi Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Durie-Salmon evreleme sistemi parametreleri (89)

EVRE	KRİTERLER	TÜMÖR YÜKÜ
I	Aşağıdakilerden hepsine sahip olan hastalar; ✓ Hemoglobin >10 gr/dl, ✓ Serum kalsiyumu normal veya <12 mg/dl, ✓ İskelet grafisi normal ya da tel soliter plazmositom, ✓ Düşük M-komponent üretim hızı (IgG <5 gr/dl, IgA <3 gr/dl ve idrarda hafif zincir <4 gr/24 saat)	$<0.6 \times 10^{12}/m^2$
II	Evre I ve Evre III’e uymayan hasların tümü	$0.6-1.2 \times 10^{12}/m^2$
III	Aşağıdaki ölçütlerden herhangi birine sahip olan hastalar; ✓ Hemoglobin <8.5 gr/dl, ✓ Serum kalsiyumu >12 mg/dl, ✓ Yaygın litik kemik lezyonları varlığı, ✓ Yüksek M-komponent üretim hızı (IgG >7 gr/dl, IgA >5 gr/dl, idrarda hafif zincir >12 gr/24 saat)	$>1.2 \times 10^{12}/m^2$

*Serum kreatinin düzeyine göre alt evreler mevcuttur. **A:** kreatinin <2 mg/dl, **B:** kreatinin >2 mg/dl

1980 yılında serum β_2 mikroglobulin, daha sonra bunu takiben CRP, albumin, plazma hücresi labeling indeks gibi diğer parametrelerin hastalık seyri ile ilişkileri ortaya konmuştur. 2003 yılında Southwest Onkoloji Grubu’nun (SWOG) ve 2005’de IMWG kolay kullanılabilir değişkenlere dayalı (serum β_2 mikroglobulin ve serum albumin) yeni evreleme sistemleri geliştirilmiştir (89). Uluslararası Evreleme Sistemi Tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Uluslararası Evreleme Sistemi parametreleri (89)

EVRE	KRİTERLER
I	β_2 -mikroglobulin <3.5 mg/Lt ve albumin ≥ 3.5 gr/dl
II	β_2 -mikroglobulin <3.5 mg/Lt ve albumin <3.5 gr/dl veya albumine bakılmaksızın; β_2 -mikroglobulin $3.5-5.5$ mg/Lt arası
III	β_2 -mikroglobulin ≥ 5.5 mg/Lt

Sitogenetik ve FISH’i içeren daha özgül sınıflandırmalar geliştirilmeye devam etmektedir. Bunlara ek olarak, belki de gen ekspresyon profili çalışmaları ile birlikte,

önümüzdeki yıllarda klinik evreleme sistemlerinin yerini tümüyle genetiğe dayalı prognostik sistemler alacaktır. Mayo genetik risk sınıflaması hastalık prognozu ve tedavi seçimi konusunda yardımcı olmaktadır (90). Bu model Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Mayo mSMART2.0 çalışması aktif multipl myelom genetik risk sınıflandırması (90)

YÜKSEK RİSK (%25)	ARA RİSK*	STANDART RİSK (%75)
➤ FISH; -del 17p -t(14,16) -t(14,20) ➤ Yüksek riskli GEP	➤ FISH; -t(4,14) ➤ del13 veya hipodiploidi ➤ Plazma hücre labeling indeks ≥ 3	➤ Diğer tüm tipler; -Hiperdiploidi -t(11,14)** -t(6,14)

*Bu grup yüksek beta 2 mikroglobulin ve anemi eşlik ediyorsa yüksek riskli kabul edilir.

**Plazma hücreli lösemi ile ilişkili olabilir.

Multipl myelom henüz kür sağlanabilen bir hastalık olmayıp, nüks kaçınılmazdır ve sağ kalımın en büyük parçasıdır. Tedavi belirlemede; ilk düşünülmesi gereken hastanın otolog nakil şansı olup olmadığıdır. Otolog kök hücre nakli myelomda tam yanıt şansını arttırmakta ve sağ kalımı ciddi düzeyde uzatmaktadır. Genel kabul gören ölçütlere göre hastanın 65 yaş altında olması ya da 65 yaş üzerinde olup performans durumunun çok iyi olması otolog kök hücre nakli şansı vermektedir. Yaşlı ve performansı düşük hastalarda ise hasta bazlı karar verilen kemoterapi rejimlerinin kullanımı uygundur (91).

Asemptomatik Multipl Myelom (Sessiz Multipl Myelom)

İlk defa 1980 de Kyle ve Greipp tarafından tanımlanmıştır (92). Klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları MM ile benzerlik göstermekle beraber hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanısı 2003 IMWG ölçütlerine göre koyulur (2). Rajkumar ve ark.’nın (87) 2014 yılında IMWG ölçütlerinde yaptığı düzenleme ile klonal plazma hücre oranı %10-60 arası olması şeklinde değiştirilmiştir. Tanı ölçütleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopatilerde olduğu gibi SMM için de MM’a ilerleme açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Bununla ilgili sekiz farklı risk sınıflaması olsa da en yaygın kullanılan iki model; Mayo Klinik modeli ve İspanyol modelidir (73,74). Bu iki model;

- ✓ Mayo Klinik modelinde üç risk faktörü belirlenmiş ve risk faktörü sayısına göre medyan sağ kalım süresi değişmektedir. Bu faktörler; kemik iliği plazma hücre oranının $\geq 10\%$ olması, M-protein düzeyinin ≥ 3 gr/dl olması ve serum FLC oranının < 0.125 ya da > 8 olması olarak belirlenmiştir (73).
- ✓ İspanyol modelinde ise tıpkı MGUS ta olduğu gibi akış sitometrisi ile kemik iliğinde anormal plazma hücre sayısı /normal plazma hücre sayısı $> 95\%$ ve genetik incelemede DNA anöplodisi iki risk faktörü olarak seçilmiştir. Risk faktörü sayısına göre sağ kalım süresi değişmektedir (74).

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopatilerde olduğu gibi sessiz myelom vakaları da tedavisiz izlem ile yakın takip edilirler. Yapılan risk çalışmalarına göre yüksek riskli olan hastalar klinik çalışma anlamında MM gibi kabul edilip erken tedavi edilebileceğini düşündürmektedir (93).

Diğer Plazma Hücreli Hastalıklar

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun 2003 yılı ölçütlerine göre plazma hücreli hastalıkların sınıflandırılması ve tanı ölçütleri Tablo 3' te gösterildiği gibidir (2,87).

Waldenström Makroglobulinemisi

İlk kez 1944'te Jan Waldenström tarafından tanımlanan hastalık, genellikle kemik iliğinde lenfoplazmositik hücre artışına eşlik eden, IgM tipinde monoklonal bir gammopatiyi ifade eder (94).

Hastalar 60 yaş civarında tanı alır. Genellikle tanı anında tüm hastalarda periferiknöropati tespit edilir ve bir kısmına da hepatomegali, splenomegali ya da lenfadenopati eşlik eder. Tanı anında genellikle asemptomatik olan hastaların semptomatik olmaları için genellikle M-protein düzeyleri 4 gr/dl'nin üstüne çıkmalıdır (95).

Hastaların tamamının tedavi ihtiyacı yoktur. İndolan hastalık tıpkı sessiz myelomda olduğu gibi takip edilebilir. En sık tedavi endikasyonu hastada anemi gelişmesidir (95). En önemli acil tedavi endikasyonu da beşli yapıda olan IgM moleküllerinin sebep olduğu hiperviskozitedir. Hiperviskoziteye en sık sebep olan plazma hücre hastalıklarından olup, tedavisinde acil plazmaferez yer alır (51). Düşük grade bir lenfoproliferatif bir hastalık olsada

ilerleyen dönemlerde Richter transformasyonu ile büyük hücreli lenfomaya ya da immünoblastik sarkoma dönüşebilir (96).

Primer Amiloidoz (AL Amiloidoz)

Çeşitli dokularda çözünemeyen fibriler protein komplekslerinin birikimi ile karakterize hastalıklara amiloidoz denir. Başlıca amiloid proteinleri; AL (amiloid light chain), plazma hücrelerinden kaynaklanır ve immüoglobülin hafif zincir içerir. AA (amiloid associated) olarak adlandırılan protein immüoglobülin yapısında değildir. Karaciğerde sentezlenir. Diğer amiloid proteinleri arasında transtiretin, β 2-mikroglobulin ve β -amiloid proteinleri sayılabilir.

İmmüoglobülin hafif zincir ile ilişkili amiloidozda (AL), depolanmalar Bence Jones proteinürisinden kaynaklanır (97). Lambda zincirlerin amiloid oluşturma eğilimi, kappa zincirlerine göre daha fazladır. X-ışın kristalografisi ile incelemede amiloid proteinin kırmalı tabakalı yapıda olduğu ve Kongo-red boyaması sonrasında polarizasyon mikroskopisi ile yeşil-elma şeklinde çift kırılım gösterdiği görülür. Amiloidi tanımlamada, elektron mikroskopisi daha duyarlı olmasına rağmen, polarize ışık kullanımı daha yaygındır (98).

Klinikte ön planda böbrek ve kalp tutulumuna bağlı semptomalarla başvuru olur. AL amiloidoz genellikle santral sinir sisteminde, göz ve testislerde tutulumu neden olmaz (99). Tanı ölçütleri Tablo 3'te özetlendiği şekildedir.

Bu hastalık MM'a eşlik edebilir veya plazma hücrelerinde bir malignite gelişmeden de primer olarak görülebilir. MM tanısı kemik iliği biyopsisi ile koyulabilir. Amiloidoz tanısı ise diğer nedenlerde göz önünde bulundurunca etkilenmiş organın biyopsisi ile en iyi şekilde ayırt edilebilir. Myelomun eşlik etmediği olgularda, amiloidozu erken tespit etmek çok zor olabilir. Çünkü myelomun yokluğunda amiloidoz hastaların yaklaşık üçte birinde serumda çok küçük konsantrasyonlarda (<10 g/L) IgG veya IgA içeren monoklonal pik görülür, ancak amiloidoz olan hastaların yaklaşık %86'sında serumun yanı sıra idrarda Bence Jones protein artışıyla karakterize monoklonal immüoglobülin gösterilebilir (99). Bu nedenle amiloidozlu hastaların tanısını koymada SPE, İFE yetersiz kalabilir. Bunların yanında serum serbest hafif zincir ölçümleri ve idrar tetkiklerinin istenmesinde yarar vardır (41,47,50).

Monoklonal İmmünoglobulin Depo Hastalıkları

Amiloidoz dışı monoklonal immünoglobulin depo hastalıkları 3 nadir hastalıktan meydana gelir; hafif zincir depo hastalığı, hafif ve ağır zincir bir arada olan depo hastalığı ve ağır zincir depo hastalığı (27).

Hafif zincir depo hastalığında; depolanan zincir genellikle kappa tipidir. AL amiloidoz ile birçok benzer yanı olsa da, hafif zincir depo hastalığında ön planda amiloidoza göre daha sık MM eşlik etmektedir ve çoğunlukla izole böbrekte depolanma ile seyreder. İdrarda ciddi protein kaybı ile seyreder ve ön planda atılan protein albümindir. Az miktarda hafif zincirde serum ve idrar tetkiklerinde tespit edilebilir (100).

Ağır zincir depo hastalığında; depolanan zincir genellikle gamma ağır zincirdir, alfa ve mü ağır zincir depolanmaları da nadirde olsa bildirilmiştir. Klinikte daha çok proteinüri, mikroskobik hematüri ve hipertansiyon görülür. Alfa ağır zincir hastalığı ince bağırsak mukozasında lenfosit birikiminden dolayı malabsorbsiyon ile beraberdir. Mü ağır zincir hastalığı ise kronik lenfositik lösemiye benzer özellikler gösterir (101).

Bu hastalıkların çoğunda altta yatan neden MM olduğu için, tedavileri monoklonal protein üretimini azaltmaya yönelik MM gibi sistemik kemoterapi şeklindedir. Böbrek nakli tedavide önerilmemektedir (27).

POEMS Sendromu

Temel olarak polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-protein ve cilt değişikliklerini içeren bir sendromdur. Eşlik eden birçok bulgu daha olabilir. Tanı ölçütleri Tablo 3'te gösterildiği gibidir (2).

Etiyolojisi bilinmemekle beraber, ön planda kappa hafif zincirlerin birikim olmadan arttığı görülmüş ve yapılan çalışmalarda HHV-8 virüse karşı antikorlar ve yüksek düzeyde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bulunmuştur (102,103).

Kliniğe en sık nöropati şikayeti ile başvuru olur ve yapılan tetkiklerinde ön planda IgA ve kappa hakimiyetinde M-protein tespit edilir. Kemik iliğinde orta düzey plazmositoz izlenir (%5). Tedavisinde steroid, alkileyici ajanlar ve osteosklerotik lezyon varlığında radyoterapi uygulanır. Otolog nakil tedavi seçenekleri arasında faydalı bulunmuştur (104).

Kriyoglobulinemiler

Kriyoglobulinler, vücut sıcaklığının altında monoklonal proteinlerin kendi aralarında veya diğer poliklonal immünoglobülinler ile kümeleşmesinden oluşan immünoglobülinlerdir (27).

Kriyoglobulinlerin üç tipi tanımlanmıştır. Tip-I de, izole monoklonal immünglobülin söz konusu iken, tip-II monoklonal-poliklonal immünglobülinlerden, Tip-III ise poliklonal-poliklonal immünglobülinlerden oluşmaktadır. Özellikle Tip I de olmak üzere altta yatan B lenfoproliferatif bir hastalık vardır. En sık kronik lenfositler lösemi ve MM'a eşlik eder (27).

Klinikte soğuğa duyarlılık, Raynaud fenomeni, akrosiyanoz gibi bulgular görülür. Kesin tedavisi altta yatan B hücreli hastalığın ortadan kaldırılması olup, acil durumlarda steroid ve plazmaferez uygulanabilmektedir (27).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA KURGUSU

Çalışmaya; Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi'ne (TÜSAM) 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında herhangi bir nedenle ve herhangi bir kliniğe başvurmuş hastaların yapılan laboratuvar tetkikleri arasında serum protein elektroforezi (SPE) istenmiş ve çalışma protokolüne alınma ölçütlerini karşılayan hastalar alındı. Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurullara uygun olarak planladığımız çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1). Çalışma esnasında, hastaların tedavi ve izlemlerinde herhangi bir değişiklik yapılmamış ve hastalara ek tedavi ve girişimsel herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Hastaların mevcut laboratuvar kayıtları TÜSAM Otomasyon Sistemi üzerinden değerlendirilmiştir. Hastalarla temas halinde olunmayıp, ihtiyaç olunan klinik verileri sistemde kayıtlı olan girdilerden, poliklinik ve/veya yatan hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edilmiştir.

Çalışmaya alınma ölçütleri;

- 1) 18 yaş ve üzerinde olmak,
- 2) TÜSAM 'ne 1 Ocak 2010-31 Aralık 2013 tarihleri arasında başvurmuş olması ve istenen laboratuvar tetkikleri arasında SPE bulunması,
- 3) Belirlenen tarih aralığında saptanan olguların poliklinik ve klinik kayıtlarının ve istenen verilerin olması olarak belirlendi.

Çalışmaya alınmayan hastaların dışlanma ölçütleri;

- 1) 18 yaşın altında olmak,
- 2) Belirlenen tarih aralığında TÜSAM'a başvuran ve tetkikleri arasında SPE bulunmaması,
- 3) Belirlenen tarih aralığında saptanan olguların istenilen kayıtlarının olmaması,
- 4) Teknik nedenlerden dolayı SPE'nin yanlış çalışılmış olması (yalancı pozitiflik ve/veya yalancı negatiflik gibi) olarak belirlendi.

SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZLERİNİN YÖNETİMİ

1 Ocak 2010–31 Aralık 2013 tarihleri arasında çeşitli klinikler tarafından istenen SPE için gelen serum örnekleri, protein elektroforezi konusunda tecrübeli olan teknisyen tarafından Sebia Minicap (Sebia, Issy-les-Moulineaux, France) kapiller zon elektroforez kiti kullanılarak çalışılmıştır. Sonuçlar cihazın yazılım programı aracılığı ile TÜSAM Hematoloji laboratuvarı bilgisayar arşivinde saklanmıştır.

Mevcut SPE verileri bu konuda eğitimli İç Hastalıkları Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ahmet KÜÇÜKARDA tarafından yorumlanmış, sorunlu olgular danışman öğretim üyesi tarafından çözülmüştür. Teknik nedenler ile yanlış çalışılmış sonuçlar ayrılmıştır. Patolojik olarak kabul edilen SPE sonuçları çalışma koşullarına göre hastaların yaş, cinsiyet, ikamet ettikleri adres, başvuru tarihi, elektroforez bulgusu gibi parametrelere göre sınıflandırılmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Normal elektroforez grafiği dışında tüm elektroforezler patolojik elektroforez olarak kabul edilmiştir. Bu patolojik bulgular arasında; monoklonal gammopatiler (MG), poliklinik gammopatiler, hipogammaglobulinemiler, bisalbuminemiler, nefrotik paternde protein kaybına işaret eden elektroforez bulguları olanlar, hipoalbuminemi olanlar ve tek başına α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 bantlarında artış veya azalma görülen elektroforezler izlendi.

İncelenen serum protein elektroforezleri arasında belirlenen tarih aralığında aynı kişiye ait birden fazla elektroforez varlığında epidemiyolojik verilerin doğruluğu açısından tarama ölçütü aşağıda verilenlere göre belirlenmiştir;

- 1) Öncelikli olarak aynı kişiye ait patolojik ve normal elektroforez varlığında patolojik elektroforez çalışmaya alındı.

- 2) Aynı kişiye ait birden fazla formda patolojik elektroforez varlığında MG bulgusu olan elektroforez çalışmaya alınmıştır.
- 3) Aynı kişiye ait birden fazla MG'li elektroforez varlığında da ilk elektroforez sonucu alınmış olup takip eden elektroforezleri de farklı bir klinik tabloya dönüşüm olup olmadığının değerlendirilmesi açısından saklanmıştır.

Monoklonal gammopati saptanan olguların diğer laboratuvar ve klinik verileri incelendikten sonra tanı sınıflandırması Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group-IMWG) 2003 tanı ölçütleri (2) ve 2014 yeniden gözden geçirme ölçütlerine göre yapılmıştır (87).

ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN DİĞER VERİLERİN YÖNETİMİ

Değerlendirilen MG'li olguların demografik özellikleri olarak; yaş, cinsiyet, ikamet ettikleri adresleri ve tanı aldıkları yıl dikkate alındı. Epidemiyolojik değerlendirmelerde de; MG'in toplam görülme sıklığı dışında tek tek MGUS, MM, WM gibi hastalık alt gruplarının da tek tek görülme sıklığı ve demografik verilere göre görülme sıklıklarının dağılımı ve birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

Monoklonal gammopatili olguların diğer klinik ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak elde edildi. Hastalarla yüz yüze görüşme ya da hastalardan ek tetkik istemi yapılmadı. Klinik veriler özellikle MM'lu hastalarda değerlendirildi. Bakılan parametreler arasında; hastaların özgeçmişlerinde var olan plazma hücreli hastalıklar ya da diğer hematolojik habis hastalıklar ve aile öyküleri incelendi.

Hastaların tarama yapılan diğer laboratuvar verileri; hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, total protein, albümin, β_2 mikroglobulin, C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit düzeyleri ile yirmi dört saat idrarda kreatinin klirensi ve total protein atılımı değerlendirildi. TÜSAM Hematoloji laboratuvarı ve hasta dosyalarındaki idrar protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi verileri yorumlandı.

Hastaların kemik iliği patoloji sonuçları hastane otomasyon sisteminden ya da hasta dosyalarındaki kemik iliği apirasyonu inceleme formlarından incelendi. Hastaların direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) sonuçları yine hastane sisteminden ya da hasta dosyalarından değerlendirildi.

Çalışmanın kısıtlılık gösterdiği özellikler;

- 1) Geriye dönük tarama ile yapılan bir çalışma olması,
- 2) Geriye dönük olması nedeniyle, geçmiş yıllara ait verilere hasta dosyalarında ya da hastane sisteminde tam olarak ulaşılamaması,
- 3) Verilerin tam ulaşılabilir olmaması nedeniyle istatistiksel ve epidemiyolojik değerlendirmede eksiklerin olması,
- 4) Hastane tabanlı bir çalışma olması nedeniyle elde edilen epidemiyolojik verilerin topluma uyarlanamaması olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma ve oran) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One way Anova testi kullanıldı. İki gruba göre değerlendirmede Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test, farklılığa neden çıkan grubun tespitinde ve iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında TÜSAM Hematoloji laboratuvarı SPE arşiv kayıtlarını inceleyerek yaptığımız çalışmamızda; toplam 5790 adet elektroforez verisi incelendi. Bir yılda istenen ortalama elektroforez sayısı 1448 idi. Çalışma koşullarına uymayan 370 SPE çalışma dışı bırakıldı. Kalan 5420 adet elektroforezin öncesinde belirlediğimiz ölçütlere göre aynı kişiye ait elektroforezler ayrıştırıldığında çalışmaya alınan SPE sayısı 4106 olarak bulundu. İncelenen SPE'lerinin %53.8'i (n=2210) normal, %46.2'si (n=1896) patolojik olarak değerlendirildi.

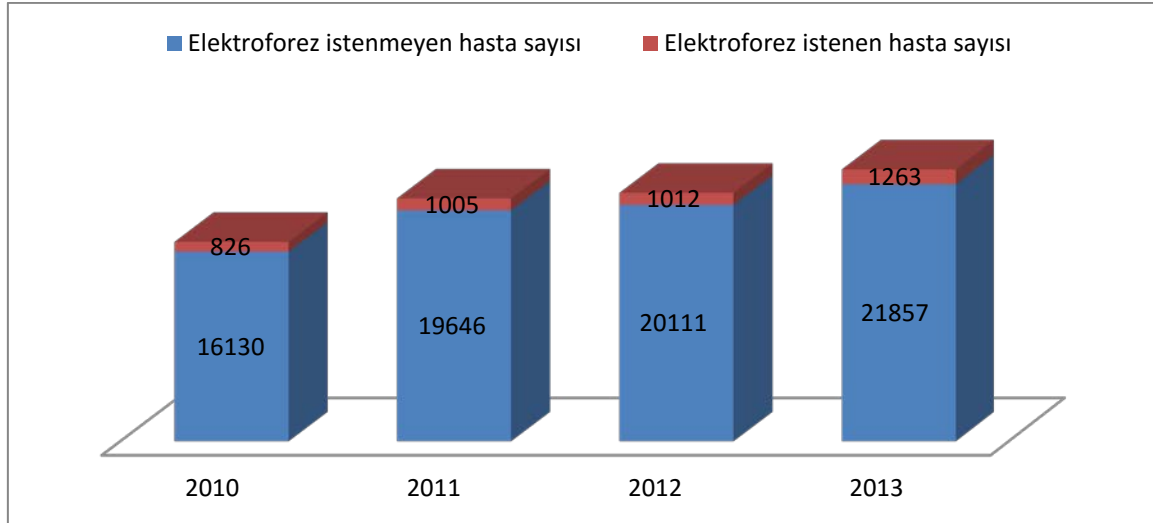
Çalışma kapsamındaki SPE'lerinin; 2383'ü erkek (%58), 1723'ü kadındı (%42). Yaş ortalaması 58.1 ± 6.4 (Dağılım: 19-98 yaş) idi. Yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; %12'sinin 40 yaş altında (n=507), %17.1'i (n=703) 40-49 yaş, %22'si (n=906) 50-59 yaş, %28.3'ü (n=1162) 60-69 yaş, %15.4'ü (n=634) 70-79 yaş, %4.7'si (n=194) ≥ 80 yaş olduğu görüldü. İkamet ettikleri adreslere göre dağılımda; %46.2 'si (n=1901) Edirne, %24.4'ü (n=1005) Kırklareli, %23.2'si (n=956) Tekirdağ, %2.9'u (n=123) İstanbul, %0.8'i (n=34) Çanakkale ve %0.2'sinin (n=12) Balıkesir olduğu saptandı. Yıllara göre elektroforez isteminin dağılımı; %20.1'i (n=826) 2010, %24.4'ü (n=1005) 2011, %24.6'sı (n=1012) 2012 ve %30.7'side (n=1263) 2013 olarak bulundu. Demografik verilerin özeti Tablo 9'da gösterildi.

Çalışmanın yapıldığı süreçte hastanemize başvuran hasta sayılarına bakıldığında; dört yıl içerisinde toplam 81.850 hasta kabulü olduğu, yıllara göre başvuru sayısına bakıldığında

ise; 2010 ‘da 16.956 kişi, 2011 ‘de 20.651 kişi, 2012 ‘de 21.123 kişi ve 2013 ‘te 23.120 kişi olduğu tespit edildi. Çalışma yıllarına göre elektroforez isteme oranları Şekil 8‘de gösterilmiştir.

Tablo 8. Serum protein elektroforezi değeriendirilen olguların demografik özellikleri

Parametre	Sayı (%)
Yaş (yıl):	
<40	507 (12)
40-49	703 (17.1)
50-59	906 (22)
60-69	1162 (28.3)
70-79	634 (15.4)
≥80	194 (4.7)
Cinsiyet:	
Erkek	2383 (58)
Kadın	1723 (42)
İkamet Adresi:	
Edirne	1901 (46.2)
Kırklareli	1005 (24.4)
Tekirdağ	956 (23.2)
İstanbul	123 (2.9)
Çanakkale	34 (0.8)
Balıkesir	12 (0.2)
Diğer	75 (1.8)
Yıl:	
2010	826 (20.1)
2011	1005 (24.4)
2012	1012 (24.6)
2013	1263 (30.7)
Yıllara göre hastaneye başvuran kişi sayısı:	
2010	16.856 (%20.7)
2011	20.651 (%25.3)
2012	21.123 (%25.8)
2013	23.120 (%28.2)
TOPLAM	81.850 (%100)



Şekil 8. Çalışma yıllarına göre istenen elektroforez sayısı ile hastaneye başvuran toplam hasta sayısının karşılaştırılması

Patolojik olarak değerlendirilen 1896 adet SPE 'nin %44.6'sı (n=846) kadın, %55.4' ü (n=1050) erkekti. Yaş ortalaması 57.6 ± 5.2 idi. Patolojik SPE olan olguların demografik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Patolojik serum protein elektroforezi olan hastaların demografik özellikleri

Parametre	Sayı(%)
Yaş (yıl):	
<40	221 (11.6)
40-49	291 (15.3)
50-59	524 (27.6)
60-69	576 (30.3)
70-79	201 (10.6)
≥80	83 (4.3)
Cinsiyet:	
Erkek	1050 (55.4)
Kadın	846 (44.6)
Yıl:	
2010	376(19.8)
2011	404(21.3)
2012	589(31.1)
2013	527(27.7)

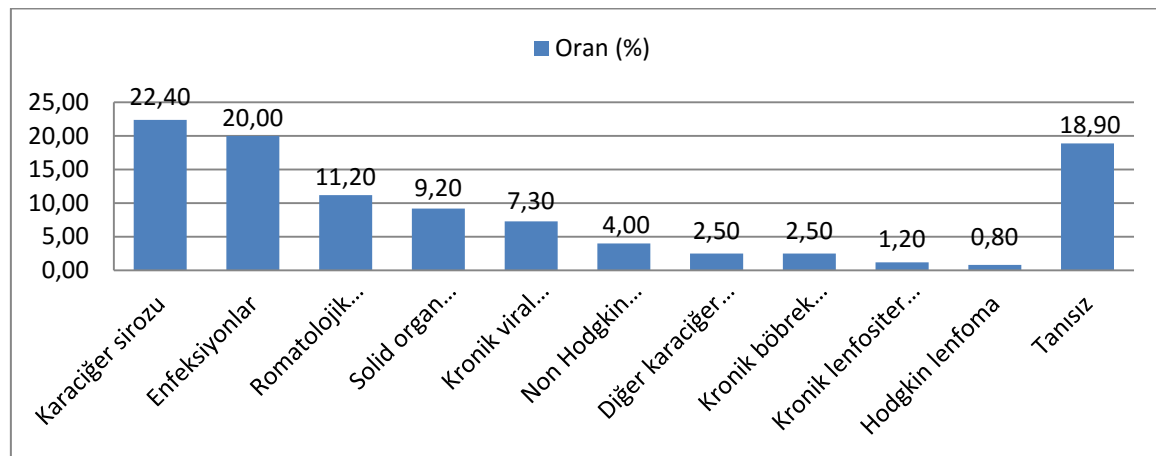
Serum protein elektroforezi bulgularına göre sınıflamada; %4.8'inde (n=199) MG, %22.6'sında (n=908) poliklonal gammopati, poliklonal gammopati saptanırken %22.9'unda beta-gamma köprüleşmesi bulundu. Elektroforezlerin %1.3'ünde (n=54) hipogammaglobulinemi izlendi. Elektroforez bulguları Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10. Serum protein elektroforezi bulguları

Parametre:	Sayı(%)
Normal	2210 (53.8)
Patolojik	1896 (46.18)
Monoklonal gammopati	199 (4.8)
Poliklonal gammopati	928 (22.6)
Hipogammaglobulinemi	54 (1.3)
Diğer bulgular	789 (19.2)
Toplam	4106*

*Toplam %100 etmemesinin sebebi hipogammaglobulinemi tespit edilenlerin bir kısmında monoklonal gammopatide izlenmesidir.

Poliklonal gammopati tespit edilen 928 kişinin diğer laboratuvar verileri ve geriye dönük olarak hastane kayıtları incelendiğinde; %22.4'ünde (n=208) kronik karaciğer parankim hastalığı, %20.0'sinde (n=186) çeşitli sistemlerin kronik enfeksiyonları, %11.2'sinde (n=104) çeşitli romatolojik hastalıklar, %9.2'sinde (n=86) solid organ tümörleri, %4'ünde (n=37) non hodgkin lenfoma tanıları almış oldukları görüldü. Poliklonal gammopatili hastaların klinik tanıları Şekil 9'da gösterildi.



Şekil 9. Poliklonal gammopati tespit edilen olguların klinik tanıları

Hipogammaglobulinemi bulunan 54 kişi ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde; %29.6'sı (n=36) MM, %18.6'sı (n=10) non hodgkin lenfoma, %11.1'i (n=6) amiloidoz, %11.1'i (n=6) kronik lenfositler lösemi ve %3.7'sinde (n=2) primer immün yetmezlik olduğu saptandı. Hipogammaglobulinemisi olan hastaların klinik tanıları Tablo 11'de özetlenmiştir.

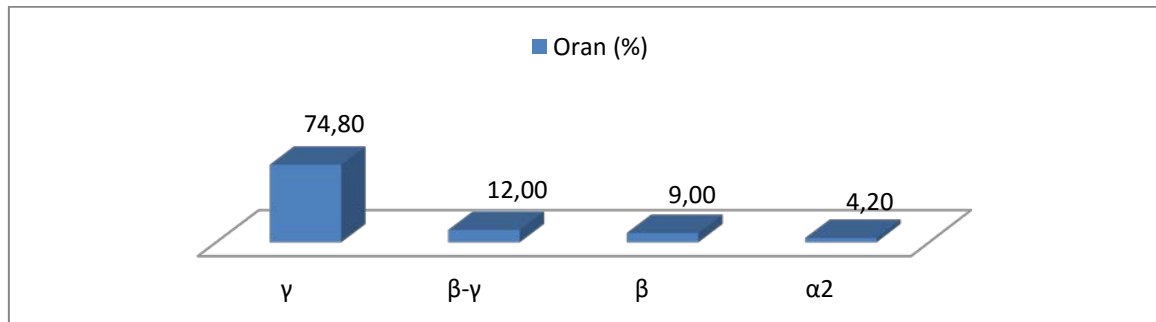
Tablo 11. Hipogammaglobulinemisi olan hastaların klinik tanıları

Klinik Tanı	Sayı(%)
Multiple Myelom	16 (29.6)
Non Hodgkin Lenfoma	10 (18.6)
Kronik Lenfositler Lösemi	6 (11.1)
Amiloidoz	6 (11.1)
Solid Organ Tümörü	6 (11.1)
Primer immün yetmezlikler	2 (3.7)
Tanısız	8 (14.8)
Toplam	54(100)

Diğer olarak değerlendirilen elektroforez bulguları arasında özellikli olarak 6 tane (%0.1'inde) bisalbuminemi olduğu görüldü.

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında; çalışmamızda dört yıllık süreçte hastanemizdeki PG sıklığı %22.6 (%95 CI, 17.6-27.6) ve hipogammaglobulinemi sıklığı ise %1.3 (%95 CI, 0.8-1.8) saptandı.

Monoklonal gammopati saptanan 199 kişinin SPE'inde; %74.8'i (n=149) γ -bandında, %12'si (n=24) β - γ geçiş bölgesinde, %9'u (n=18) β -bandında ve %4.2'si (n=8) α_2 -bandında monoklonal pikler izlendi (Şekil 10).



Şekil 10. Serum protein elektroforezlerindeki monoklonal pik bölgeleri

Bu kişilerin SPE'inden hesaplanan M-protein düzeyleri; %23.1'i (n=46) ≥ 5 gr/dl, %22.1'i (n=44) 4-4.9 gr/dl arası, %24.1'i (n=48) 3-3.9 gr/dl arasında ölçüldü. %30.6'sında (n=61) <3 gr/dl M-protein bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Monoklonal gammopatili hastaların serum M-protein düzeyleri

Monoklonal protein (gr/dl)	Sayı(%)
≥ 5	46 (23.1)
4-4.9	44 (22.1)
3-3.9	48 (24.1)
2-2.9	6 (3)
1-1.9	8 (4)
0.5-1	12 (6)
≤ 0.5	35 (17.7)
Toplam:	199(100)

Monoklonal gammopatisi olanların kemik iliği biyopsilerini değerlendirme amacı ile otomasyon sistem verileri ve dosyaları incelendiğinde, 199 hastanın 143 tanesine ait veri elde edilebildi. Bu verilere göre; %7.6'sında (n=11) kemik iliği plazma hücre oranı %10'un altında bulunurken, %92.4'ünde (n=132) %10 un üzerinde saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Monoklonal gammopatili 143 hastanın kemik iliği plazma hücre oranları

Plazma hücresi (%)	Sayı(%)
<10	11(7.6)
10-19	20 (13.9)
20-29	27 (18.8)
30-39	33 (23.0)
40-49	28 (19.5)
50-59	10 (6.9)
60-69	8 (5.5)
≥ 70	6 (4.1)
Toplam:	143(100)

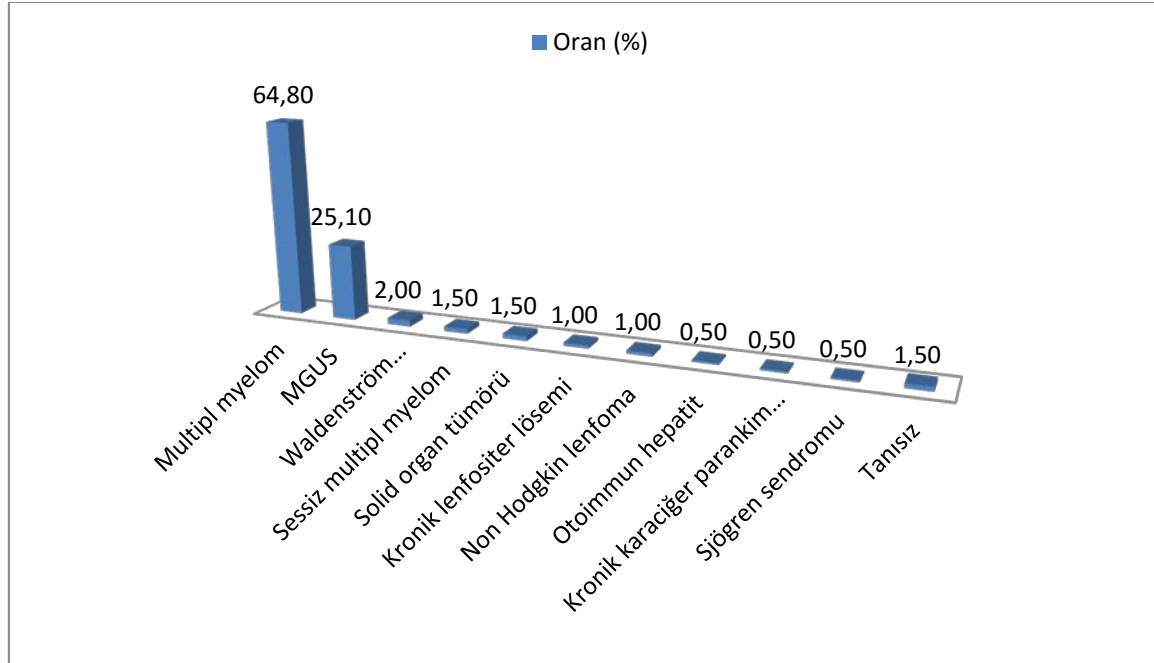
Monoklonal gammopatisi olan bu 199 hastayı IMWG ölçütlerine göre sınıflandırmaya tabi tutmak için hastaların organ hasarı bulguları olup olmadığı hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminde olan diğer laboratuvar tetkikleri taranarak değerlendirildi. Kemik hastalığı (litik lezyon, patolojik kırık ya da osteopeni), hiperkalsemi (kalsiyum düzeyi >11

mg/dl), böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi >2 mg/dl) ve anemi (hemoglobin <10 gr/dl yada eski tetkiklerine göre 2 gr/dl düşüş olması) kriterleri tespit edilebildiği kadarı ile Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14. Monoklonal gammopatili hastalarda organ hasarı bulgularının sonuçları

Kriter	Hasta Sayısı (n)	Pozitif sonuç (%)
Anemi	199	51 (25.6)
Hiperkalsemi	156	22 (14.1)
Böbrek yetmezliği	188	22 (11.7)
Kemik hastalığı	150	82 (54.6)

M-protein varlığı ve düzeyi, kemik iliği plazma hücre oranları, IMWG kriterlerine göre tedavi gerektiren organ hasarı bulguları ve hasta dosya verileri kullanılarak MG'si olan 199 kişinin tanı sınıflaması yapıldığında; %64.8'i (n=129) MM, %25.1'i MGUS, %1.5'i (n=3) SMM, %2'si (n=4) WM tanısı aldığı ve %1.5'inin (n=3) veri eksikliği nedeniyle tanısız kaldığı tespit edildi. MG'li olguların klinik tanılarına göre dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Monoklonal gammopatili olguların klinik tanılarına göre dağılım

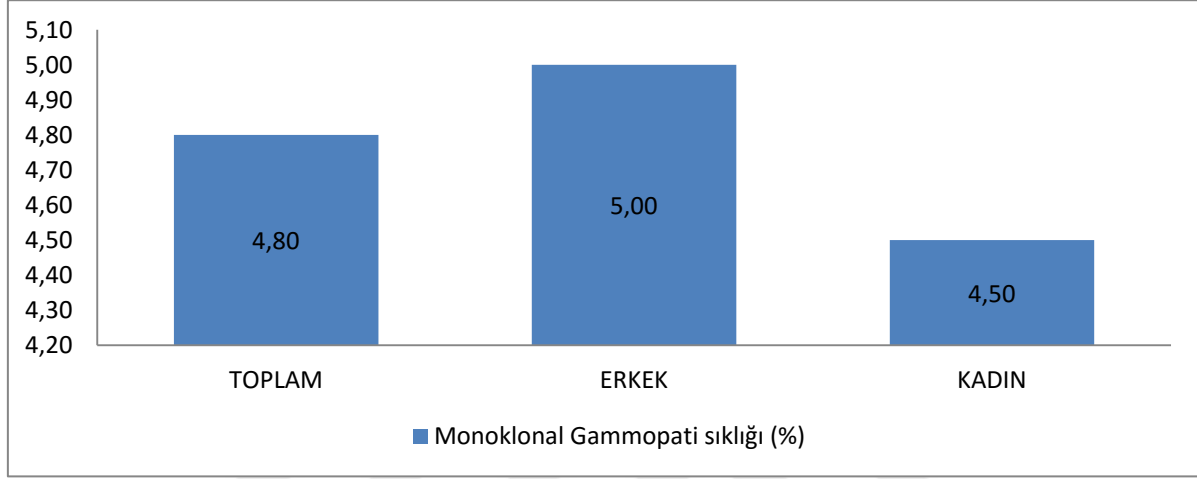
Monoklonal gammopatili 199 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde; %60.8'inin (n=121) erkek, %39.2'sinin (n=78) kadın olduğu görüldü. Yaş ortalaması 66.4±8.2 (Dağılım: 21-89 yaş) bulundu. Erkeklerde medyan yaş 67.7±6.2 (Dağılım: 44-89 yaş) iken, kadınlarda 64.3±6.4 (Dağılım: 21-83 yaş) olduğu tespit edildi. Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında; %30.1 (n=60) ile en çok 70-79 yaş arası MG saptanmış olup onu %27.1 (n=54) ile 60-69 yaş arası izlemektedir. En az ise %5 (n=10) ile 40 yaş altında bulunmuştur. Dört yıllık süreçte yıllara göre vaka dağılımı incelendiğinde de; %33.7 (n=67) ile en çok 2013' te, en az ise %18.7 (n=37) ile 2010 da olduğu tespit edilmiştir. MG'li hastaların demografik verileri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Monoklonal gammopatili hastaların demografik verileri

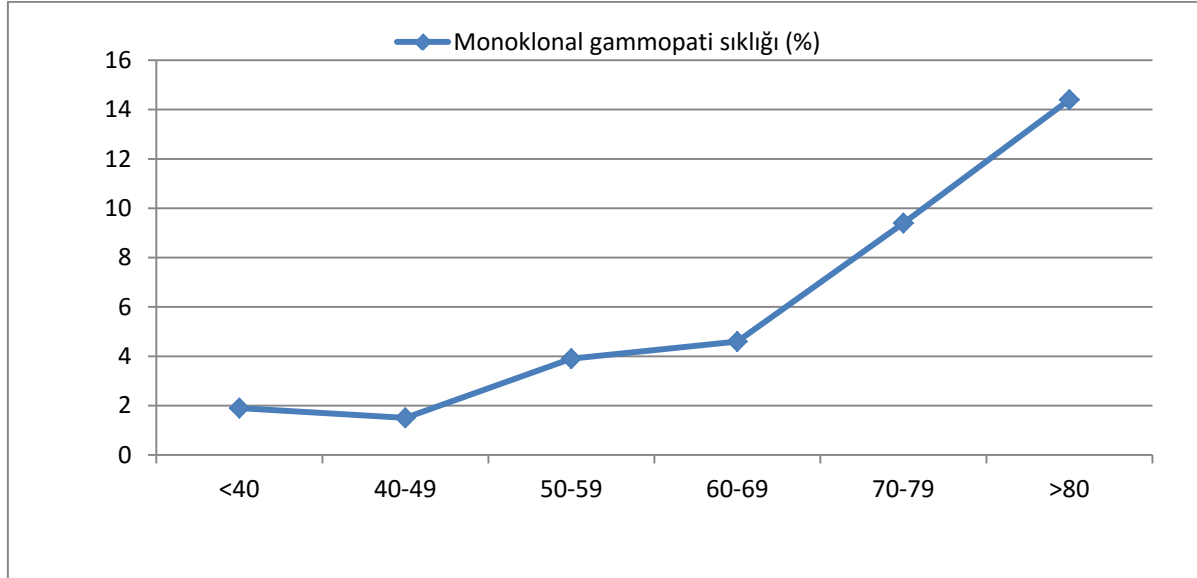
Parametre	Sayı(%)
Yaş (yıl)	
<40	10 (5)
40-49	11 (5.5)
50-59	36 (18)
60-69	54 (27.1)
70-79	60 (30.1)
≥80	28 (14.3)
Cinsiyet	
Erkek	121 (60.8)
Kadın	78 (39.2)
Yıl	
2010	37 (18.7)
2011	43 (21.6)
2012	52 (26.1)
2013	67 (33.6)
Toplam:	199(100)

Epidemiyolojik değerlendirmede; hastanemizde dört yıllık sürede MG sıklığı %4.8 (%95 CI, 3.9-5.5) olarak bulundu. Erkekler arasındaki sıklık %5.0 (%95 CI, 4.2-5.8) iken, kadınlarda %4.5 (%95 CI, 3.6-5.4) olarak hesaplandı (Şekil 12 ve 14). Erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.063). Yaş gruplarına göre görülme sıklığına bakıldığında; 40 yaş altında %1.9 (%95 CI, 1.6-2.2), 40-49 yaş arası %1.5 (%95 CI, 1.2-1.8), 50-59 yaş arası %3.9 (%95 CI, 3.0-4.8), 60-69 yaş arası %4.6 (%95 CI, 4.4-5.8), 70-79 arası %9.4 (%95 CI, 7.0-11.8) ve 80 yaş üzerinde %14.4 (%95 CI, 11.4-17.4) olarak

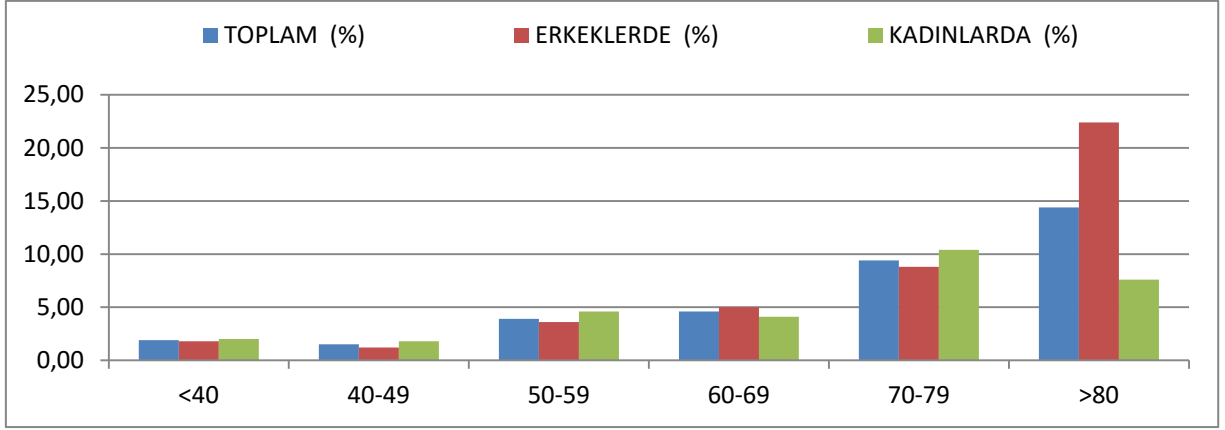
bulundu (Şekil 13 ve 14). Yaş grupları arasında giderek artan oranların olması bir önceki grup ile karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yıllara göre MG sıklığı incelendiğinde; 2010 yılında %4.4 (%95 CI, 3.1-5.7), 2011’de %4.2 (%95 CI, 3.0-5.4), 2012’de %5.1 (%95 CI, 3.7-6.5) ve 2013 yılında ise %5.3 (%95 CI, 4.0-6.6) olduğu tespit edilmiştir (Şekil 15). Yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).



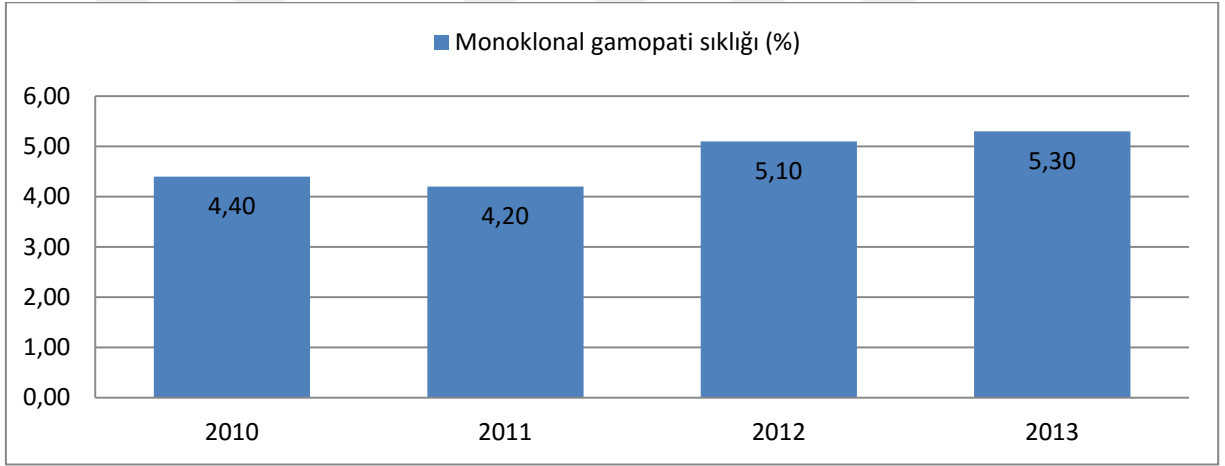
Şekil 12. Cinsiyete göre hastanemizde monoklonal gammopati sıklığı



Şekil 13. Yaş gruplarına hastanemizde göre monoklonal gammopati sıklığı



Şekil 14. Hastanemizde monoklonal gammopati sıklığının cinsiyet ve yaş grupları arasındaki ilişkisi

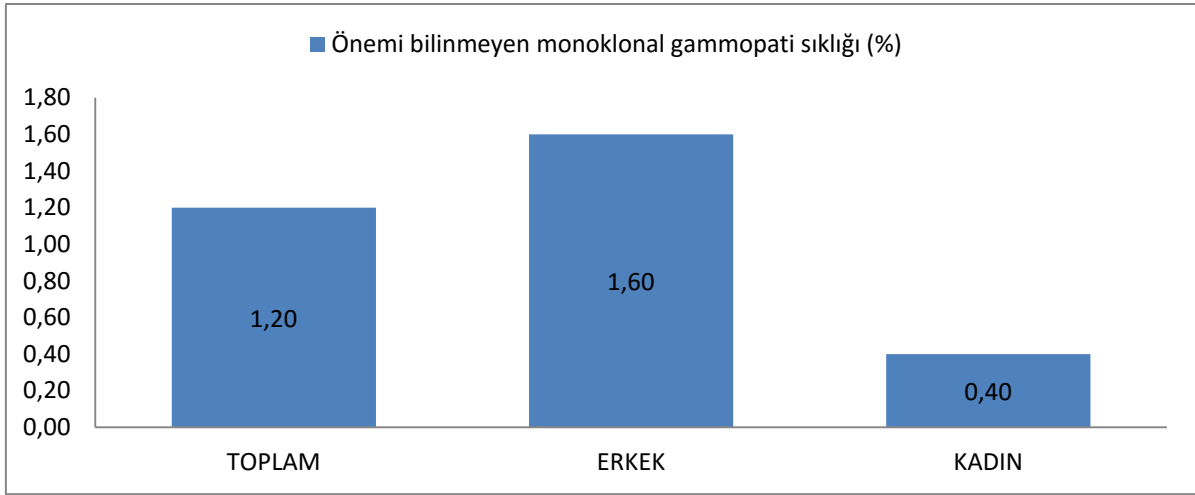


Şekil 15. Hastaların başvuru yılına göre monoklonal gammopati sıklığı

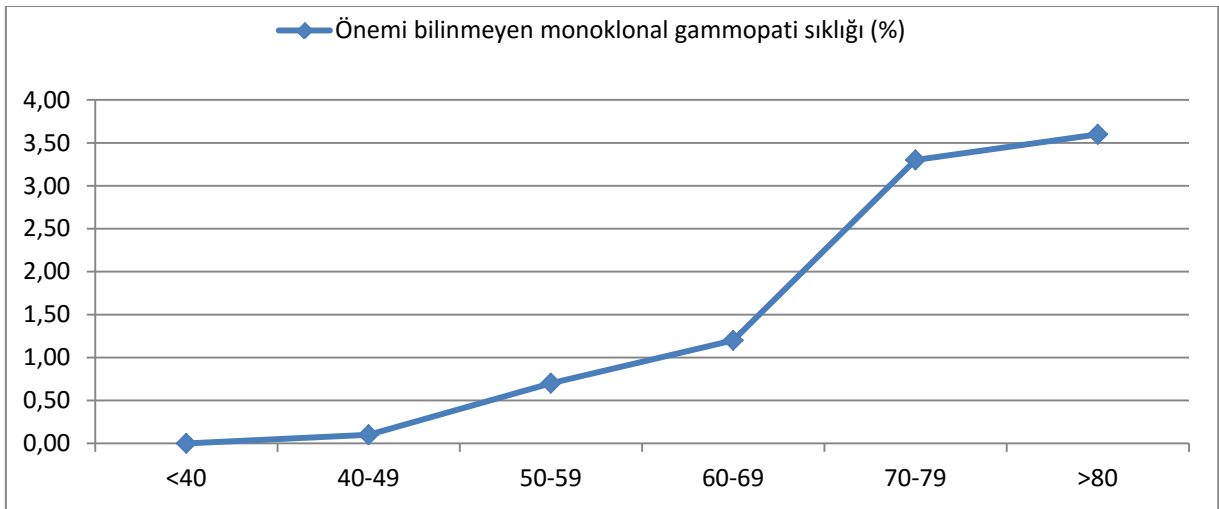
Monoklonal gammopati tespit edilen hastalar klinik tanılarına göre incelendiğinde; tüm tanı ölçütlerini karşılayarak tanı almış 7 adet MGUS ve kemik iliği incelemeleri olmamasına rağmen diğer tüm IMWG ölçütlerini karşılayan ve başka hastalık tanısına uymayan 43 adet olası MGUS olgusu bulundu. MGUS tanılı 50 hastanın %86'sının (n=43) erkek, %14'ünün (n=7) kadın olduğu görüldü. Yaş ortalaması 70.2 ± 5.6 (Dağılım: 43-88 yaş) bulundu.

MGUS olguları epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde; dört yıllık süreçte hastanemizdeki MGUS sıklığı %1.2 (%95 CI, 0.9-1.5) bulundu. Erkekler arasında sıklık %1.6 (%95 CI, 1.2-2.0) iken, kadınlarda ise %0.4 (%95 CI, 0.2-0.6) olarak hesaplandı (Şekil 16). Erkeklerde 4 kat daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.002$). Yaş gruplarına göre MGUS sıklığının dağılımına bakıldığında; 40 yaş altında MGUS tanısı alan

hasta olmadı. 40-49 yaş arası sıklık %0.1 (%95 CI, 0.08-0.12), 50-59 yaş arası sıklık %0.7 (%95 CI, 0.5-0.9) iken, 60-69 yaş arası %1.2 (%95 CI, 1.6-0.8), 70-79 yaş arası %3.3 (%95 CI, 2.7-3.9) ve 80 yaş üzerinde de %3.6 (%95 CI, 2.8-4.4) olarak bulundu (Şekil 17). Yaşla beraber artan MGUS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



Şekil 16. cinsiyete göre hastanemizdeki önemi bilinmeyen monoklonal gammopati sıklığı



Şekil 17. Yaş gruplarına göre hastanemizdeki önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

Tanı yıllarına göre MGUS sıklığına bakıldığında; 2010’ da %0.8 (%95 CI, 0.6-1.0), 2011 ‘de %1.3 (%95 CI, 1.0-1.6), 2012’ de %1.4 (%95 CI, 1.0-1.8) ve 2013’te de %1.2 (%95

CI, 0.9-1.5) olduğu saptandı. Yıllar aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

MGUS'lu olguların MM'a ilerlemesi açısından Mayo Klinik risk sınıflama modeline göre verilerine tam olarak ulaşılabilen 7 hasta değerlendirildiğinde 1 hasta yüksek riskli ve 1 hasta orta yüksek riskli bulundu. Hastaların çalışma süresince incelendiğinde yedi tanesinde de MM'a dönüşüm olmadığı görüldü. Laboratuvar verileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Mayo Klinik risk modeline göre önemi bilinmeyen monoklonal gammopatili hastaların özellikleri

Parametre	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7
M-protein (gr/dl)	0.4	1.1	1.2	0.7	1.8	0.9	2.6
Plazma hücre oranı* (%)	3	3	2	2	8	4	8
İmmunglobulin Tipi	IgM	IgG	IgG	IgG	IgG	IgG	IgA
Serum FLC** oranı	0.65	0.76	1.13	0.34	2.23	1.43	2.17
Risk Grubu***	DOR	DR	DR	DR	OYR	DR	YR

*Plazma hücre oranı (kemik iliğinde): Risk sınıflamasına dahil değildir ancak $>5\%$ olması yüksek risk kabul edilmektedir.

**FLC: free light chain (serbest hafif zincir)

***Rajkumar ve ark risk modeline göre: Düşük risk (DR): M-protein <1.5 gr/dl, IgG subtipi, normal serum hafif zincir oranı (0.26-1.65), Düşük-Orta Risk (DOR): herhangi bir faktör anormal, Orta-Yüksek Risk (OYR): herhangi iki faktör anormal, Yüksek Risk (YR): üç faktörde anormal.

Waldenström Makroglobinemisi tanısı alan 4 hastanın bir tanesinin 1999 yılından bu yana bu tanı ile takipte olduğu görüldü. Diğer 3 hasta yeni tanı olarak kabul edildi. Hastanemizdeki WM sıklığı 0.09 (95% CI, $0.07-0.11$) olarak bulundu. Bu 4 hastanın 2 si erkek, 2 si kadındı. 3 yeni tanılı hastanın diğer tetkikleri ve hasta dosyaları incelendiğinde; IgM düzeyleri sırasıyla 5420 mg/dl, 4320 mg/dl ve 4100 mg/dl olduğu görüldü. Bir hastaya acil plazmaferez uygulandığı ve bir hastaya da uygulanması planlandığı ancak kabul etmediği tespit edildi. Üçünün de nöropatik yakınmaları olduğu ve birinde alt gastrointestinal kanama nedeniyle yapılan kolonoskopisinde kanama bölgesi olan terminal ileumdan biyopsi sonucu lenfoplazmositer hücrelerden yoğun tutulum izlendiği görüldü. Üç hastanın da kemik iliği biyopsilerinde lenfoplazmositer hücre hakimiyeti tespit edildi.

Monoklonal gammopatili hastaların tanı sınıflandırması sonrası 3 hastanın sessiz MM olduğu tespit edildi. Hastanemizdeki SMM sıklığı 0.07 (95% CI, $0.06-0.08$) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 17'de özetlendi. Hastaların risk sınıflandırma modeline göre yapılan değerlendirmesinde 2 hasta MM'a ilerleme açısından

orta riskli olarak değerlendirildi. Ve takip sonucunda 2 sininde de MM geliştiği görüldü. Mayo Klinik risk sınıflandırma modeli ölçütleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Sessiz multipl myelom’ lu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Yaş (yıl)	64	58	72
Cinsiyet (E/K)	K	E	E
İkamet Adresi	EDİRNE	EDİRNE	EDİRNE
Tanı Tarihi (yıl)	2012	2010	2010
Geliş Şikayeti	BEL AĞRISI	BEL AĞRISI	BEL AĞRISI
İFE Ağır zincir tipi	IgG	IgG	IgG
İFE Hafif zincir tipi	Kappa	Kappa	Kappa

Tablo 18. Mayo Klinik risk sınıflama modeline göre sessiz multipl myelom’ lu hastaların semptomatik multipl myelom’ a dönüşmesinde etkili olan laboratuvar verileri.

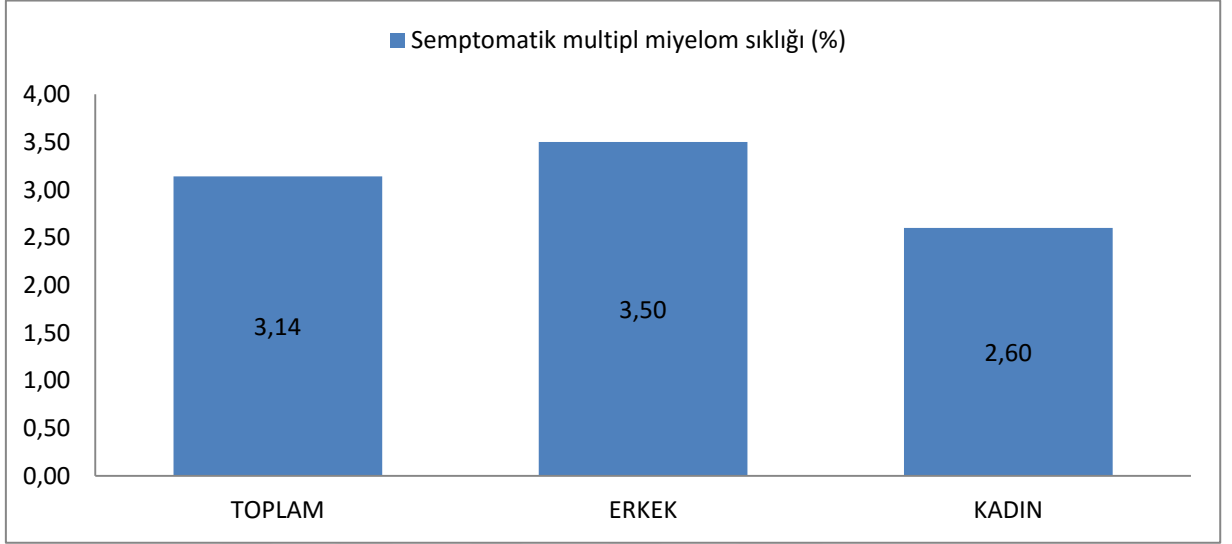
Parametre	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
M-protein (gr/dl)	2.2	4.1	4.0
Plasma hücre oranı (%)	12	22	17
Serum FLC oranı*	2.25	2.44	4.65
Risk Grubu	Düşük	Orta	Orta

*Serrum hafif zincir oranı normal değerleri: 0.125-8 arası.

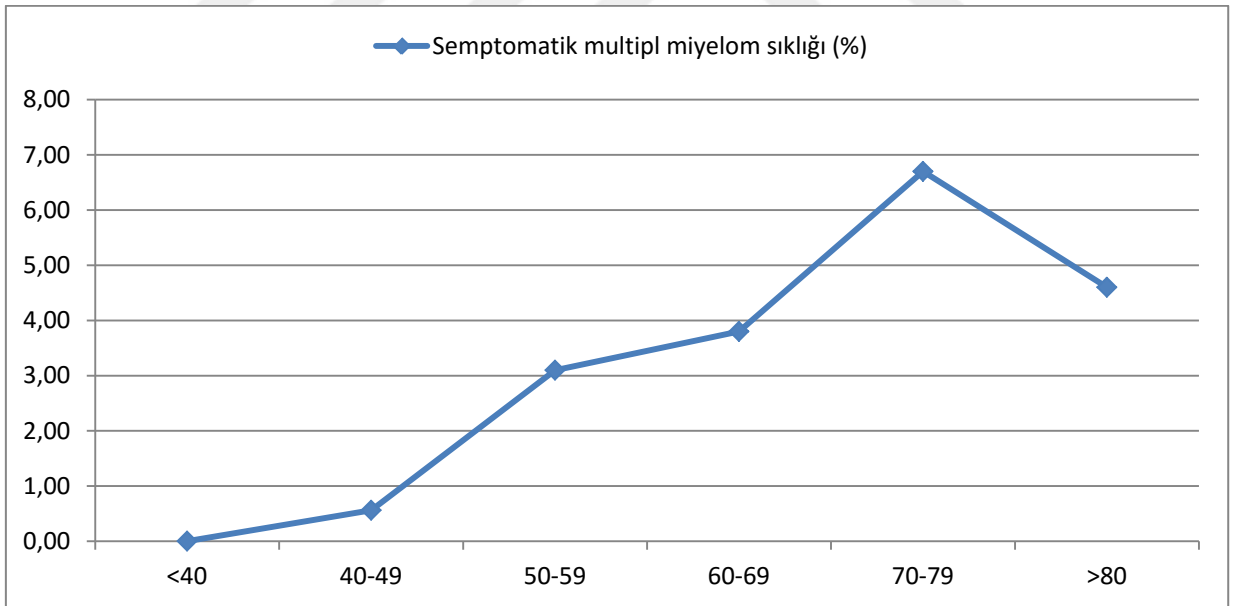
Not: Mayo Klinik risk modelinde: 1 kriter: düşük risk, 2 kriter orta risk ve 3 kriter olması yüksek risk kabul edilmiş.

Monklonal gammopatisi olan 199 kişilik hasta grubunun 129 kişi ile büyük kısmını oluşturan MM’lu hastaların epidemiyolojik değerlendirmesinde; dört yıllık süreçte hastanemizdeki MM sıklığı %3.14 (%95 CI, 2.99-3.29) bulundu. Hastaların %65.1’i erkek, %34.9’u kadındı. Yaş ortalaması 68.9±7.6 (Dağılım: 43-89 yaş). Erkeklerdeki sıklık %3.5 (%95 CI, 2.9-4.1) iken, kadınlarda %2.6 (%95 CI, 2.0-3.2) olarak saptandı (Şekil 18 ve 20). Erkeklerde 1.3 kat daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 40 yaş altında MM tanısı alan olmadığı görüldü. Diğer yaş gruplarında sıklık sırasıyla; 40-49 yaş arası %0.56 (%95 CI, 0.45-0.67), 50-59 yaş arası %3.1 (%95 CI, 2.6-3.6), 60-69 yaş arası %3.8 (%95 CI, 2.9-4.7), 70-79 yaş arası %6.7 (%95 CI, 5.2-8.2) ve 80 yaş üzerinde de %4.6 (%95 CI, 3.8-5.4) olarak hesaplandı (Şekil 19 ve 20). Yaşla beraber artış ve gruplar arasında fark olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0.05). Tanı koyulan yıllara göre görülme sıklığına bakıldığında; 2010’da %1.9 (%95 CI, 1.5-2.3), 2011’de %2.0 (%95 CI, 1.5-2.5), 2012’de %4.0 (%95 CI, 3.1-4.9) ve 2013’te

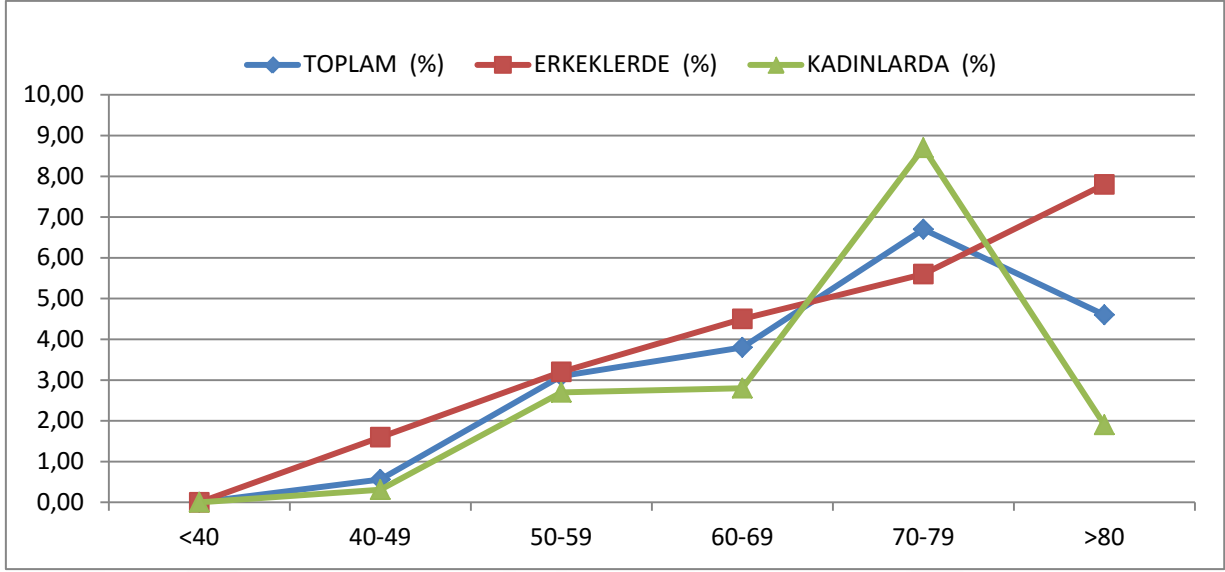
%4.0 (%95 CI, 3.1-4.9) olduğu ve yıllar arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı görüldü (Şekil 21) ($p>0.05$).



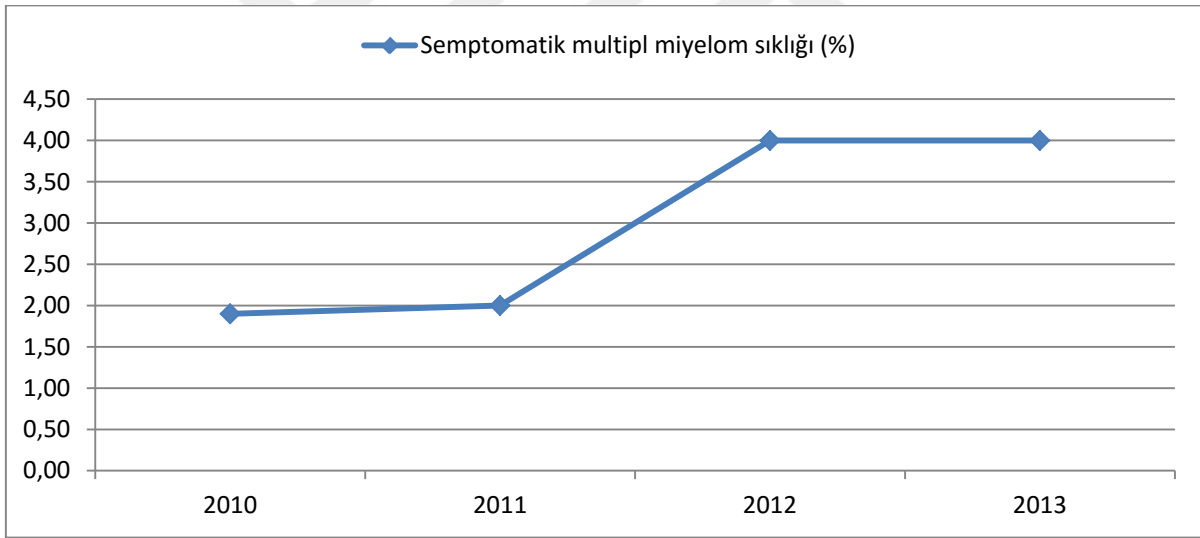
Şekil 18. Cinsiyete göre hastanemizdeki semptomatik multipl miyelom sıklığının dağılımı



Şekil 19. Yaş gruplarına göre hastanemizdeki semptomatik multiple myelom sıklığının dağılımı



Şekil 20. Hastanemizdeki semptomatik multipl myelom sıklığının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil 21. Hastaların tespit edildikleri yıllara göre semptomatik multiple myelom sıklığının dağılımı

Semptomatik multipl myelom tanısı alan 129 hastadan 103 tanesinin bu dört yıllık tarama döneminde yeni tanı aldığı, 26 tanesinin ise önceki yıllarda tanı alıp monoklonal pikinin devam ettiği (devam eden hastalık, nüks hastalık, relaps-refrakter hastalık) tespit edildi. Yeni tanı almış olan 103 MM’lu vakanın ayrıntılı demografik özellikleri Tablo 19’da gösterildi.

Tablo 19. Çalışma döneminde saptanan yeni tanı almış multipl myelomlu olguların demografik özellikleri

Parametre	Sayı (%)	Parametre	Sayı (%)
Yaş (yıl):		İkamet Adresi:	
<40	0	EDİRNE	40(38.8)
40-49	3(2.9)	KIRKLARELİ	22(21.5)
50-59	22(21.3)	TEKİRDAĞ	20(19.6)
60-69	39(37.8)	ÇANAKKALE	8(7.7)
70-79	32(31.3)	İSTANBUL	5(4.8)
≥80	7(6.7)	BALIKESİR	4(3.8)
ORTALAMA	68.9	DİĞER	4(3.8)
MEDYAN	66	Tanı Tarihi (yıl):	
DAĞILIM	43-89	2010	10(9.7)
Cinsiyet:		2011	18(17.4)
ERKEK	72(69.9)	2012	32(31)
KADIN	31(30.1)	2013	43(41.9)

Bu hastaların 98 tanesinin yatış dosyalarına ya da hastane otomasyon sisteminde kayıtlı olan epikrizlerine ulaşılabildi. Bu veriler incelenerek elde edilen bilgilere dayanılarak; hastaların 74 tanesinin (%75.5) poliklinik başvurusu sonrası tanı aldığı ve yatış yapıldığı, 24 tanesinin (%24.5) ise acil servisten yatırıldığı öğrenildi. Hastaların geliş şikayetleri arasında en sık olanlar Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Multipl myelomlu hastaların başvuru anındaki şikayetleri

Başvuru Şikayeti:	Sayı (%)	Başvuru Şikayeti:	Sayı (%)
BEL / SIRT AĞRISI	46(44.6)	YAYGIN AĞRI	8(7.7)
HALSİZLİK	40(38.8)	BİLİNÇ BULANIKLIĞI	8(7.7)
YAKINMASIZ	22(21.3)	BAŞ AĞRISI	6(5.8)
ATEŞ	18(17.4)	GÖRME BULANIKLIĞI	4(3.8)
KİLO KAYBI	14(13.5)	KANAMA	3(2.9)

Not: Hastaların gelişlerinde birden fazla şikayetleri olabildiğinde toplam %100 yapmamaktadır.

Hastaların özgeçmişleri diğer plazma hücreli hastalıkların varlığı açısından yatış dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminde var olan yatış epikrizlerinden incelendi. Elde edilen veriler Tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21. Tanı öncesi plazma hücreli hastalık geçmişi olan hastaların özellikleri.

Hastalık Adı:	Sayı (%)
Kemikte soliter plazmasitom	12(11.6)
Sessiz Multipl Myelom	4(3.8)
Amiloidoz	4(3.8)
Ekstramedüller plazmasitom	2(1.9)
MGUS	2(1.9)
Toplam:	24(23.3)

Hastaların soy geçmişleri hakkında yeterli veri elde edilemedi. Tespit edilebildiği kadar ile 3 hastanın birinci derece akrabasında plazma hücreli hastalık, 3 hastanın da birinci derece akrabasında hematolojik habis hastalık öyküsü olduğu görüldü.

Hastaların laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 22’de gösterildi.

Tablo 22. Multipl myelom tanısı almış hastaların laboratuvar verileri

Parametre:	Hasta sayısı:	Medyan Değer:	Dağılım:	Sınıflama:	Sayı (%):
Hemoglobin (gr/dl)	103	9.6	2.4-16.8	≤8 8.1-10.0 10.1-12.0 ≥12	28(27.1) 22(21.3) 41(39.8) 12(11.6)
Kreatinin (mg/dl)	103	1.1	0.4-9.6	<1.2 1.3-1.9 ≥2	27(26.2) 56(54.3) 20(19.4)
Kalsiyum (mg/dl)	103	9.4	7.0-16.8	<10.2 10.3-10.9 ≥11	48(46.6) 46(44.6) 19(18.4)
Total protein (gr/dl)	103	8.8	7.4-13	<8.3 >8.3	45(43.6) 58(56.3)
Albumin (gr/dl)	103	2.9	1.8-4.2	<3.5 ≥3.5	59(57.2) 44(42.7)
B ₂ - mikroglobulin (ng/ml)	103	4520	1210-16000	<3500 3501-5499 ≥5500	23(22.3) 46(44.6) 34(33.0)

Tablo 22“devam”. Multipl myelom tanısı almış hastaların laboratuvar verileri

Parametre:	Hasta sayısı:	Medyan Değer:	Dağılım:	Sınıflama:	Sayı (%):
CRP (mg/dl)	103	1.2	0-34	<0.34 0.35-4.9 ≥5.0	22(21.3) 46(44.6) 35(33.9)
Sedimentasyon (mm/saat)	103	72	42-120	<50 51-99 ≥100	9(8.7) 62(60.1) 32(31.0)
LDH (U/lt)	94	210	130-2230	<220 ≥220	41(43.6) 53(56.3)
Ürik asit (mg/dl)	88	4.8	2.8-14	<7.2 ≥7.2	67(76.1) 21(23.8)
Kreatinin klirensi (ml/dk)	72	58	6-160	<10 11-29 ≥30	8(11.1) 12(16.6) 52(72.2)
24 saat idrar total protein (mg/gün)	70	130	33-12000	<500 ≥500	38(54.2) 32(45.8)

Serum ve idrar protein elektroforezlerindeki M-pikinin lokalizasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 23’te gösterildi.

Tablo 23. Multipl myelomlu hastaların serum ve idrar protein elektroforezlerinde M pikinin lokalizasyonları

Elektroforez Bölgesi:	Serum Protein Elektroforezi Sayı (%)	İdrar Protein Elektroforezi Sayı (%)
γ	61(59.2)	13(59)
β – γ	20(19.4)	7(31.8)
β	15(14.5)	2(9.2)
α ₂	7(6.9)	-
Toplam:	103 (100)	22 (100)

Yüz üç hastanın 86’sından çalışılmış olan serum immunfiksasyon elektroforezleri incelenerek ve geriye kalanlarında hasta dosyalarından alınan verilere göre serum monoklonal protein tipleri Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Multipl myelomlu hastaların serum M-protein tipleri

M-protein tipi:	Sayı (%)
IgG, Kappa	49 (47.6)
IgG, Lambda	27 (26.2)
IgA, Kappa	14 (13.6)
IgA, Lambda	10 (9.7)
Belirsiz	3 (2.9)
Toplam:	103 (100)

Serum M-protein düzeyleri; 42 tanesinde 5 gr'ın üzerinde, 40 tanesinde 4-4.9 gr arasında ve 21 tanesinde 3-3.9 gr arasında bulundu. İdrar M-protein düzeyleri hesaplanamadı.

Hastaların kemik iliği biyopsi ve aspirasyon sonuçları hastane otomasyon sistemi aracılığı ile incelendiğinde 96 hastanın verisine ulaşıldı. Kalan hastaların biyopsi sonuçları dosyalarından temin edildi. Kemik iliği biyopsi/aspirasyon sonuçlarında belirtilmiş olan ya da tarafımızca kemik iliği yaymalarından sayılıp dosyalarına not edilmiş olan sonuçlara göre hastaların kemik iliği plazma hücre oranları Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Multipl myelomlu hastaların kemik iliği plazma hücre oranları

Plazma hücre oranı (%)	Sayı (%)
<10	0(0)
10-19	20(19.4)
20-29	21(20.4)
30-39	18(17.5)
40-49	23(22.5)
50-59	9(8.7)
60-69	7(6.7)
≥70	5(4.8)
Toplam:	103 (%100)

Hastaların radyolojik değerlendirmesinde konvansiyonel grafiler, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi yöntemlerinden bir veya birkaçı kullanılmış ve hastaların 72 tanesinde kemik hastalığı tespit edilmiş olup sonuçlar Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Multipl myelomlu hastalarda radyolojik bulgular

Bulgu:	Sayı (%)
Litik lezyon	38 (36.8)
Patolojik kırık	18 (17.4)
Kompresyon kırığı	14 (13.5)
Osteoporoz	43 (41.7)
Osteoskleroz	0 (0)
Negatif	31 (30)

NOT: Bazı hastalarda birden fazla bulgu bir arada olduğu için toplam %100 etmemektedir.

Hastalar Durie-Salmon ve Uluslararası (ISS) Evreleme sistemlerine göre evrelemeleri yapıldı. Evreleme sonuçları Tablo 27’de gösterildi.

Tablo 27. Multipl myelomlu hastaların evrelemesi

Durie-Salmon Evresi	Sayı (%)	ISS Evresi	Sayı (%)
1A	26(25.2)	1	23(22.3)
1B	4(3.8)	2	46(44.6)
2A	43(45)	3	34(33.1)
2B	6(5.8)		
3A	14(13.5)		
3B	10(9.7)		
Toplam	103 (%100)	Toplam:	103 (%100)

Taramalar sırasında 46 hastanın serum protein elektroforezlerinde monoklonal pik olmasına rağmen klinik ve laboratuvar verilerinin eksikliği, sonrasında klinik takiplerinin yetersiz oluşu ve özellikle hiçbirine ait kemik iliği biyopsi / aspirasyon sonucunun olmayışı nedeniyle tanı sınıflamasına dahil edilmede güçlük çekildi. Bu hastaların 43 tanesinde M-protein düzeyi <3 gr/dl, 3 tanesinde ise >3 gr/dl bulundu. 43 hasta diğer verilerdeki uyum nedeni ile olası MGUS olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Dünya nüfusu ile birlikte ülkemiz nüfusu yaşlanmakta ve daha önceleri pek rastlanılmayan hastalıklarla karşılaşılma sıklığı artmaktadır. Yaşlılıkta bilinen hastalıkların da görülme sıklığı da artmaktadır. Paraproteinemiler yaşlılıkla beraber sıklığı artan klinikopatolojik bulguların başında gelmektedir. Önceleri laboratuvar anormalliği ile karşımıza çıkmakta, daha sonraları ise artan anormal protein miktarı ile ilişkili olarak klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Anormal protein miktarı aynı zamanda var olan anormal hücrelerin miktarı ile ilişkili olup, hastalık yükünü göstermektedir. Her paraproteineminin habis hastalık olduğu veya habis hastalığa eşlik ettiği doğru değildir. Örneğin karaciğer parankim hastalığı olan olgularda da geçici ve/veya kalıcı paraproteinemi tabloları görülebilmektedir. Poliklonal gammopatilerin (PG) ayrılmasından sonra elde kalan monoklonal gammopatilerin (MG) ayrı bir şekilde değerlendirmesi gerekmektedir.

Ülkemizde paraproteinemilerle ilişkili gerek toplumsal ve gerekse hastane tabanlı bir epidemiyolojik veriye rastlayamadık. Paraproteinemilerin en sık ve en önemli bileşeni, MM olup, MM sıklığı ile de elde bir veri mevcut değildir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2015 yılında yapılan bir tez çalışmasına göre hastane verileri dikkate alınarak MM 'un yıllık görülme sıklığının ortalama %1.6 olduğu gösterilmiştir (105). Paraproteinemiler büyük küme ve MM onun en büyük alt kümesi olduğuna göre, MM dışında da paraproteinemi yapan plazma hücre hastalıkları olacaktır. Monoklonal gammopatiler hemen hemen bütün plazma hücre hastalıklarında görülebildiğinden (non-sekretuar MM hariç) bu grup hastalıklar için iyi bir tarama yöntemidir. Bu nedenle hemen her hastanede

yarı-tam otomatize sistemlerle yapılabilen protein ayırıştırması (protein elektroforezi) bunun için en uygun yöntemdir.

Serum protein elektroforezi (SPE); elektriksel uyarı ile proteinleri fiziksel özelliklerine göre ayıran, özellikle MG'lerin tarama ve tanısında hala ilk basamakta yerini koruyan laboratuvar yöntemidir (40). Laboratuvar pratiğinde kullanılan farklı türleri olup, otomatize tekniklerden kapiller protein elektroforezi oldukça yaygın kullanılmaktadır. MG'lerin saptanmasında kullanılan elektroforez yöntemleri arasında duyarlılık bakımından farklar olup; kapiller elektroforez ve agaroz jel elektroforezlerin M-protein tespitine yönelik yapılmış olan bir çalışmada, her ikisinin de duyarlılığı (%91-%92) benzer fakat özgüllükleri (%74-%81) farklı bulunmuştur (106). Biz çalışmamızda belirtilen tarihler arasında serum protein elektroforezlerinin çalışılmış olduğu Sebia Minicap marka kapiller protein elektroforezi cihazının kayıtlı verilerini kullandık. Bu yönteminde hem duyarlılığının hem de özgüllüğünün yüksek olması çalışmamız verilerinin oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda dört yıllık süreçte yapılmış ve saklanmış olan elektroforez kayıtlarını kullanarak; MG'ler ve alt gruplarının hastanemizdeki sıklığını araştırmayı planladık. Dört yıllık sürede hastanemize herhangi bir nedenle başvurmuş 81.850 kişiden 4106 tanesinden serum protein elektroforezi istenmiş olduğunu gördük. İstenilen SPE'lerin %46.2'sinin patolojik olduğu geri kalanın normal olduğu görülmektedir. SPE istenirken yaklaşık yarısının gereksiz yere istendiği, bu istemlerin iş ve ekonomik yükü arttırdığı görülmektedir. SPE konusundaki mezuniyet öncesi ve sonrası eğitimlerin yeterince yapılamadığı kanısındayız. Yıllara göre elektroforez istem sayısında artış olduğunu ve buna eşlik eden patolojik elektroforez verisinin artmadığını gördük. Artan elektroforez istem sayısını ön planda hastaneye başvuran hasta sayısındaki anlamlı artışa bağladık.

Serum protein elektroforezi sonuçları değerlendirilirken gamma bandında meydana gelen değişiklikler, poliklonal gammopati, monoklonal gammopati ve hipogammaglobulinemi olarak sınıflandırılır (40). Mayo Klinikte 2001 yılında yapılan bir çalışmada 148 hastanın serumları çalışılmış, 130'unda (%88) PG saptanmıştır. PG'li hastaların kliniği incelendiğinde; %61'inde karaciğer hastalığı, %28'inde bağ dokusu hastalıkları ve %8'inde kronik enfeksiyonlar olduğu görülmüştür (22). Çalışmamızda 4106 hastanın 928 inde (%22.6) PG saptanmış olup klinik bulguları ile değerlendirildiğinde, %30.7'sinde karaciğer hastalıkları, %20.4'ünde kronik enfeksiyonlar ve %11.4'ünde romatolojik hastalıklar olduğu görülmüştür. Karaciğer parankim hastalığının İtalyanlara göre az görülmesinin sebebi alkol kullanım oranının daha düşük olması olduğu düşünüldü. Ülkemizde viral hepatitlerin sıklığı yaygın

olmasına rağmen, 2006'dan bu yana hepatit B aşılması sayesinde sıklık azalmakta ve bu nedenle kronik karaciğer parankim hastalığının oranının daha düşük bulunduğu kanısına varılmaktadır.

Hipogammaglobulinemi immünglobulin düzeylerindeki düşüklüğün adıdır. Genetik yatkınlığın yol açtığı hereditör nedenler dışında birçok habis ya da iyi huylu hastalığın seyrinde de ortaya çıkabilmektedir (67). Çalışmamızda da hastaların %1.3'ünde hipogammaglobulinemi tespit edilmiş ve hipogammaglobulineminin daha çok sekonder nedenlere bağlı olduğu, sadece %3.7'sinin primer immün yetmezliklere bağlı olduğu görülmüştür.

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) MG taramasında; SPE, immünfiksasyon elektroforezi ve serum hafif zincir ölçümünü bir arada kullanımını önermektedir (1). Mayo Klinik hastaları ile yapılan geniş çaplı bir çalışmada SPE'nin taramada tek başına kullanıldığında hastaların %79'unu tespit edebildiği görülmüştür. Diğer testler ile kombine edildiğinde ise bu oran %98,6'ları bulmaktadır (107). Çalışmamızda tarama ölçütü olarak SPE'nde saptanabilen M-piki varlığını kullandık. Çalışma sırasında hipogammaglobulinemi saptanan hastaların etiyolojisi araştırılırken de bir kısmında altta yatan MM'a ikincil olduğunu gördük. Bu da hastanede MG sıklığını belirlememiz için tek başına SPE verilerimizin yeterli olsa da, MM gibi hastalık alt tipi belirtmek gerektiğinde gözden kaçan hastalar olabileceğini düşündürdü.

Monoklonal gammopati sıklığını değerlendirmek için yapılmış onlarca çalışma dikkate alındığında çoğunda tarama testi olarak agaroz jel yada selüloz asetat elektroforezi kullanıldığı görülmüştür (106,107). 2007 yılında İtalyanlarda MG sıklığını araştırmak için yapılan çalışmada; 2 yıllık süreçte, her yaş grubundan toplam 44,474 kişinin serumları kapiller elektroforez cihazı ile çalışılmış, monoklonal protein saptanan serumlar tiplendirme amaçlı serum İFE'nde değerlendirilmiş. Çalışmanın devamında kemik iliği biyopsisi ya da organ hasarı bulguları araştırılmamış ve MGUS ölçütü olarak sadece monoklonal protein varlığı ve düzeyinin <3 gr/dl olması alınmıştır. Bizde çalışmamızda benzer tarama ölçütlerini kullandık. Çalışmaya katılan popülasyonun medyan yaşı 69 yıl, %48'i erkek, %52.6'sı 50 yaş üzerindeymiş. Çalışma sonucunda; 1606 kişide (%3.6) monoklonal protein saptanmış. MG sıklığı erkeklerde %3.25, kadınlarda ise %3.95 olarak belirtilmiş. 50 yaş altında sıklık %0.8 iken, 50 yaş üstünde %6.02 olarak bulunmuş. Yaş gruplarına göre değerlendirmede 50 yaş üstü 10' ar yıllık zaman dilimlerine bölündüğünde; sırasıyla MG sıklığının %3.91, %5.72, %7.75, %8.67 ve 90 yaş üzerinde %12.75 olduğu bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda

medyan yaş 64 yıl olup, hastaların %60.8'i erkek ve %89.5'i 50 yaş üzerindedir. Hastanemizde MG sıklığı %4.8, erkeklerde %5.0, kadınlarda %4.5 olup, yaş gruplarına göre bakıldığında; 50 yaş altında %1.0 iken, 50 yaş üzerinde %6.1 bulunmuştur. 50 yaş üzeri 10' ar yıllık zaman dilimlerinde; sırasıyla %3.9, %4.6, 9.4 ve %14.4 tür. Verileri İtalyan grup verileri ile karşılaştırıldığında; 50 yaş üzeri ve yaş gruplarına göre dağılımın benzer olduğu ve milletler arası farklılık olmadığı görülmektedir. Literatürde sadece siyah ırkta bir farklılık olduğu, diğer ırklar arasında bir farklılık olmadığı bildirilmektedir (107,108).

Türkiye'de toplum ya da hastane kaynaklı MG sıklığını araştıran büyük çaplı çalışma literatürde bulunamadı. 2013 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hastaneye herhangi bir nedenle başvurmuş, yaş ortalaması 59 olan 688 hastanın serum İFE kullanılarak yapılan bir değerlendirmede; 126 SPE inde (%18.3) MG tespit edilmiş ve bunların 42 si (%33) MGUS, 83 tanesi (%65.8) MM tanısı almıştır. MGUS sıklığı %6.1 olarak belirtilmiştir (109).

Yüksek öğrenim kurumunun tez veri tabanı değerlendirildiğinde paraproteinemi sıklığını araştıran uzmanlık tezlerine rastlanmıştır. 2012 de Ankara Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından yapılan tez çalışmasında, Mamak'ta yaşayan 55 yaş ve üstü, yaş ortalaması 70.3 yıl olan 1013 kişinin SPE ile değerlendirilmesi sonucu 17 sinde (%1.6) MG tespit edilmiştir (110). Yine Ankara Üniversitesinde 2001 yılında yaş ortalaması 58.1 yıl olan 286 hepatit C li hastada MG sıklığı araştırılmış ve %12.9 (n=37) bulunmuştur. Bu hastaların 28 i MGUS tanısı almış, MGUS sıklığı %9.7 bulunmuştur (111).

Plazma hücre hastalıkları; plazma hücrelerinin homojen monoklonal protein üreten bir klonunun çoğalması ile tanımlanan bir grup birbirine benzemeyen hastalıktır. 2003 yılında IMWG tarafından tanımlanmış ve sınıflamaları yapılmıştır (1). 2006 da Mayo Klinikte plazma hücreli hastalık tanısı alan 1684 hastanın gruplandırmasına baktığımızda; %51'inin MGUS, %18 MM, %11 AL amiloidoz, %4 lenfoproliferatif hastalıklar (örn; kronik lenfositik lösemi), %6 sessiz multipl myelom (SMM), %3 Waldenström makroglobulinemisi (WM) ve %1'inin soliter ya da ekstrapredüller plazmositom olduğunu görmekteyiz (112). Çalışmamızda tespit edilen 199 MG'li hastanın yapılan sınıflama sonucunda en büyük grubu %64.8 ile MM'un oluşturduğu, takiben %25.1 ile MGUS, %2 ile WM, %1.5 ile SMM'nin geldiği görülmektedir. MM oranının bu kadar yüksek, MGUS oranının bu kadar düşük olması ön planda hastane temelli çalışma olmasına bağlanmıştır. Hastanemiz 3. basamak sağlık hizmeti veren bir kuruluş olduğundan ve çevre illerden de MM ön tanısı ile tedavi düzenlenmesi amacı ile hasta gönderildiğinden MM oranımızın yüksek olduğu düşünüldü.

Literatüre bakıldığında Türkiye’de plazma hücre hastalıklarının alt gruplarının belirlendiği bir çalışma bulunamamıştır. Tez girdileri incelendiğinde; 1981 yılında İstanbul’da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmış tez çalışmasında Türkiye geneli 75 klinikten paraproteinemisi olan hastaların verileri toplanmış ve incelenmiş; yaş ortalaması 64 yıl olan 481 hastanın %85’inin MM, %7.6’sının WM tanısı aldığı görülmüştür. MGUS tanısından çalışmada söz edilmemiştir (113).

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati sıklığını inceleyen çalışmalarda sıklık %0,05-%6,1 arasında değişmektedir (114). Bu çalışmaların bir kısmı hastanede yatan hastaları, bir kısmı ayaktan hastaları, bir kısmı genel popülasyonu ve bir kısmı da popülasyon serilerini kullanarak yapılmıştır (114-128). Ayrıca veri toplama ve M-protein tarama yöntemi olarak farklı metotlar kullanılmıştır. Çalışmalar arasında MG sıklığındaki değişkenlik bu farklılıklarla açıklanabilir. Bu tür çalışmalarda en doğru oran aslında ancak belli bir coğrafi bölgede, belli bir zaman dilimi için nüfus tabanlı olarak yapılan çalışmalardan elde edilebilir.

Nüfus tabanlı yapılan en büyük çalışmalardan olan Olmsted, Minnesota çalışmasında %3,2 (53) ve atom bombasına maruz kalan 52,802 kişinin tarandığı Nagasaki, Japonya çalışmasında MGUS sıklığı % 2,4 bulunmuştur (117). En yüksek sıklık; ABD’de Cohen ve ark. ’nın (115) yaptığı çalışmada olup, sıklık %6,1 bulunmuştur. Sonraki en yüksek oran Gana’da yapılan ve MGUS sıklığını %5,9 olarak tanımlayan çalışmadır (118). Bu çalışmaya katılanların %83’ünde malarya ,% 41’inde gonore ve daha az oranlarda diğer enfeksiyon öyküleri olması dikkat çekicidir (118). Yunanistan’da 1564 yatan hastadaki % 4,0 oranı sonrasında gelmektedir (54). Bunun yanında en düşük oranları veren Landgren ve ark. (116) (%0,05), Malacrida ve ark. (120) (%0,3) ve Carrel ve ark.’nın (121) (%0,3) yaptığı çalışmalarda genç yaştaki kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca Carrel ve Malagrida’ nın çalışmalarında M-proteini için daha düşük duyarlılığa sahip olan selüloz asetat elektroforez yöntemini kullanmışlardır (120,121). İsveç’ten Axelsson ve ark.’nın (122) yaptığı hastaneye müracaat eden %70’i 25 yaş üzerinde olan 6995 kişilik çalışmasında MGUS oranı %0,9 olarak bulunmuştur. Bazı büyük çalışmalarda ABD ’de 1987 yılında hastaneye başvuran 73,630 hastada MG sıklığı %1,2 olarak bulunmuştur(123). Fransa’da 1982 yılında 17,968 hastayı içeren Finistre çalışmasında ise MG sıklığı %1.7’dir (124). Yine Kyle ve ark. (36) tarafından 1972 de yapılmış toplum kaynaklı 1200 kişilik bir çalışmada sıklık %1.3 olarak bulunmuştur.

Tüm bu çalışmaların hasta tarama yöntemlerine ve kullandıkları MGUS tanımlarına bakıldığında; sadece Carrel ve ark.’nın (Yeni Zelanda), Anagnostopoulos ve ark.’nın

(Yunanistan), Axelsson ve ark.'nın (İsveç), Iwanaga ve ark.'nın (Japonya) ve Kyle ve ark.'nın (ABD, Kuzey Minesota) yapmış olduğu beş çalışmada IMWG'nin MGUS için tanımladığı üç ölçütte kullanılmıştır (36,117,119,121,122). Diğer çalışmalarda ise sadece M-protein düzeyinin <3 gr/dl olması ve organ hasarı bulgularının olmaması yeterli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaneye başvuran hastalarda yapılmış olup MGUS sıklığı %1.2 olarak bulundu. Bizde çalışmamızda IMWG ölçütlerinin tamamını kullanarak tarama yaptığımızda sadece 7 adet MGUS vakası bulunabildiğini gördük. 43 hastada ise M-protein düzeyinin 3 gr/dl'nin altında olması, organ hasarı bulgularının olmaması ve başka hastalık tanılarının olmaması nedeniyle olası MGUS olarak değerlendirdik. Sonuç olarak dört yıllık süreçte hastanemizde izlenen MGUS sıklığını %1.2 olarak saptadık. Literatürdeki MGUS sıklığını tarayan çalışmalar, hastane/toplum kaynaklı olması ve taramada kullanılan elektroforez yöntemine göre gruplandırılması ve çalışmamız ile karşılaştırılması Tablo 28 ve Tablo 29'da gösterilmiştir.

Literatürde MGUS için yıllık insidans 9- 64/100,000 kişi olarak belirtilmiş olup, insidans verisini veren üç çalışma bulunmaktadır. Neriishi ve ark. 'nın (125) 2003 yılında atom bombasına maruz kalanlar kişilerde yaptığı çalışmada 164/100,000 kişi yılı olarak bulunmuş olup, Ogmundsdottir ve ark.'nın (126) İzlanda çalışmasında 9/100,000, Ong ve ark.'nın (127) Hollanda çalışmasında 31/100,000 kişi yılı bulunmuştur (125-127). Çalışmamız hastane kaynaklı olup risk altındaki toplumu belirlemek mümkün olmadığından insidans hesabı yapmak uygun görülmemiştir.

Cinsiyete göre MGUS sıklığına bakıldığında, yapılan bir çok çalışmada; erkeklerde MGUS sıklığı kadınlara göre en az 1.5 kat daha fazla bulunmuştur (36,53,115,116,119,122,124). Özellikle bu fark 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan çalışmalarda daha belirgindir. Bizim çalışmamızda da MGUS sıklığının %1.6 ile erkeklerde kadınlardan dört kat daha fazla olması diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

MGUS' ta medyan tanı yaşı 70 yıl olup, sadece %2 hastanın 40 yaş altında olduğu bilinmektedir (53). Literatürdeki çalışmaların çoğunda MGUS sıklığının yaşla beraber artış gösterdiği görülmüştür (117,118,121,122). Kyle ve ark.'nın (53) 2006 yılında yayınlanan toplum kaynaklı Olmsted County, Minnesota çalışmasında; 50 yaş civarında MGUS sıklığı %1.7'lerde iken, 70 yaş üzerinde %4.6'lara, 85 yaş üzerinde ise %8.9'lara kadar artış olduğu görülmüştür. Özellikle erkeklerde yaşa bağlı artış daha dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda da yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, 50 yaş altında tanı alan

Tablo 28. Tarama yöntemi olarak kullanılan elektroforez yöntemine göre literatürdeki çalışmalarda önemi bilinmeyen monoklonal gammopati sıklığı ve çalışmamız ile karşılaştırılması (114-128)

TARAMA YÖNTEMİ	REFERANS	BÖLGE	YAŞ	KİŞİ SAYISI	MGUS SIKLIĞI	TOPLUM / HASTANE
Selülöz asetat elektroforez yöntemi kullanmış olan çalışmalar	Aguzzi et al, 1992	Kuzey İtalya	≥21	35,005	%2,0	Hastane
	Carrel et al, 1971	Yeni Zelanda	≥21	2192	%0,3	Toplum
	Iwanaga et al, 2007	Nagazaki, Japonya	≥42	52,781	%2,1	Toplum
	Kyle et al, 1972	Kuzey Minesota, ABD	≥50	1200	%1,3	Toplum
	Malacrida et al, 1987	İtalya	NA	102,000	%0,3	Hastane
	Saleun et al, 1982	Finistre, Fransa	≥50	21	%1,7	Hastane
Agaroz jel elektroforezi yöntemi kullanmış olan çalışmalar	Anagnostopulos et al, 2002	Yunanistan	≥50	1564	%4,0	Hastane
	Cohen et al, 1998	Kuzey Carolina, ABD	≥70	1732	%6,1	Toplum
	Kyle et al, 2006	Minesota, ABD	≥50	21,643	%3,2	Toplum
	Landgren et al, 2006	ABD	≥18	3,997,815	%0,05	Toplum
	Vladutiu et al, 1987	ABD	NA	73,630	%1,2	Hastane
Kağıt elektroforez yöntemi kullanmış olan çalışmalar	Axelsson et al, 1966	Kuzey İsveç	≥25	6995	%0,9	Hastane
	Hallen et al, 2002	İsveç (Bakım evi)	≥70	294	%3,1	Hastane
Kapiller elektroforez yöntemi kullanmış olan çalışmalar	Vernocchi et al, 2015	İtalya	≥18	44,474	%3,6	Toplum
	Mevcut çalışma verileri	Mevcut çalışma, Edirne	≥18	4106	%1,2	Hastane

Tablo 29. Literatürdeki önemi bilinmeyen monoklonal gammopati sıklığını inceleyen hastane ve toplum tabanlı çalışmaların mevcut çalışma ile karşılaştırılması (114-128)

TOPLUM/ HASTANE	BÖLGE	YAŞ	KİŞİ SAYISI	MGUS SIKLIĞI	TARAMA YÖNTEMİ	REFERANS
Hastane tabanlı çalışmalar	Kuzey İtalya	≥21	35,005	%2,0	Selülöz asetat elektroforez ve immünfiksasyon	Aguzzi et al, 1992
	Yunanistan	≥50	1564	%4,0	Agaroz jel elektroforez ve immünfiksasyon, Kemik iliği incelemesi	Anagnostopoulos et al, 2002
	Kuzey İsveç	≥25	6995	%0,9	Kağıt ve immünelektroforez, Kemik iliği incelemesi.	Axelsson et al, 1966
	İsveç (Bakım evi)	≥70	294	%3,1	Kağıt elektroforez, İmmünelektroforez	Hallen et al, 2002
	İtalya	NA	102,000	%0,3	Selülöz asetat elektroforez, İmmünelektroforez	Malacrida et al, 1987
	Finistre, Fransa	≥50	21	%1,7	Selülöz asetat elektroforez, İmmünelektroforez	Saleun et al, 1982
	ABD	NA	73,630	%1,2	Agaroz jel elektroforez, İmmünelektroforez	Vladutiu et al, 1987
	Mevcut çalışma, Edirne	≥18	4106	%1,2	Kapiller elektroforez	Mevcut çalışma 2015
Toplum tabanlı çalışmalar	Yeni Zelanda	≥21	2192	%0,3	Selülöz asetat elektroforez, Kemik iliği incelemesi	Carrel et al, 1971
	Kuzey Carolina, ABD	≥70	1732	%6,1	Agaroz jel elektroforez, İmmünfiksasyonelektroforezi	Cohen et al, 1998
	Nagazaki, Japonya	≥42	52,781	%2,1	Selülöz asetat elektroforez, İmmünelektroforez, Kemik iliği incelemesi	Iwanaga et al, 2007
	Kuzey Minesota, ABD	≥50	1200	%1,3	Selülöz asetat elektroforez, İmmünelektroforez, Kemik iliği incelemesi	Kyle et al, 1972
	Minesota, ABD	≥50	21,643	%3,2	Agaroz jel elektroforez, İmmünfiksasyon elektroforezi	Kyle et al, 2006
	ABD	≥18	3,997,815	%0,05	Agaroz jel elektroforezi, İmmünelektroforez	Landgren et al, 2006
	Gana	≥50	917	%5,9	Agaroz jel elektroforez, İmmünfiksasyon	Landgren et al, 2007
	Tayland	≥50	3260	%2,3	Agaroz jel elektroforez, immünfiksasyon	Phandee et al, 2004
	İtalya	≥18	44,474	%3,6	Kapiller elektroforez, İmmünfiksasyon elektroforezi	Vernocchi et al, 2015

olgu bir tane olup. 50 yaş civarı %0,7 olan MGUS sıklığı, 80 yaş üzerinde %3.6 ile kat kat artış göstermektedir.

MGUS tanısı için M-protein serum düzeyi <3 gr/dl, kemik iliği plazma hücre oranı <%10 olmalı ve organ hasarı bulgusu olmamalıdır (2). Olmsted County, Minnesota çalışmasında MGUS' lu olguların M-protein düzeylerine bakıldığında; %63.5'inde 1 gr/dl'nin altında, %16.6'sında 1-1.49 gr/dl, %15.4'ünde 1.5-1.99 gr/dl ve %4.5'inde ≥ 2 gr/dl olduğu görülmüş (53). Bizim çalışmamızda da; %42'si 1 gr/dl'nin altında, %42'si 1-1.49 gr/dl arası ve %16'sı >1.5 gr olarak çalışma ile benzer bulundu. Aynı çalışmada hastaların kemik iliği biyopsileri olmadığı için yine Kyle ve ark.'nın (112) 2006 da yayınlanan 1384 hastanın izlendiği çalışmasında kemik iliği plazma hücre oranı hepsinde %10'un altında ve ortalaması %3 (dağılım, %0-10) bulunmuş. Bizim çalışmamızda sadece 7 hastanın kemik iliği biyopsi verisi olup, ortalama plazma hücre oranı %4.2 (dağılım, %2-8) bulundu.

Olmsted County, Minnesota çalışmasında hastaların MGUS tipini belirlemek için yapılan İFE sonuçlarında immünoglobulin ağır zincir dağılımlarına bakıldığında; %68.9 IgG, %17.2 IgM ve %10.8 IgA olduğu, hafif zincir tipinin ise; %62 kappa, %38 lambda olduğu görülmüş (53). Bizim çalışmamızda sadece 7 hastanın immünoelektroforez sonuçları olup benzer şekilde; %71.4 ile en sık IgG, %14.3 IgM ve %14.3 IgA olarak saptandı. Hafif zincirlerde ise %85.7 kappa ve %14.3 lambda olup kappa hakimiyeti daha ön planda bulundu.

Kyle ve ark.'nın (71,112) Mayo klinikte 241 hastanın ve Kuzey Minnesota'da 1384 hastanın 25 yıl takip edildiği iki büyük çalışmasında MGUS'lu olguların sırasıyla yıllık %1.5 ve %1.0 oranında MM' a ilerlediği görülmüş olup, Turesson ve ark.'nın (72) 2013'te yayınlanan 738 MGUS vakasını 30 yıl boyunca izlediği çalışmanın sonucunda ise; %10,6 MM a ilerleme olduğu ve beklenenin aksine %15.4 ile daha yüksek oranda ise myelom dışı lenfoproliferatif hastalık geliştiği saptanmıştır. MGUS' un MM'a dönüşümü açısından Mayo Klinik modeli risk faktörleri Rajkumar ve ark. (73) tarafından tanımlanmış ve 2010 yılında IMWG tarafından kılavuzlarda yerini almıştır. Bizim çalışmamızda; verilerine tam olarak ulaşabildiğimiz 7 olgunun, bu risk ölçütlerine göre 1inin yüksek riskli ve 1 tanesinin de orta-yüksek riskli olmasına rağmen takip süresince MM'a ya da başka bir lenfoproliferatif hastalığa dönüşümü saptanmadı.

Multipl myelom epidemiyolojisi ile ilgili literatür taramalarında myelom görülme sıklığından çok insidansı ile ilgili çalışmalar olduğu görüldü. Hastalıkla ilgili yapılmış olan büyük insidans çalışmalarından biri olan Olmsted County, Minnesota çalışmasında 6 onluk

zaman dilimi boyunca hastaların insidansları belirlenmiştir. 1935’li yıllarda 1 / 100,000 kişi-yılı olan insidansın, 10-12 şer yıllık periyotlar ile; 2.9/100,000- 3.1/100,000- 4.1/100,000 ve en son 1991-2000 arasında 4.7/100,000 kişi-yılı şeklinde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Erkeklerde oranın kadınlara göre 1.5 kat daha fazla olduğu görülmüş, yaş grupları incelendiğinde; 40-49 yaş arasında 2/100,000 kişi-yılı iken 80 yaş üzerinde 38/100,000 olarak hesaplanmıştır (80). Çalışmamızda MGUS’ ta da olduğu gibi risk altındaki toplumu belirlemek imkansız olduğundan ve hastane kaynaklı çalışma olduğundan insidansı hesaplamak mümkün olmamıştır. Hastanemizde görülme sıklığı %3.4 bulundu. Erkekler arasında sıklığı %3.5 ile kadınlara göre 1.5 kat daha yüksek tespit edildi. 40-49 yaş arasında %0.56 olan sıklığın, yaşla beraber artış göstererek 70 yaş üstünde % 6.7 olduğu saptandı.

Multipl myelomun tanısında 2003 yılında belirlenen IMWG ölçütleri kullanılmaktadır (2). Bu ölçütlere ek olarak yine Uluslararası Myelom Çalışma grubu tarafından 2014 yılında ciddi organ hasarı bulgusu olmayan hastaların da multipl myelom tanısı alacağı şekilde üç ölçüt daha eklenmiştir. Bunlar; kemik iliği klonal plazma hücre sayısının ≥ 60 olması, serum serbest hafif zincir oranının ≥ 100 olması ve manyetik rezonans görüntülemeye >1 ve >5 mm fokal lezyon varlığıdır (86). Çalışmamızın tarama yapıldığı dönemde henüz bu ölçütler belirlenmediği için hastaların tanısı 2003 IMWG ölçütlerine göre değerlendirildi.

Multipl myelom hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği, şu ana kadar yapılmış en geniş çaplı iki çalışma Kyle’ın (76) 1975 te Mayo Klinik verileriyle yayınlanan 869 olguluk çalışması ve yine Kyle ve ark.’nın (128) 2003 te Mayo Klinik verileri kullanılarak yayınlanan 1027 hastalık çalışmasıdır. 1975 teki çalışmada hastaların sadece %2’si 40 yaş altında, %23’ü ise 70 yaşın üzerinde ve çalışmaya dahil edilen hastaların %61’i erkektir. 2003 teki çalışmada ise; hastaların %2’si 40 yaş altı olup, %38’i 70 yaşın üzerinde bulunmuştur. Hastaların %59’u erkektir. Medyan yaş 66 yıldır (dağılım, 20-92). Çalışmamız planlanırken ön planda bu iki çalışma örnek alınmıştır. Bizim verilerimizde de medyan yaş 66 yıl olup (dağılım, 43-89), hastaların %69.9’u erkektir. 40 yaş altında hiç hasta olmayıp, 70 yaş üzerinde bu oran %38’dir.

Hastaların geliş şikayetleri açısından bakıldığında, 1975 teki çalışmada %68’inde kemik ağrısı ve %62’sinde anemi semptomları mevcutmuş (128). 2003 teki çalışmada %58 kemik ağrısını, %32 ile halsizlik ve %24 ile kilo kaybı izlemekteymiş (76). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru şikayeti %46 ile kemik ağrısı olup; en sık bel ve sırt bölgesinde olduğu görüldü. Kemik ağrısını %40 ile halsizlik izlerken, hastaların %22’si hiçbir şikayeti olmayıp farklı nedenlerden dolayı başvurularında tanı aldılar.

Kyle ve ark.'nın (76) 2003 teki çalışmasında hastaların öz geçmişleri değerlendirildiğinde; 19 hastada solid organ tümörü, 7 hastada da plazma hücreli hastalık dışı hematolojik habis hastalık saptanmıştır. Plazma hücreli hastalık geçmişi incelendiğinde; %20'sinde MGUS, %9'unda sessiz MM, %5 inde soliter plazmositom, %0.4'ünde ekstrapedüller plazmositom ve %1'inde primer amiloidoz olduğu görülmüş. Toplam olarak %36 hastada geçmişlerinde düşük tümör yüklü plazma hücreli hastalık olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da; %11.6 hastada soliter plazmositom, %3.8'inde sessiz multipl myelom, %3.8'inde amiloidoz, %1.9'unda MGUS ve %1.9'unda ekstrapedüller plazmositom olmak üzere toplamda %23.3'ünde plazma hücreli hastalık geçmişi olduğu bulundu.

Bin yirmi yedi hastanın 16 sının (%2) ailesinde MM olduğu ve %6'sında da ailede hematolojik habis hastalık olduğu saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda soy geçmiş verileri yetersiz olduğundan tespit edilebildiği kadar ile 3 hastanın birinci derece akrabalarında plazma hücreli hastalık olduğu, 3 hastaninkilerde de hematolojik habis hastalık öyküsü olduğu görüldü.

Hastalar myelomun organ hasarı bulguları açısından değerlendirildiğinde; anemi myelomlu hastalarda önemli bulgulardan biri olup, Hb <10 gr/dl olması myelom tanısında IMWG ölçütleri arasında da yer almaktadır (2). Yapılan çalışmalarda en sık organ hasarı bulgularından biri olduğu gösterilmiştir. Kyle'ın (76) 1975 teki çalışmasında myelomlu hastalarda anemi oranı %62, Hb <10 gr/dl hasta oranı ise %33 olarak bulunmuştur (128). 2003 teki 1027 hastalık çalışmada ise; 8 gr/dl'nin altında hemoglobin değeri %7, tanısız olarak 10 gr/dl'nin altında ise %35 olarak bildirilmiştir (76). PETHEMA grubunun 914 hastalık bir çalışmasında 9 gr/dl altında Hb değeri %37 hastada bulunmuştur (129). Bizim verilerimize göre; %88.2 hastada anemi var olup, Hb< 10 gr/dl olan hasta oranı %48.4 ile diğer tüm çalışmalara göre daha yüksektir. Bu oran ile olgularımızda tanısız gecikme olduğu görülmektedir. Sağlık çalışanları ve halkın bilgilendirilmesi ve MM konusundaki farkındalığın artırılması için çaba gösterilmesi gerektiği görülmektedir.

Böbrek yetmezliği myelom hastalarında organ hasarı bulgularından ve tanı ölçütlerinden biri olması yanında, yaşam kalitesini etkilemesi ve mortaliteye sebebiyetinin yüksek olması nedeniyle önemli bulgulardan biridir (2,76). Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında böbrek yetmezliği olduğu ve %19-25'inde kreatinin >2 mg/dl olduğu görülmüştür (76,128,129). 2003 yılındaki Mayo Klinik çalışmasında kreatinin >2 mg/dl olan hasta oranı %19 bulunmuştur (76). Çalışmamızda hastaların Mayo Klinik verileri ile benzer şekilde hastaların %19.6'sında kreatinin 2 mg/dl'nin üzerinde bulunmuş, kreatinin klirensi

bakılan 72 hastanın %8'inde klirens < 10 ml/dk saptanmış ve 7 hasta hemodiyaliz tedavisi almak zorunda kalmıştır.

Hiperkalsemi özellikle kardiyak aritmi riski ve böbrek yetmezliğini arttırması nedeniyle myelomlu hastalarda prognostik önemi olan bir diğer bulgudur. IMWG ölçütleri arasında yer alır (2). Kyle ve ark.'nın (76,128) 1975 ve 2003 teki iki büyük çalışmasında kalsiyum değeri >11 mg/dl olan hasta oranları sırasıyla %30 ve %13 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oran %18.4 olarak bulunmuştur.

Myelomda en sık görülen ve hastanın başvuru şikayetlerinden en önemlilerinden biride kemik hastalığıdır. IMWG tanı ölçütleri arasında da yer almaktadır. Hastanın morbiditesini en çok arttıran nedenlerdendir (2). 2003 yılı Mayo klinik verilerine göre; hastaların %66'sında litik lezyon izlenmiş olup, %26'sında patolojik kırık, %22'sinde ise kompresyon kırığı ve %23'ünde de osteoporoz görülmüştür (76). Çalışmamızda da; en sık %36 ile litik lezyona rastlanırken, osteoporoz oranı da %22.3 olarak bulunmuştur.

Myelomlu hastalarda serum protein elektroforezi verileri değerlendirildiğinde; 2003 yılındaki Mayo Klinik verilerinde %82 hastada MG saptanmış ve hastaların %54 ünün M-piki gamma bandında yer aldığı görülmüştür (76). SPE'ni tarama yöntemi olarak kullandığımız çalışmamızda 103 hasta monoklonal pik varlığına göre tanı almış olup bu hastaların %59.2'sinin gamma bandında pik olduğu görüldü.

Serum immünfiksasyon elektroforezi sonuçlarına göre; Kyle ve ark.'nın (76) 2003 verilerinde en sık %34 ile IgG Kappa tipi ve takiben %18 ile IgG Lambda tipi olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; %47.6 ve %26.2 oranları ile en sık bu iki tip izlendi. IgM, IgD ve IgE tipi myelom saptanamadı.

Kemik iliği plazma hücre oranının da myelomda tanı ve prognostik önemi vardır. Mayo Klinik 2003 verilerinde; %4 hastada <%10 plazma hücre oranı bulunmuş ancak mevcut organ hasarı bulguları nedeni ile myelom tanısı koyulmuştur. %60 ın üzerinde plazma hücresi tespit edilen hasta oranı %34 tür (76). Çalışmamızda <%10 un altında plazma hücresi olan hastamız yoktur. Hastaların %12sinde ise %60 ve üzeri plazma hücre oranı bulundu.

Multipl myelomda tanı ölçütleri arasında yer almasa da prognostik önemi olduğu gösterilmiş laboratuvar verileri mevcuttur. Bunlar arasında; β 2 mikroglobulin, CRP ve LDH yer alır (131-136). 2003 Mayo Klinik verilerinde β 2 mikroglobulin düzeyi normal olan %25 hasta varken, hastaların %33 ünde evrelemede de anlamlı sınır olan 3500 ng/ml'nin üzerinde görülmüştür. Bizim çalışmamızda; β 2 mikroglobulin düzeyi hastaların %22.3 ünde 3500

ng/ml'nin altında, %33 ünde 5500 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. CRP değeri ≥ 5 gr/dl olan hasta oranımız %33.9 ve LDH yüksekliği olan hasta oranımız da %56.3 bulundu.

Albumin düzeyi myelom Uluslararası evrelemesinde önemli bir gösterge olup ayrıca prognostik önemi olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (76). Mayo Klinik 2003 verilerinde 3 gr/dl altında albumin izlenen hasta oranı %15 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların %57'sinde 3.5 gr/dl'nin altında albumin olduğu görüldü.

Total protein yüksekliği serumda M-protein miktarının yüksek olduğunun göstergesi olup özellikle hastalarda hiperviskozite gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir. Dolaylı yoldan hastaların prognozunda önemli bir parametre halini almıştır (51,86). Çalışmamızda; total protein düzeyinin laboratuvar verilerimizin üst sınırından yüksek olan hasta oranı %56 olarak bulunmuştur. >10 gr/dl olan hasta oranı %19 dur.

Multipl myelom temel olarak iki evreleme sistemi ile değerlendirilir. Bu evreleme sistemlerinin hastalık seyrini değerlendirmede de önemli olduğu gösterilmiştir (76,89,128). Çalışmamızda Durie-Salmon sistemine göre yapılan evrelemede; 43 hasta (%45) ile en çok evre 2A ya rastlanmıştır. Uluslar arası evreleme sistemine (ISS) göre ise en çok 46 hasta (%46.4) ile evre 2 hasta saptandı.

Hastaların ilk basamak almış olduğu tedaviler Mayo Klinik 2003 verilerine bakıldığında; %56 ile melfalan-prednisolon ilk sırada olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise %35.9 ile VAD (Vinkristin- Adriamisin- Dexametazon) rejimi ilk sırayı almaktadır.

Literatürde sessiz MM un yeni tanı myelomların %15 kadarını oluşturduğu gösterilmekle beraber, SMM ile ilgili yapılmış büyük çapta prevalans çalışması yoktur (137). SMM' un myeloma ilerleme riski Mayo Klinik modeli ile değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda; 1 risk faktörü varlığında progresyon 10 yılda, 2 risk faktöründe 5 yılda ve 3 risk faktörü varlığında ise 1.9 yılda olduğu gösterilmiştir (93). Çalışmamızda sadece 3 hasta SMM tanısı almış olup hastanemizde görülme sıklığı %0.07 olarak belirlenmiştir. Risk modeline göre değerlendirildiğinde ise; 2 hasta, 2 risk faktörü varlığı ile orta riskli kabul edilmiş ve tarama sürecinin sonuna yakın myeloma dönüştükleri saptanmıştır. Ayrıca yeni tanı alan myelom hastalarımızın da 4 tanesinde özgeçmişlerinde SMM olduğu tespit edilmiştir.

Waldenström makroglobulinemisi nadir görülen düşük dereceli lenfoplazmositik lenfoma olup, 2006 Mayo Klinik verilerine göre 1684 plazma hücreli hastalığı olan vakanın sadece %3'ü WM tanısı almıştır (112). Kyle ve Garton'un (138) 1987 yılında IgM monoklonal gammopatisi olan 430 hastayı inceledikleri çalışma sonuçlarına göre; WM olan

hastaların neredeyse hepsinde nöropati olduğu, %15-20 oranlarında ise hepatomegali, splenomegali ya da lenfadenopati eşlik ettiği bulunmuştur. Çalışmamız döneminde 3 hasta WM tanısı almış ve 1 hastada 1999 yılından beri tarafımızda takiptedir. Hastanemizdeki WM sıklığı; %0.09 olarak hesaplanmıştır. Hastaların üçünün de nöropati semptomları ve lenfadenopatileri mevcuttur.



SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezine 1 Ocak 2010-31 Aralık 2013 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvurmuş ve tetkikleri arasında serum protein elektroforezi istenmiş 4106 adet olgunun elektroforez verilerini geriye dönük tarayarak yaptığımız ve monoklonal gammopati ve alt gruplarının sıklığını araştırdığımız çalışmamızda;

- 1) Hastaneye başvuran olguların %5'inden serum protein elektroforezi istendiği ve istenen elektroforezlerin %46.2'sinin patolojik olduğu yani yarısından fazlasının gereksiz yere istendiği görüldü.
- 2) Elektroforezlerin %22.6'sında poliklonal gammopati tespit edildiğini ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre poliklonal gammopati tespit edilen olgularda karaciğer hastalıklarının %22.4 ile beklenenden az yere sahip olduğu saptandı.
- 3) Hipogammaglobulinemi tespit edilen olguların sadece %3.7'sinin primer immün yetmezlik olduğu, geri kalan büyük kısmında ise altta yatan habis ya da iyi huylu hastalığa bağlı immünoglobulin düşüklüğü meydana geldiği görüldü.
- 4) Hipogammaglobulinemi saptanan olguların bir kısmında altta yatan multipl myelom olması, tarama metodu olarak serum protein elektroforezlerinde M-piki varlığını kullanmanın tüm monoklonal gammopati alt grubunda yer alan hastalıkları tespit edemeyeceğimizi gördük.
- 5) Tarama sonucunda dört yıllık süreçte hastanemizde monoklonal gammopati sıklığını %4.8 olarak saptandı. Olguların medyan yaşı 69, %60.3'ü erkek ve %89.5'i 50 yaş üzerinde olduğu görüldü. Erkeklerde %5.0, kadınlarda %4.5 olan monoklonal gammopati sıklığının cinsiyete göre aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0.132).

- 6) Plazma hücreli hastalıkların dağılımına bakıldığında; %64.8 ile multipl myelomun en sık olduğu, %25.1 ile önemi bilinmeyen monoklonal gammopatinin ikinci sırada yer aldığı saptandı.
- 7) Hastanemizde MGUS sıklığı %1.2 olarak saptandı. Erkeklerde %1.6 olan MGUS sıklığının kadınlara göre 4 kat daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.002$).
- 8) MGUS tanısı alan olguların yaş ortalamasının 70.2 ve %86 sının erkek olduğu görüldü. 40 yaş altında MGUS tanısı alan olgu olmadığı ve 80 yaş üzerinde %3.6 oran ile en sık izlendiği, yaşla beraber MGUS sıklığında artış olduğunu saptandı.
- 9) MGUS olgularının risk sınıflama modeline göre iki hasta multipl myeloma dönüşüm açısından yüksek riskli olmasına rağmen izlem sürecinde dönüşüm olmadığı görüldü.
- 10) Multipl myelom'un hastanemizde çalışma sürecinde görülme sıklığı %3.4 olarak bulundu. Erkeklerde %3.5 görülme sıklığı kadınlara göre 1.5 kat daha fazla izlendi ve cinsiyete göre görülme sıklığında olan fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.003$).
- 11) Multipl myelom tanısı alan olgularda yaş ortalaması 68.9 bulundu ve olguların %65.1'i erkekti. 40 yaş altında tanı alan olgu olmadığı ve 70 -79 yaş arası sıklığının %6.7 ile diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$).
- 12) Multipl myelom'lu olguların kliniğe en sık geliş şikayetinin kemik ağrısı (%46), en sık laboratuvar bulgusunun da anemi (%88.2) olduğu saptandı.
- 13) Myelomlu olguların %23.3'ünde özgeçmişlerinde plazma hücreli hastalık öyküsü olduğu ve %6'sının aile öyküsünde hematolojik habis hastalık yer aldığı saptandı.
- 14) Myelom'un organ hasarı bulgularından; %48.4'ünde Hb <10 gr/dl, %19.6'sında kreatinin >2 mg/dl, %14'ünde kalsiyum >11 mg/dl ve %70'inde kemik hastalığı olduğu görüldü.
- 15) Myelom evreleme sistemlerine göre; Durie Salmon evrelemesinde %45 ile en çok evre 2A, Uluslararası evreleme sistemine göre %46.4 ile en çok evre 2 hasta olduğu saptandı.
- 16) Çalışmada hastanemizdeki smoldering multipl myelom sıklığı %0.07 ve Waldenström makroglobulinemisi sıklığının ise %0.09 olduğu görüldü.

ÖZET

Paraproteinemiler; birçok hastalığın ortak laboratuvar bulgusu olup tarama ve tanılarında serum protein elektroforezi önemli bir yere sahiptir.

Çalışmamıza; Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne dört yıl sürecinde başvuran olguların arşivde var olan 4106 adet serum protein elektroforezi dahil edildi. Monoklonal gammopati tespit edilen olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak ayrıntılı değerlendirildi. İstatistiksel metotlar ile hastalıkların görülme sıklıkları ve diğer özelliklerinin karşılaştırmaları yapıldı.

Elektroforezlerin %46.2'sinin patolojik olduğu, %22.6'sında poliklonal gammopati, %4.8'inde monoklonal gammopati ve %1.3'ünde hipogammaglobulinemi saptandı. Monoklonal gammopati'li olgularda; %64.8 ile en sık multipl myelom, 2. sıklıkta %25.1 ile önemi bilinmeyen monoklonal gammopati izlendi. Hastanemizde önemi bilinmeyen monoklonal gammopati görülme sıklığı %1.2 bulundu. Bu olguların yaş ortalaması 70.2'ydi. Erkeklerde 4 kat daha fazla görüldüğü, 40 yaş altında olgu görülmediği ve 80 yaş üzerinde %3.6 oran ile en sık görüldüğü saptandı. Multipl myelom görülme sıklığı %3.4 olarak bulundu. Bu grubun yaş ortalaması 68.9 olup erkeklerde 1.5 kat daha fazlaydı. 70-79 yaş arası grupta %6.7 ile en sıklı. Waldenström makroglobulinemisi sıklığı %0.09, sessiz multipl myelom sıklığı da %0.07 olarak bulundu. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopatili olguların izlem sürecinde myeloma ya da diğer hematolojik habis hastalıklara dönüşümü görülmedi.

Sonuç olarak; dünya genelinde en sık görülen paraproteinemi önemi bilinmeyen monoklonal gammopati iken çalışmamızda en sık multipl myelom görülmüştür. Bu farklılığın

hastanemizin üçüncü basamak bölge hastanesi olması ve hastaların çevre illerden myelom ön tanısı ile gelmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: serum protein elektroforezi, paraproteinemi, önemi bilinmeyen monoklonal gammopati



RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CASES WITH PARAPROTEINEMIAS

SUMMARY

Paraproteinemias are the laboratory findings of many diseases and protein electrophoresis has an important role for screening and diagnosis of them.

4106 serum protein electrophoresis of the cases who have admitted to Trakya University Medical Faculty Hospital during 4 years were included in our study. Demographic, clinical and laboratory findings of the cases in which monoclonal gammopathy were detected were evaluated retrospectively. We compared prevalences of diseases and other features with statistical methods.

%46.2 of electrophoresis were pathologic and in %22.6 of them polyclonal gammopathy, in %4.8 monoclonal gammopathy, in %1.3 hypogammaglobulinemia was detected. Among the cases with monoclonal gammopathy, multiple myeloma was the most common pathology with %64.8 and monoclonal gammopathy with undetermined significance was the second one with %25.1. The prevalence of monoclonal gammopathy in our hospital was %1.2. Mean age of these cases was 70.2. It was detected four times more in men, not detected in age <40 and most commonly seen in age >80 with %3.6. The prevalence of multiple myeloma was %3.4. Mean age of patients with this disease was 68.9 and it was

detected 1.5 times more in men. It was most commonly detected in 70-79 age group with %6.7. Waldenström makroglobulinemia's prevalence was %0.09, smoldering multiple myeloma's prevalence was %0.07. Transformation of monoclonal gammopathies to myeloma or other hematologic malignant diseases during follow up was not seen.

In conclusion while the most common paraproteinemia is monoclonal gammopathy in the world, in our study it was multiple myeloma. We think that this difference is due to our hospital is a third level regional hospital and the patients frequently admit to our hospital as they are already prediagnosed as multiple myeloma.

Key words: Serum protein electrophoresis, monoclonal gammopathy with undetermined significance

KAYNAKLAR

1. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol. 2009;147(1):22-42.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29
4. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D 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 Nov;127(3):299-304.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011 Nov 22;105(11):1684-92.
6. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2010 Oct;85(10):933-42.
7. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med. 1978;64(5):814-26.
8. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. Blood. 2014;123(3):338-45.
9. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, Gorevic PD, Kyle RA, Tomar RH. Guidelines for clinical and laboratory evaluation patients with monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med. 1999;123(2):106-7.

10. Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: an experience of a corporate hospital. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(9):1458-61.
11. Alberts B, Johnson A.B Cells and Antibodies. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds). *Molecular Biology of the Cell.* 5th edition. New York; Garland Science Taylor & Francis Group; 2007;1551-10.
12. Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, Caraux A, Schmitz A, Almeida J et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78 Suppl 1:47-13.
13. Haznedar R. Plazma hücreleri ve immünoglobulinler. *Hematolog* 2013;3(1):8-20.
14. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6333-8.
15. Heremans JF. Immunochemical studies on protein pathology. The immunoglobulin concept. *Clin Chim Acta.* 1959;4:639-46.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. B cell activation and antibody production. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Cellular and molecular immunology.* 7th edition. Philadelphia; Elsevier Saunders; 2012;243-68.
17. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):33-7.
18. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(2):108-17.
19. Riches PG, Sheldon J, Smith AM, Hobbs JR. Overestimation of monoclonal immunoglobulin by immunochemical methods. *Ann Clin Biochem.* 1991;28(Pt3):253-9.
20. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1548-63.
21. Katzmman JA, Clark R, Wiegert E, Sanders E, Oda RP, Kyle RA et al. Identification of monoclonal proteins in serum: a quantitative comparison of acetate, agarose gel, and capillary electrophoresis. *Electrophoresis.* 1997;18(10):1775-80.
22. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc.* 2001 May;76(5):476-87.
23. Hobbs JR. Immunoglobulins in clinical chemistry. *Adv Clin Chem.* 1971;14:219-317.
24. Kyle RA, Robinson RA, Katzmman JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases. *Am J Med.* 1981 Dec;71(6):999-1008.
25. Grosbois B, Jégo P, de Rosa H, Ruelland A, Lancien G, Gallou G et al. Triclonal gammopathy and malignant immunoproliferative syndrome. *Rev Med Interne.* 1997;18(6):470-3.

26. Amara S, Dezube BJ, Cooley TP, Pantanowitz L, Aboulafia DM. HIV-associated monoclonal gammopathy: a retrospective analysis of 25 patients. *Clin Infect Dis.* 2006;43(9):1198-205.
27. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006;108(8):2520-30.
28. Berth M, Delanghe J. Protein precipitation as a possible important pitfall in the clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins: 2 case reports and a review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2004;59(5):263-73.
29. Smogorzewska A, Flood JG, Long WH, Dighe AS. Paraprotein interference in automated chemistry analyzers. *Clin Chem.* 2004;50(9):1691-3.
30. Tsai LY, Tsai SM, Lee SC, Liu SF. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein. *Clin Chim Acta.* 2005;358(1-2):192-5.
31. Pantanowitz L, Horowitz GL, Upalakalin JN, Beckwith BA. Artifactual hyperbilirubinemia due to paraprotein interference. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(1):55-9.
32. Murali MR, Kratz A, Finberg KE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2006. A 64-year-old man with anemia and a low level of HDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2772-9.
33. Krish P, Jhaveri KD. The Case Hyperbicarbonatemia in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. Pseudohyperbicarbonatemia due to paraproteinemia. *Kidney Int.* 2012;81(6):603-5.
34. Alyanakian MA, Taes Y, Bensaïd M, Segovia B, Aucouturier P, Rain JD et al. Monoclonal immunoglobulin with antitransferrin activity: A rare cause of hypersideremia with increased transferrin saturation. *Blood.* 2007;109(1):359-61.
35. Axelsson U. A 20-year follow-up study of 64 subjects with M-components. *Acta Med Scand.* 1986;219(5):519-22.
36. Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood.* 1972;40(5):719-24.
37. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol.* 1982;35(1):63-8.
38. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):126-32.
39. Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER. İmmünglobulinler (çeviri: Aslan D). Aslan D. Klinik kimyada temel ilkeler'de. Ankara: Palme yayıncılık; 2005:336-2.
40. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician.* 2005;71(1):105-12.
41. David FK. Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis. 1st edition. London: CRC Press Taylor & Francis Group, 2003:175-8.

42. Henskens Y, de Winter J, Pekelharing M, Ponjee G. Detection and identification of monoclonal gammopathies by capillary electrophoresis. *Clin Chem.* 1998;44(6 Pt1):1184-90.
43. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):114-8.
44. Wu Y, Yang X, Wang T, Wang H, Li Z. Identification of M protein from filter paper using serum protein and immunofixation electrophoresis. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(4):604-8.
45. Katzmann JA, Clark R, Sanders E, Landers JP, Kyle RA. Prospective study of serum protein capillary zone electrophoresis and immunotyping of monoclonal proteins by immunosubtraction. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(4):503-9.
46. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol.* 2008;141(4):413-22.
47. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(12):1575-8.
48. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-7.
49. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437-44.
50. Kyle RA, Greipp PR. "Idiopathic" Bence Jones proteinuria: long-term follow-up in seven patients. *N Engl J Med.* 1982;306(10):564-7.
51. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity syndrome. *J Intensive Care Med.* 1995;10(3):128-41.
52. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-9.
53. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-9.
54. Waldenstrom J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect.* 1960-1961;56:211-31.
55. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 2006;107(3):904-6.

56. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, Pfeiffer RM, Kyle RA, Yeboah ED et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1468-73.
57. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1474-9.
58. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5606-8
59. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Larson DR, Benson JT et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(11):1071-9.
60. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood.* 2009;113(25):6386-91.
61. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc.* 201;87(11):1071-9.
62. Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Koshiol J, Turesson I, Landgren O. Genetic and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoproliferative and plasma cell malignancies. *Haematologica.* 2009;94(11):1581-9.
63. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, Gramenzi A, Gherlinzoni F, Fiorino S et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 1998;129(4):294-8.
64. Lust JA, Donovan KA, Greipp PR. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: the transition from MGUS to myeloma. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DM (Eds.). *Multiple Myeloma and Related Disorders*. 1st ed. London: Arnold; 2004:369-78.
65. Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. *Eur J Cancer.* 1993;29(2):259-63.
66. Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A et al. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood.* 2010;116(7):1056-9.
67. Zemble RM, Takach PA, Levinson AI. The relationship between hypogammaglobulinemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance and humoral immunodeficiency: a case series. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):737-43.
68. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):945-8.

69. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001;20(40):5611-22.
70. Bergsagel PL. Epidemiology, etiology, and molecular pathogenesis. In: Richardson PG, Anderson KC (Eds.). *Multiple Myeloma*. London UK; Remedica Publishing; 2004;1-24.
71. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):859-66.
72. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338-45.
73. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G 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(6):1121-7.
74. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92.
75. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, Larson DR, Kumar S, Katzmann JA et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood*. 2010;116(12):2019-25.
76. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
77. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D 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(3):299-304.
78. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
79. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
80. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-74.
81. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;116(25):5501-6.

82. Coleman EA, Senner JW, Edwards BK. Does multiple myeloma incidence vary by geographic area? *J Ark Med Soc.* 2008;105(4):89-91.
83. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(5):223-34.
84. Kartı S. Multipl miyelom epidemiyoloji ve etiyolojisi. *Hematolog* 2013;3(1):1-7.
85. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med.* 1982;96(1):47-50.
86. Lackner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol.* 1973;10(2):125-33.
87. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
88. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011;154(1):32-75.
89. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:2372-66.
90. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1095-110.
91. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist.* 2010;15(1):6-25.
92. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1980 Jun 12;302(24):1347-9.
93. Mateos MV, San Miguel J. V. Smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2015;33 Suppl 1:33-7.
94. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 1994;83(6):1452-9.
95. Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenström's macroglobulinemia. *Oncologist.* 2000;5(1):63-7.
96. Choi YJ, Yeh G, Reiner L, Spielvogel A. Immunoblastic sarcoma following Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol.* 1979;71(1):121-4.
97. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997;337(13):898-909.

98. Levinson SS, Keren DF. Free light chains of immunoglobulins: clinical laboratory analysis. *Clin Chem.* 1994;40(10):1869-78.
99. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(12):1505-19.
100. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1154-63.
101. Aucouturier P, Khamlichi AA, Touchard G, Justrabo E, Cogne M, Chauffert B et al. Brief report: heavy-chain deposition disease. *N Engl J Med.* 1993;329(19):1389-93.
102. Bélec L, Authier FJ, Mohamed AS, Soubrier M, Gherardi RK. Antibodies to human herpesvirus 8 in POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes) syndrome with multicentric Castleman's disease. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):678-9.
103. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve.* 1998;21(11):1390-7.
104. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology.* 2006;66(1):105-7.
105. Şapuk Y. 2008-2012 Yılları Arası Tanı Konulan Hematolojik Habis Hastalıkların Demografik Özelliklerinin Geriye Dönük İncelenmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
106. McCudden CR, Mathews SP, Hainsworth SA, Chapman JF, Hammett-Stabler CA, Willis MS et al. Performance comparison of capillary and agarose gel electrophoresis for the identification and characterization of monoclonal immunoglobulins. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(3):451-8.
107. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009;55(8):1517-22.
108. Arialdo Vernocchi, Ermanno Longhi, Giuseppe Lippi et al. Increased monoclonal components: prevalence in an Italian population of 44,474 outpatients detected by capillary electrophoresis. *J Med Biochem.* 2015;34:1-5.
109. Ercan M, Oğuz E, Uysal S, Sezer S, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi immüfiksasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi. *J Clin Exp Inv.* 2013; 4 (2): 148-152.
110. Güleş MS. Mamak Bölgesinde 65 Yaş Üstü Kişilerde Serum Protein Elektroforezinde Monoklonal Gammapati Sıklığı (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
111. İdilman R. Kronik C hepatitli hastalarda monoklonal gammapati sıklığı: Monoklonal gammapatinin Hepatit C Virüs enfeksiyon seyrine etkisi (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2001.

112. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006;134(6):573-89.
113. Yazıcıoğlu M. Türkiye’de Paraproteinemilerin Görülme Sıklığı ve Türleri (tez). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 1981.
114. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):933-42.
115. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med.* 1998;104(5):439-44.
116. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 2006;107(3):904-6.
117. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1474-9.
118. Landgren O, Katzmán JA, Hsing AW, Pfeiffer RM, Kyle RA, Yeboah ED et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1468-73.
119. Anagnostopoulos A, Evangelopoulou A, Sotou D, Gika D, Mitsibounas D, Dimopoulos MA. Incidence and evolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Greece. *Ann Hematol.* 2002;81(7):357-61.
120. Malacrida V, De Francesco D, Banfi G, Porta FA, Riches PG. Laboratory investigation of monoclonal gammopathy during 10 years of screening in a general hospital. *J Clin Pathol.* 1987;40(7):793-7.
121. Carrell RW, Colls BM, Murray JT. The significance of monoclonal gammopathy in a normal population. *Aust N Z J Med.* 1971;1(4):398-401.
122. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequency of pathological proteins (M-components) om 6,995 sera from an adult population. *Acta Med Scand.* 1966;179(2):235-47.
123. Vladutiu AO. Prevalence of M-proteins in serum of hospitalized patients. Physicians' response to finding M-proteins in serum protein electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci.* 1987;17(3):157-61.
124. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol.* 1982;35(1):63-8.
125. Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2003;121(3):405-10.
126. Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, M Jóhannesson G, Olafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H et al. Monoclonal gammopathy in Iceland: a population-based registry and follow-up. *Br J Haematol.* 2002;118(1):166-73.

127. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, de Kieviet W et al. A population-based registry on paraproteinaemia in The Netherlands. Comprehensive Cancer Centre West, Leiden, The Netherlands. *Br J Haematol.* 1997;99(4):914-20.
128. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(1):29-40.
129. Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M, Esteve J, Maldonado J, Alcalá A et al. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematol J.* 2001;2(4):272-8.
130. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(5):380-92.
131. Greipp PR, Katzmann JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Value of beta 2 microglobulin level and plasmacell labeling indices as prognostic factors inpatients with newly diagnosed myeloma. *Blood.* 1988;72(1):219-23.
132. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood.* 1993;81(12):3382-7.
133. 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.* 1992;80(3):733-7.
134. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med.* 1999;115(12):931-5.
135. Simonsson B, Brenning G, Källander C, Ahre A. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest.* 1987;17(4):336-9.
136. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med.* 1989;110(7):521-5.
137. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med.* 1993;94(1):57-61.
138. Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987;62(8):719-31.