



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI YÜKSEKLİĞİ VE KEMİK
AĞRILARI TESPİT EDİLEN 50 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA
İNDOLENT MYELOMA VE MGUS (ÖNEMİ BİLİNMEYEN
MONOKLONAL GAMMOPATİLER) SIKLIĞININ TARANMASI**

TIPTA UZMALIK TEZİ

Dr. İREM ÖNER

KAYSERİ 2013



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI YÜKSEKLİĞİ VE KEMİK
AĞRILARI TESPİT EDİLEN 50 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA
İNDOLENT MYELOMA VE MGUS
(ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİLER)
SIKLIĞININ TARANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR İREM ÖNER

Danışman

Prof Dr ALİ ÜNAL

Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Taraından TSU-12-3716 Kodlu Proje İle Desteklenmiştir.

KAYSERİ 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalıŐmaktan onur duyduğum ve ayrıca bu tezin oluŐturulması esnasında göstermiŐ olduğu hoŐgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Prof. Dr. Ali Ünal'a, tezin her aşamasında büyük emekleri olan Yrd. Doç. Dr. Serdar Őıvgın'a, hastaların toplanması esnasında hiç bir yardımı esirgemeyen Doç. Dr. Soner Őenel'e ve immünolojik testlerin yapılmasında yardımcı olan biyolog Öznur Korkmaz'a, bugünlere gelmemde her türlü özveriği gösteren, baŐımın tacı kıymetli anne ve babama, varlığıyla hayatımı tamamlayan değerli eŐime ve canımdan çok sevdiğim birtanecik Ahmet Kaan'ıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.MONOKLONAL GAMMOPATİLER.....	4
2.2.PLAZMA HÜCRE (PROLİFERATİF) HASTALIKLARI:	5
WHO 2008 SINIFLAMASI;.....	5
2.2.1.Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)	7
2.2.1.1.Epidemiyoloji	8
2.2.1.2.MGUS Gelişiminde Sitokinlerin Rolü.....	9
2.2.1.3.Monoklonal Gammopati Gelişimi Ve Yaş İle Arasındaki İlişki.....	10
2.2.1.4.MGUS Gelişimindeki Risk Faktörleri	10
2.2.1.5. MGUS Hastalarında Tanı ve Takip	11
2.2.1.6. MGUS Hastalığının Doğal Seyri ve Progresyonu.....	13
2.2.2. Aseptomatik (indolent veya smoldering) multipl myelom.....	16
2.2.3. Multipl myelom	17
2.3.MONOKLONAL GAMMOPATİLERDE TANISAL YÖNTEMLER.....	21
2.3.1.Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	21
2.3.2.Serum Protein Elektroforezi	22
2.3.3.İmmünfiksasyon Elektroforezi	24
2.3.4.Serum Serbest Hafif Zincir (Serum Free Light Chain) Ölçümü	26
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	33
3.1.HASTALAR	33
3.2.YÖNTEMLER.....	34

3.2.1.Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR).....	34
3.2.2.Serum protein elektroforezi (SPE).....	34
3.2.3.İmmünfiksasyon elektroforezi (İFE).....	35
3.2.4.immunglobulinler (IgG, IgM ve IgA) ve total hafif zincir oranı (Kappa/Lambda).....	35
3.2.5.Serbest hafif zincir (FLC) ölçümü	35
3.3.İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMELERİ.....	37
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR	51
7.KAYNAKLAR.....	52
TEZ ONAY SAYFASI.....	62

KISALTMALAR

MG	Monoklonal gammopati
M-Protein	Monoklonal protein
Ig	İmmünglobulin
AMM	Aseptomatik Multipl Myeloma (Smoldering, İndolent)
AL Amiloidoz	Hafif zincir Amiloidoz
BJP	Bence Jones Proteinürisi
MM	Multipl Myelom
WM	Waldenström Makroglobulinemisi
NCNN	National Comprehensive Cancer Network, Amerikan Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı
BUN	Kan üre azotu
LDH	Laktat dehidrojenaz
SPE	Serum Protein Elektroforezi
IPE	İdrar Protein Elektroforezi
İFE	İmmünfiksasyon Elektroforezi
FISH	Fluoresan In Situ Hibridizasyon
FLC	Free Light Chain, Serbest hafif zincir
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
KE	Kapiller Elektroforez
KLL	Kronik lenfositik lösemi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKHN	Otolog kök hücre nakli

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Uluslar arası Myelom Çalışma Grubu tanı ölçütleri	2
Tablo 2:	Plazma hücre hastalıklarında Durie-Salmon tanı kriterleri	7
Tablo 3:	Serum M-proteini büyüklüğünü ve serbest hafif zincir oranını kullanarak yapılan risk sınıflaması	13
Tablo 4:	Monoklonal gammopatilerde premalign hastalık progresyon riskleri ...	15
Tablo 5:	Multipl Myelom'da Durie-Salmon evreleme sistemi	18
Tablo 6:	Multipl Myelom'da Uluslar arası evreleme sistemi	20
Tablo 7:	Serum FLC normal referans aralıkları	36
Tablo 8:	Hastaların temel yapısal özellikleri.....	39
Tablo 9:	Serum İFE ile spesifik monoklonal protein tespit edilen hastalarda M-protein tiplerinin dağılımı	40
Tablo 10:	İFE ve FLC yöntemlerinin spesifite, sensitivite ve pozitif prediktif değer yüzdeleri	41
Tablo 11:	İFE ve FLC yöntemleri ile monoklonal gammopati saptanan hastalarda klinik bulgulara göre tanısal yaklaşım	42
Tablo 12:	İFE ve FLC yöntemleri ile monoklonal gammopati tespit edilen 29 hastanın kemik iliği plazma hücre yüzdeleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Normal serum protein elektroforezi paterni	22
Şekil 2:	Serum protein elektroforezinde monoklonal ve poliklonal bandlar	23
Şekil 3:	Monoklonal IgG/kappa bandının görüldüğü serum İFE örneği	25
Şekil 4:	İFE yöntemi ile tespit edilen M-protein tipleri	40
Şekil 5:	Monoklonal gammopati saptanan hastaların plazma hücre hastalık tanıları.....	42

**ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI YÜKSEKLİĞİ VE KEMİK AĞRILARI
TESPİT EDİLEN 50 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA İNDOLENT MYELOMA VE
MGUS (ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİLER)
SIKLIĞININ TARANMASI**

ÖZET

Bu çalışmada 50 yaş üstü kemik ağrıları olan ve ESR yüksekliği tespit edilen hastalarda MGUS ve AMM sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. MGUS 50 yaş üstü toplumda yaklaşık %3 oranında görülen plazma hücre diskrazilerinin en sık görülen formudur. Prevalansı yaşla artış gösteren bu hastalık 50-59 yaş arası %1.7 oranında görülür iken, 70 yaş üstünde bu oran %5'i bulmaktadır.

Son dönemlerde MGUS risk tanımlanması açısından anormal düzeylerde olan FLC oranının, MGUS progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

MGUS'lu hastaların: hem MM gibi mortalitesi yüksek bir hastalığa dönüşme potansiyeli nedeniyle, hem de MGUS tanı ve takibinde kullanılan yöntemlerin maliyetleri göz önüne alındığında bu hastaların erken dönemde teşhis edilerek risk faktörlerinin belirlenmesi önemli olacaktır.

Çalışmaya ESR yüksekliği (50 mm/h) tespit edilmiş ve 50 yaş üstü toplam 160 hasta alınmıştır. Bu hastaların SPE, immünglobulin düzeyleri, İFE, FLC kappa ve lambda düzeyleri çalışılmıştır. Hastalardan İFE ve FLC testi ile monoklonal gammopati saptananlara, klinik durumları da değerlendirilerek MGUS, AMM ve MM tanıları konulmuştur.

İFE testinin sensitivitesi %90, spesifitesi %73.3, pozitif prediktif değer %61.1 olarak saptanmıştır. FLC testinin ise sensitivitesi %61.1, spesifitesi %86, pozitif prediktif değer ise %73.3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda; ileri yaş, ESR yüksekliği, yaygın kemik ağrıları ve yüksek serum immünglobulin düzeyleri gibi risk faktörlerinin varlığında plazma hücre ilişkili hastalıkların toplum taramalarına göre çok daha sık görüldüğü saptandı. Bu hastalıklardan biri olan MGUS'un selim bir hastalık olmasına rağmen MM öncülü olması nedeni ile tespitinin ve takibinin ne kadar önemli olduğu vurgulandı.

Anahtar kelimeler: ESR, ileri yaş, kemik ağrısı

**SCREENING OF MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED
SIGNIFICANCE (MGUS) AND INDOLENT MYELOMA PREVALENCE
AMONG THE OLDER THAN 50 YEARS OF AGE WITH BONE PAIN AND
ELEVATED ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE**

ABSTRACT

This study, purpose of MGUS and AMM prevalence among the patients older than 50 years of age with bone pain and elevated erythrocyte sedimentation rate. MGUS is the most common form of plasma cell dyscrasias with a prevalence rate of approximately 3% among population older than 50 years of age. Its prevalence increases by age, ranging from 1.7% between 50 and 59 years of age to 5% above 70 years of age.

Recently, it has been shown that FLC ratio of abnormal levels in terms of MGUS risk identification, is an important risk factor in the progression of MGUS.

It is essential to diagnose these patients at early period and to identify risk factors in these patients because of the potential to transform a disease with high mortality such as MM and costs related to methods used in the diagnosis and management of MGUS.

Overall, 160 patients older than 50 years of age with elevated ESR rate (50 mm/h) were included to the study. In all patients, the following evaluations were performed: SPE, measurement of immunoglobulin levels, IFE assays, FLC kappa and lambda measurement. Of the cases in which monoclonal gammopathy were detected by IFE and FLC tests, MGUS, AMM or MM were diagnosed by taking clinical status into account.

The sensitivity, specificity and positive predictive value of IFE test were found as 90.0%, 73.3% and 61.1%, respectively. The sensitivity, specificity and positive predictive value of IFE test were found as 61.1%, 86.0% and 73.3%, respectively. In our study, it was found that plasma cell-related diseases were more prevalent in case of presence of risk factors such as advanced age, elevated ESR, diffuse bone pain and increased serum immunoglobulin levels when compared to population screenings. This study emphasized that the detection and management of MGUS, one of these diseases, is rather important since it is a precursor of MM, although it is a benign disease.

Keywords: ESR, advanced age, bone pain.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Monoklonal Gammopatiler (MG), farklılaşmış B lenfositlerinin (plazma hücresi) bir veya daha fazla klonunun çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda paraprotein veya monoklonal proteinin (M-protein) varlığı ortak bulgudur. Dolaşımdaki M-proteini sabit Ig (immunglobulin) olabileceği gibi sadece hafif zincir veya nadir de olsa ağır zincir de olabilir (1). MG'ler: Önemi bilinmeyen MG (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), Asemptomatik multipl myelom (smoldering multipl myelom veya indolent multipl myelom) (AMM), AL (hafif zincir) amiloidoz, soliter plazmositom, Multipl Myelom (MM) ve POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, MG, deri değişiklikleri) sendromu gibi hastalıkları kapsamaktadır. MG'ler ile ilgili Uluslar arası Çaşılma Grubu tanı kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir. Bu hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde serum Ig düzeylerinin ölçümü önem kazanmaktadır (2).

Tablo 1: Uluslar arası Myelom Çalışma Grubu tanı ölçütleri (3)

Hastalıklar	Hastalığın tanımı
MGUS	Serum M-protein seviyesi <3g/dl, Kİ plazma hücresi<%10 ve uç-organ hasarı, litik kemik lezyonları, hiperkalsemi veya renal yetmezlik yokluğunda görülen plazma hücre proliferatif hastalıkları
AMM (İndolent, asemptomatik multipl myelom)	Serum M-protein (IgG veya IgA) seviyesi≥3g/dl ve/veya Kİ plazma hücresi≥%10 uç-organ hasarı, litik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi veya renal yetmezlik yokluğunda görülen plazma hücre proliferatif hastalıkları
MM	Kİ plazma hücresi≥%10, serum ve/veya üriner M-protein varlığının yanında litik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi veya renal yetmezlik ile birlikte olan plazma hücre proliferatif hastalıkları
Soliter plazmositom	Biyopsi ile yalnızca kemikte saptanmış lezyon veya yumuşak dokuda saptanmış plazma hücre çoğalması, normal iskelet surveyi ve MRG'da normal omurga ve pelvis ile birlikte uç-organ hasarı, anemi, hiperkalsemi veya ek olarak litik kemik lezyonları yokluğunda görülen plazma hücre proliferatif hastalıkları

MGUS, 50 yaş üstü toplumda yaklaşık %3 oranında görülen plazma hücre diskrazilerinin en sık görülen formudur. Prevalansı yaşla artış gösteren bu hastalık 50-59 yaşları arasında %1.7 oranında görülür iken, 70 yaş üstünde bu oran % 5'i bulmaktadır.

Son dönemlerde MGUS risk tanımlanması açısından anormal düzeylerde olan serum serbest hafif zincir (FLC) oranının, MGUS progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Artmış FLC oranının, serumda monoklonal hafif zincir artışının önemli bir belirtisi olduğu kabul edilmektedir. Temel anlamda MGUS için yeni risk faktörü sınıflandırmasında 3 faktör dikkate alınmaktadır: 1. Serum M-proteini 2. Ig tipi 3.Serum FLC oranı

MGUS' lu hastaların: hem MM gibi mortalitesi yüksek bir hastalığa dönüşme potansiyeli nedeniyle hem de MGUS tanı ve takibinde kullanılan yöntemlerin maliyetleri göz önüne alındığında bu hastaların erken dönemde yakalanarak risk faktörlerinin belirlenmesi önemli olacaktır.

1990 yıllarına kadar MG'lerin tanımlanmasında serum protein elektroforezi (SPE), immünelektroforez (İEF), immunfiksasyon elektroforezi(İFE) ve serum Ig ağır zincirlerinin nefelometrik ölçümü kullanılmaktaydı (4). Ancak 2001 yılında ticari olarak (The Binding Site, İngiltere) serbest Ig hafif zincir (kappa (κ) ve lambda (λ)) için immünokimyasal ölçüm kitleri (nefelometrik ve tirbüdimetrik) piyasaya sunulmuştur (5). Kappa ve Lambda serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümlerinin yanında serbest κ/λ oranları serbest hafif zincir (free light chain,FLC) veya freelite olarak bilinmektedir. FLC ölçümünün MG'lerin tanısında daha erken bulgu verdiği ve serbest hafif zincir hastalığının izlenmesinde daha yararlı olabileceği rapor edilmiştir (5-10).

Bu tezde amaç: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği, kemik ağrısı ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığında MG'leri tespit etmek ve bunlar arasından MGUS, AMM ve MM hastalarını saptayabilmektir. Tanı konulan hastaları rutin takibe alarak ilerde gelişebilecek plazma hücre hastalıkları açısından dikkatli olmak ve erken teşhis ve tedaviyi sağlamaktır. Bununla birlikte, MG'lerin tanısında kullanılan SPE, İFE, Ig'lerin (G,M,A), serum total hafif zincir (κ , λ), serum serbest hafif zincir (κ , λ) ölçüm testleri arasındaki sonuçların uyumunu karşılaştırmak ve aynı zamanda MGUS tanısı koymakta hangi yöntemin daha duyarlı olduğunu saptamaktır. İmmünoloji laboratuvarında rutin olarak uygulanan İFE yöntemine serum serbest hafif zincir (κ ve λ) ölçümlerinin alternatif olup olamayacağını, MG tanısı koymada hangisinin daha duyarlı olduğunu göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MONOKLONAL GAMMOPATİLER

MG'ler, plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması nedeniyle Ig'lerin aşırı üretilmesi sonucu meydana gelen bir grup hastalıktır (10-12). Bu proteinler, Monoklonal protein, M-proteini, paraproteinler veya Immünglobulinopatiler olarak da isimlendirilir ve hastaların serumunda ve idrarında tespit edilebilir. İmmünolojik olarak homojen bir Monoklonal proteinin (M-protein, M-komponent, M-spike veya paraprotein) salgılanmasıyla karakterizedirler. Her M-proteini aynı sınıfa ve alt sınıfa ait iki adet ağır (H) polipeptit zinciri ve aynı tipte iki adet hafif zincir (L) içerir. Ağır zincirler IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE iken hafif zincir tipleri kappa (κ) ve lambda (λ) dır (10). Bazı olgularda plazma hücreleri sadece hafif zincirlerden oluşan ve idrarda tespit edilen Bence-Jones proteini (BJP) olarak isimlendirilen protein saptanabilir (12). Plazma hücre hastalıklarının, tüm hematolojik malignitelerin %7'sine karşılık geldiği belirtilmiştir (13). MG, plazma hücre diskrazisi olarak isimlendirilen, altta yatan bir malignitenin sonucu da gelişebilmektedir. Bu tip, genellikle multipl myelom (MM), amiloidoz, Waldenström makroglobulinemisi (WM) veya plazmositom ile birlikte dir. Bu durumun saptanmadığı olgularda ise iyi huylu tek bir plazma hücresi klonunun çoğalması söz konusudur. Bu tip MGUS olarak isimlendirilir (14). Aksine, poliklonal gammopati; bir veya daha fazla ağır zincirde ve her iki hafif zincirde artış ile karakterize olup genellikle inflamatuvar veya reaktif bir süreç ile birlikte dir (10).

MG'lerin sistemik bulguları oldukça geniş ve değişkendir. Hiperviskozite sendromlarından nörolojik bulgular ve POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, MG ve deri değişiklikleri) gibi geniş bir yelpazeyi içerir (15). Sistemik bulguların varlığı monoklonal Ig'lerin miktarı ve antijenlere karşı gelişmiş oto-antikorların aktivitesi ile ilişkilidir (7,15).

MG'lerin, poliklonal gammopatilerden ayırt edilmesi gerekir. Çünkü; poliklonal gammopatiler inflamatuvar veya reaktif bir durumla ilişkili olabilir. Oysaki MG'ler potansiyel olarak malignite olan klonal bir hastalıkla ilişkili olabilir (4).

2.2.PLAZMA HÜCRE (PROLİFERATİF) HASTALIKLARI:

WHO 2008 SINIFLAMASI;

1. Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS)

2. Plazma hücreli myelom

Asemptomatik (smoldering) myelom

Semptomatik multipl myelom

Non sekretuar myelom

Plazma hücreli lösemi

3. Plazmasitom

Kemiğin soliter plazmasitomu

Ekstramedüller plazmasitom

4. İmmunglobulin depo hastalıkları

Primer amiloidoz

Sistemik ağır ve hafif zincir depo hastalıkları

5. Osteosklerotik myelom (POEMS)

Çeşitli antijenik uyarımlar karşısında B lenfositler, antikor sentezleme yeteneğine sahip plazma hücrelerine dönüşürler. Dengeli çalışan bir immün sistem, bu işlevi farklı antijenik uyarılara kontrollü hücresel ve humoral yanıt vererek sürdürür. Bu yanıtın

fizyolojik sınırlar dışında gelişmemesi, yani antikor sentezleme özelliğine sahip plazma klonlarından birinin denetim dışı anormal çoğalması, plazma hücre hastalıkları olarak adlandırılan bir grup klinik tablonun oluşmasına yol açar.

Plazma hücre diskrazilerinin sınıflandırılması; kısmen üretilen Ig'nin (IgG, IgA, IgD, IgE, veya IgM) veya Ig'in bir parçasının (ağır veya hafif zincir) sınıfına göre belirlenir. En sık görülen plazma hücre neoplazmları MM ve onunla yakından ilişkili kemik ve ekstramedüller yumuşak dokunun soliter myelomu olan plazmositomdur, daha nadir plazma hücre neoplazmları ise WM, ağır zincir hastalığı ve birincil amiloidozdur. M-proteinleri; plazma hücre diskrazileri dışındaki selim ve malign durumlarda da saptanabilir. M-proteinlerine çeşitli otoreaktif veya enfektif bozukluklarda da rastlanabilir. Ek olarak; SPE'inde M proteini, eşlik eden belirgin bir hastalığı olmayan bireylerde ve plazma hücre diskrazisinin herhangi bir laboratuvar veya klinik delili olmaksızın da görülebilirler (16). MG'lerin Durie-Salmon tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Plazma hücre hastalıkları; MGUS, MM, plazmositom, WM, amiloidoz (AL), ve POEMS sendromunu kapsar. MGUS, AMM, Smoldering MM ve İndolent MM benzer hastalıkları temsil ederler (17).

Tablo 2: Plazma hücre hastalıklarında Durie-Salmon tanı kriterleri

İYİ HUYLU MONOKLONAL GAMMOPATİ	MULTİPL MİYELOM
<ol style="list-style-type: none">1. M proteini var, ancak myelomdan daha düşük düzeyde2. Kemik iliğinde plazma hücre oranı <%103. Litik kemik lezyonları yok4. Myelom semptomları yok	MAJÖR KRİTERLER <ol style="list-style-type: none">1. Kemik iliğinde plazmositoz (>%30)2. Biyopside plazmasitom3. M komponent
SMOLDERİNG (SESSİZ) MİYELOM (Aşağıdakiler hariç iyi huylu monoklonal gammopati gibi)	Serum IgG>3.5 g/dl, IgA>2 g/dl ve ya İdrar >1 g/24 saat BJP(Bence-jones proteini)
İndolent myelom kriterlerine ek olarak aşağıdaki kısıtlamalar <ol style="list-style-type: none">1. Kemik iliğinde plazma hücre oranı %10-302. Kemik lezyonu yok	MİNÖR KRİTERLER <ol style="list-style-type: none">1. Kemik iliğinde plazmasitoz (%10-30)2. M komponenti var ancak yukarıdakilerden daha düşük düzeyde3. Litik kemik lezyonları4. Azalmış normal Ig düzeyleri (normalin <%30'u)
INDOLENT (YAVAŞ SEYİRLİ) MİYELOM (Aşağıdakiler hariç iyi huylu monoklonal gammopati gibi)	IgG<600 mg/dl ve ya IgA<100 mg/dl ve ya IgM<50 mg/dl
Myelom tanı kriterleri tutuyor. Ancak aşağıdaki koşullar var <ol style="list-style-type: none">1. Litik lezyonlar <4 adet, çökme kırığı yok2. Monoklonal bant IgG<7, IgA<5 g/dl3. Karnofsky >%70, Hb>10 g/dl, kalsiyum normal, kreatinin<3 mg/dl, infeksiyon yok	Tanı için en az 1 majör+1 minör yada 3 minör kriter (ilk ikisi şart) gereklidir.

2.2.1.Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)

MGUS, 50 yaş ve üzerindeki kişilerin %2'sinde görülmekte olup, 70 yaş üzerinde bu oran yaklaşık %3'lere çıkmaktadır. MGUS 50 yaş ve üstü insanları etkileyen yaygın olarak görülen MM öncesi bir durumdur.

İlk olarak 1978 yılında Mayo Klinik araştırmacıları tarafından tanımlanmıştır ve kandaki anormal M-protein varlığı ile karakterizedir. Çoğunlukla MGUS semptom vermemektedir. Rutin kan testleri veya başka bir tıbbi sorun nedeni ile araştırılırken saptanır. Bazen uyuşukluk, karıncalanma ve deri lezyonları görülebilir.

Ayrıca MGUS ile nöropati arasında bir ilişki olduğu gösterildi. Kelly ve arkadaşları idiyopatik nöropati ile başvuran hastaların %6.7'sinde MGUS varlığını bildirmişlerdir.

Diğer pek çok çalışmada da MGUS ve nöropatiler arasında ilişki tespit edilmiştir. M-proteinlerin periferik sinirlerle doğrudan etkileşiminde anti-miyelin ilişkili glikoprotein (MAG antikor) sorumlu tutulmuştur. Benzer şekilde amiloidozu olan hastalarda da M-protein kaynaklı fibrillerin (amiloid fibriller) periferik sinirler üzerine direkt etkisi bulunmuştur. Ayrıca MGUS'un otonom nöropati ve kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati ile de ilişkisini doğrulayan yayınlar bulunmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki altta yatan plazma hücre diskrazisinin tedavisi ile nöropatide de iyileşme olmuştur.

MGUS, plazma hücre proliferasyon hastalığı ile ilişkili renal yetmezlik, litik kemik lezyonu, hiperkalsemi veya aneminin olmadığı Kİ plazma hücre oranının %10'un altında olduğu ve serum M-proteininin 3g/dl'nin altında olduğu hastalığı tanımlar (10,18).

Kalça ve vertebra kırıkları, osteoporoz ve hiperkalsemi gibi kemik bozukluklarının MM gibi bir hastalığa ilerleme olmasa bile MGUS'ta sıklığı artmıştır. Yapılan bir çalışmada da MGUS'un MM'a ilerlemesi olmadan kalça ve vertebra kırıkları, osteoporoz ve hiperkalsemi riskinin önemli ölçüde arttığı doğrulanmıştır (19). Derin ven trombozu riski myelom hastalarında artmıştır, aynı zamanda tromboz myelom tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Çalışmalar MGUS'da da artmış tromboz riski olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde kronik enfeksiyon ve immün stimülasyonun da MGUS etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (2,20,21).

2.2.1.1.Epidemiyoloji

MG'ler plazma hücrelerinin tek bir klonunun proliferasyonu ile ilişkili bir grup hastalıktır. İmmünolojik olarak homojen bir Monoklonal protein (M-protein, M-komponent, M-spike veya paraprotein) salgılanmasıyla karakterizedirler (10). MGUS terimi ilk kez Kyle ve ark. tarafından selim MG'i teriminin yerine kullanılmak üzere türetilmiştir. MGUS seyrinin stabil veya asemptomatik mi kalacağı yoksa semptomatik MM'a mı ilerleyeceği belirgin değildir (2).

Uluslar arası Myeloma Çalışma Grubu, MGUS 'u; 24 saatlik idrarda 3g/dl'den küçük M-spike veya eser miktarda hafif zincir olması veya hiç olmaması, Kİ'nde %10'dan daha az plazma hücresi bulunması ve hastalıkla ilgili organ veya doku bozukluğu; yani, litik kemik lezyonu, anemi, hiperkalsemi veya böbrek yetmezliği bulunmaması şeklinde tanımlanmıştır (10).

Kyle ve ark. 50 yaş ve üzerindeki 1200 hastanın 15'inde (%1.25) M-proteini saptamışken (7), Fransa'da ise, 50 yaş ve üzerindeki 17968 hastanın 303'ünde (%1.7) bir M-proteini bulunmaktadır (22). Cohen ve ark. tarafından 70 yaşın üzerindeki 816 kişinin %3,6'sında M-protein olduğu saptanmıştır (23). İsveç'te yapılmış olan bir tarama çalışmasında, 30-49 yaşları arasındaki kişilerin %0.1-0.2'sinde, 50-79 yaşları arasındaki kişilerin ise %0.2-1.1'inde, 80-89 yaşları arasındaki kişilerin de %5.7'sinde MGUS gösterilmiştir (24). MM'da olduğu gibi, MGUS insidansı da Afrikalı Amerikalılarda beyazlardan daha yüksektir. Bir çalışma da, 916 Afrikalı Amerikalıda M-protein sıklığı %8,4 olarak bulunmuştur (22).

MGUS'da en sık rastlanan M-protein IgG (%73) olup bunu IgM (%14) ve IgA (%11) izlemektedir. MGUS' da sık olarak görülen hafif zincir ise κ (kappa) molekülleridir (%62) (24).

MGUS'un en sık ilişkili olduğu bozukluklar kronik lenfositik lösemi, Hodgkin dışı lenfoma ve hairy-cell lösemi gibi B hücrelerinin lenfoproliferatif bozukluklarıdır (25,26). Bunun dışında miyelofibrozisde, hepatit C infeksiyonunda, Gaucher hastalığında (27,28), HIV infeksiyonunda (27), romatoid artrit ve diğer hastalıklarla da görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, solid tümörlü hastaların %1.1'inde MGUS'un da eşlik ettiği gösterilmiştir (1). Ayrıca MGUS; karaciğer, böbrek ve Kİ transplantasyonlarından sonra da görülmüş olup bu hastalarda M-protein gelişimi CMV enfeksiyonu gibi viral bir infeksiyon varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (29).

2.2.1.2.MGUS Gelişiminde Sitokinlerin Rolü

MGUS, transforme olmuş plazmablastların veya plazma hücrelerinin Kİ'nde birikmeleri ile karakterizedir (30,31). Yapılan çalışmalar, MGUS hastalarında normal plazma hücrelerine kıyasla daha yüksek düzeyde siklin D1, D2 ve D3 mRNA olduğunu göstermiştir (32). Rb proteininin, siklinD/CDK4'ü inhibe edebilen ve böylece Rb'nin fosforilasyonunu engelleyen p16 metilasyonu ile regülasyonunun bozulabileceğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (33). Kromozom 13 delesyonu ile birlikte bu durum, MGUS'dan MM'a dönüşe yol açan en erken değişiklikler olabilir (34).

2.2.1.3.Monoklonal Gammopati Gelişimi Ve Yaş İle Arasındaki İlişki

Yapılan bir çok çalışma, CD30 (+) T hücrelerindeki kantitatif değişikliklerin yaşlanma ve MGUS'a eşlik ettiğini ve bu hücrelerin IL-6 salgılayarak B hücrelerin kronik aktivasyonuna katkıda bulunabileceklerini göstermiştir. Doku ve serum IL-6 düzeyleri ile birlikte IL-6 gen ekspresyonunun da yaşlanmayla birlikte arttığını gösteren veriler de mevcuttur. IL-6, MM gelişiminde görev alan en önemli sitokindir (35-39). Sağlıklı yaşlı insanlarda ve demans, osteoporoz ve lenfoproliferatif bozukluk gibi yaşa bağlı rastlantısal hastalığı olan yaşlılarda da IL-6 düzeylerinde yaşa bağlı artış saptanmıştır (40). IL-6 'daki yaşa bağlı bu artışla ilgili olarak öne sürülen bu mekanizmalardan biri, endojen IL-6 üzerinde normal inhibitör etkisi olan seks steroidlerinin azalmış etkisidir. Östrojenin IL-6 ekspresyonunu baskılama yeteneği, insan endometrial stroma hücrelerinde ve artmış IL-6 ile sonuçlanan menapoz ve ooferektomi ile ilgili çalışmalarda incelenmiştir (41,42). Benzer şekilde, dihidrotestosteron IL-6'yı inhibe etse de östrojenden daha az düzeydedir (43). IL-6'daki yaşa bağlı bu artış fizyolojik bir sonuç olup kişinin, MM, osteoklast stimülasyonu, lenfoproliferatif bozukluklar gibi pro-inflamatuar sinyaller tarafından başlatılmış birçok hastalık sürecine yatkın hale gelmesine neden olmaktadır (44).

2.2.1.4.MGUS Gelişimindeki Risk Faktörleri

1. Yaş; 50 yaş ve üstünde risk yaklaşık %1 iken, 70 yaş ve üstünde bu oran %5' i bulmaktadır. En yüksek sıklık ise 80 yaş ve üstünde görülmektedir.

2. Irk; beyaz ırkta siyalara göre çok daha yüksek oranda görülmektedir.

3. Cinsiyet; erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir.

4. Genetik; aile öyküsü olanlarda MGUS görülme sıklığı çok daha yüksektir.

5. Kilo; vücut kitle indeksi 30'un üstünde olan hastalarda yakalanma riski daha yüksektir.

MGUS' un MM ve diğer lenfoproliferatif hastalıklara dönüşümünde çeşitli risk faktörleri mevcuttur;

1. Serum M protein miktarı

2. M protein tipi

3. Serum monoklonal hafif zincir oranları
4. Kİ plazma hücre miktarı
5. İdrarda BJP miktarı

Bazı hastalıklar da MG ile ortaya çıkabilir. Bu hastalıklardan MGUS' un ayırt edilmesi gerekir; Multipl myelom, AIDS, Kronik lenfositik lösemi, Non-hodgkin lenfoma, özellikle splenik marjinal zon lenfoma (9), lenfoplazmositik lenfoma, Hepatit C, Lupus gibi bağ dokusu hastalıkları (45), organ nakli gibi immünsüpresif tedavi alan hastalar, WM, Guillain–barre sendromu (46).

2.2.1.5. MGUS Hastalarında Tanı ve Takip

Bütün hastalar için anamnez ve klinik muayene dışında gerekli laboratuvar testleri arasında (Amerikan Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı, National Comprehensive Cancer Network, NCNN, 2012) (47) Tam kan sayımı, Kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, laktat dehidrojenaz (LDH), β 2-mikroglobulin, elektrolitler, kalsiyum, albumin ölçümü gerekli görülmektedir;

1. Artmış BUN ve kreatinin böbrek fonksiyonlarının azaldığını gösterir.
2. LDH seviyeleri lenfoma veya plazmoblastik myelomada tümör hücre yükünü tahmin etmeye yardımcı olabilir.
3. β 2-mikroglobulin seviyeleri tümör kitlesini yansıtır ve şimdi tümör yükünün bir standardı olarak düşünülüyor.
 - a. Kantitatif Ig seviyeleri (IgG, IgA ve IgM), SPE, serum İFE
 - b. Serumda sFLC ölçümleri; Tümör kitlesindeki erken değişimleri tespit edecek bir duyarlılığa sahiptir. MG'lerin özellikle non-sekretuar ve AL tanısında ve izlenmesinde faydalıdır.
 - c. İdrar çalışmaları, 24 saatlik idrarda total protein, İFE
 - d. C-reaktif protein; interlökin-6 (IL-6)"nın yerini tutan bir belirteçtir. IL-6 ise myelom hücrelerinin büyümesi için temel bir uyarıcıdır.
 - e. Kİ biyopsisi, radyolojik incelemeler (1).

Yüksek çözünürlüklü agaroz jel SPE M-proteinini saptamak için önerilen yöntemdir (10). Total protein konsantrasyonu, beta veya gama globulin düzeyleri ve kantitatif

serum Ig düzeylerinin hepsi normal sınırlar içinde olsa bile M proteini bulunabilir. Küçük bir M proteini normal beta veya gama bölgelerinde gizlenmiş olabilir ve böylece gözden kaçabilir (48).

Diğer tetkikler arasında Kİ aspirasyonu ve biyopsi, radyolojik olarak iskelet kemiği taraması, kantitatif Ig'ler ve protein miktarı ve elektroforez için 24 saatlik idrar örneği sayılabilir. Proksimal renal tübüllerdeki geri emilime bağlı olarak idrarda hafif zincir saptanamayabilir. Glomerüler filtrasyonda ve tübüler fonksiyonda da farklılıklar bulunmakta olup, sekretuar olmayan myeloma, soliter plazmasitoma veya primer sistemik amiloidozu olan hastalarda buna rastlanmaktadır. Hafif zincir tayininde ve izleminde çok duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiş olan serumda sFLC miktarı ölçümü ile bu durumlarda kullanılabilir. (49). İFE ile 15-50 mg/dl ve SPE ile 50-200 mg/dl düzeyinde saptanabilirlikle kıyaslandığında, kantitatif analizler 0.1 mg/dl'den daha düşük miktardaki κ ve λ zincirlerini tespit edebilir (50).

MGUS hastasını MM veya WM olan bir hastadan ayırabilmek önemlidir. MGUS olan hastaların çoğu asemptomatik olup birinci basamak hekimleri tarafından anemi veya ilgili diğer durumlar için yapılan tetkikler sırasında tesadüfen saptanır. M-proteinin yüksekliği yardımcı olmakla birlikte tartışma konusudur; Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından kesim noktası 3 g/dl olarak belirlenmiştir (10). Çoğu MM ve WM hastasında poliklonal veya normal Ig'lerde düşüş bulunurken, MGUS hastalarının sadece %30'unda poliklonal Ig'lerde azalma görülür. Kİ'nin morfolojik görünümü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada, 154 hastaya myelom şüphesi ile Kİ aspirasyonu yapılmıştır. MM'u MGUS'tan ayıran tek morfolojik özellik plazma hücrelerinin nükleoluslarının büyük olmasıdır (51). Daha çok takip parametresi olarak kullanılan beta-2 mikroglobulin düzeyinin, normal kişileri MGUS veya erken dönem MM hastalarından ayırt etmede yararı gösterilememiştir (52,53).

MGUS tanısını doğru koymak önemlidir, çünkü bu hastaların malign form olan MM veya diğer ilgili hastalıkların gelişimi açısından düzenli takip edilmeleri gerekmektedir. Kyle ve ark. bir hastanın serum M-protein değerinin <1.5 g/dl olması ve plazma hücre diskrazisini düşündürecek diğer bulguların(örn. anemi, hiperkalsemi, renal yetmezlik) olmaması durumunda Kİ incelemesi veya iskelet kemik taramasına gerek olmadığını fakat SPE'in her yıl tekrarlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir (54). M-protein düzeyi 1.5-2.5 g/dl arasında olan asemptomatik hastalarda kantitatif Ig gibi ek analizler yapılmalıdır. Bu hastalarda Kİ biyopsisi veya iskelet taraması gerekli değildir. SPE yıl

boyunca her 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır, eğer stabilse testler arasındaki süre 6-12 aya uzatılabilir ve daha sonra da, eğer semptom oluşmazsa, yılda bir tekrarlanır. Eğer M-protein düzeyi >2.5 g/dl ise, kantitatif Ig'ler, 24 saatlik IPE, Kİ aspirasyonu ve biyopsisi ile iskelet kemiği taramasını da içeren tam tetkik yapılmalıdır. Tablo 3'de görüldüğü gibi daha önceki çalışmalardan elde ettiğimiz verilere göre M-protein düzeyi >1.5 g/dl olan hastalarda sFLC'lerini kontrol etmek ve κ/λ sFLC oranıyla birlikte kullanmak, MGUS hastalarının daha malign hastalıklara progresyonlarını tahmin edebilmek açısından risk sınıflandırması yapabilmek açısından faydalı olabilir (55).

Tablo 3: Serum M-proteini büyüklüğünü ve serbest hafif zincir oranını kullanarak yapılan risk sınıflaması

Risk grubu	Hasta sayısı	Risk oranı	20 yılda mutlak progresyon riski (%)
Düşük (serum M-proteini <1.5 g/dl ve normal FLC oranı (0.26-1.65))	606	1	7
Orta (risk faktörlerinden biri var)	373	3.5	26
Yüksek (serum M-proteini \geq 1.5 g/dl ve anormal FLC oranı (<0.26 veya >1.65))	169	6.8	46

Eğer M-proteini IgM ise, WM veya diğer herhangi bir lenfoproliferatif bozukluğu ekarte etmek için Kİ aspirasyonu ve biyopsi endikasyonu vardır. Tüm bu tetkikler normal olursa, SPE bir yıl boyunca 2-3 ayda bir tekrarlanabilir, eğer stabilse 6-12 ay arayla tekrarlanır. Kyle ve ark.'nın çalışmasından elde edilen son veriler habis hastalık gelişimi için her yıl ortalama %1 risk olduğunu göstermektedir (56).

2.2.1.6. MGUS Hastalığının Doğal Seyri ve Progresyonu

Rajkumar ve ark.nın (57) yaptığı bir çalışmada, 1384 MGUS hastası 34 yıl boyunca (ortanca 15.4 yıl) takip edilmiştir. İzlem sırasında 115 (%8) hastada MM, IgM serum M-proteini içeren lenfoma, primer amiloidoz, makroglobulinemi, kronik lenfositik lösemi veya plazmositoma gelişmiştir. Bu hastalıklardan birine kümülatif geçiş olasılığı

10 yılda %10, 20 yılda %21 ve 25 yılda %26'dır. Yıllık toplam geçiş riski ise %1 olup stabil MGUS hastaları 25 yıl veya daha sonrasında bile risk altındaydı. Önemli olan ise, yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grubuyla kıyaslandığında MGUS hastalarının sağkalım süreleri beklenenden daha kısadır (11.8 yıla karşılık 8.1 yıl, $p < 0.001$). Bu çalışmada, IgM veya IgA M-proteinine sahip hastalar progresyon açısından IgG M-proteinine sahip hastalardan daha fazla risk altında olup progresyon riski MGUS tanısı anında saptanan serum M-protein konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir ($p < 0.001$). 77469 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir kanser tarama çalışmasında ileriye dönük olarak hastalar 2-9.8 yıl izlenmişlerdir. Bu hastaların 71'inde MM gelişmiş ve tanıdan önceki kan örneklerinden yapılan incelemede olguların hepsinde MGUS zemini olduğu gösterilmiş. MM olgularının %82'sinde ≥ 8 yıl öncesinde MGUS varlığı kanıtlanmış (58). Yine benzer bir çalışmada, 30 MM olgusunun 27'sinde (%90) 2.2-15.3 yıl öncesinde MGUS zemini olduğu gösterildi (59). Benzer bir çalışmada, Baldini ve ark. ortalama 70 ay boyunca 335 MGUS hastasını takip etmişlerdir (60). Malign transformasyon sıklığı %6.8 olup IgM, IgA veya IgG M-proteine sahip hastalarda herhangi bir fark bulamamışlardır. Cesena ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, 1104 MGUS hastası, 33 yıl (ortanca izlem süresi 65 ay) boyunca izlenmiştir. Onuncu yılda progresyon olasılığı %14 ve onbeşinci yılda progresyon olasılığı %30 olarak bulunmuştur. 64 hasta (%5.8) MM veya diğer ilgili hastalıklara geçiş göstermiştir. %5'ten daha yüksek oranda Kİ plazmositozu, BJP, poliklonal serum Ig değeri ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı MGUS transformasyonunu etkileyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (60).

Yapılan başka bir çalışmada ise MGUS hastaları sahip oldukları Ig'in tipine göre IgM tipi ve IgM dışı MGUS olarak sınıflandırılmış ve asemptomatik MM ve WM'ye ilerleme riskleri gösterilmiştir (tablo 4) (61).

Tablo 4: Monoklonal gammopatilerde premalign hastalık progresyon riskleri

MG'nin Tipi	Progresyon riski düşük premalign hastalık (yılda %1-2)	Progresyon riski yüksek premalign hastalık (yılda %10)
IgG ve IgA tipi MG (IgM olmayan)	IgM tipi olmayan MGUS 3 kriterin hepsi de olmalı; 1.Serum monoklonal proteini <3 g/dl 2.Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10 ve 3.Hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve kemik lezyonları gibi uç-organ hasarı olmayacak	Asemptomatik MM 2 kriter de olmalı; 1.Serum monoklonal proteini (IgG veya IgA) ≥ 3 g/dl ve/veya kemik iliği klonal plazma hücresi ≥ 10 ve 2. Hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve kemik lezyonları gibi uç-organ hasarı olmayacak
IgM tipi MG	IgM MGUS 3 kriterin hepsi de olmalı; 1.Serum monoklonal proteini <3 g/dl 2.Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10 ve 3.Hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve kemik lezyonları gibi uç-organ hasarı olmayacak	Smoldering WM 2 kriterde olmalı; 1.Serum IgM monoklonal proteini ≥ 3 g/dl ve/veya kemik iliğinde lenfoplazmositik infiltrasyon ≥ 10 ve 2.Anemi, kontitüsyonel semptomlar, hiperviskozite, lenfadenopati ve ya hepatosplenomegali olmayacak

Bir çok önemli çalışma da; anormal κ/λ oranıyla beraber serumda sFLC bulunmasının neoplastik plazma hücresinde klonal çoğalmayı ve böylece MGUS' da progresyon riskini göstereceği öne sürülmüştür (57). FLC analizi, plazma hücreleri tarafından salgılanan serbest, yani intakt Ig'lere bağlı olmayan, κ ve λ zincirlerinin miktarlarının ölçümünü sağlamıştır. κ/λ oranı kullanılarak monoklonal yükselmeler poliklonal yükselmelerden güvenle ayırt edilebilir. Yapılan bir çalışmada, FLC oranlarının, MM veya ilgili hastalıklara progresyonunu göstermede oldukça duyarlı olduklarını göstermiştir. 47 MGUS hastasında ve progresyon bulguları olmayan 50 MGUS hastasında serum FLC oranlarına bakılmıştır. Yüksek κ/λ FLC oranları MGUS hastalarında artmış progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur. Aynı hastalarda κ/λ FLC oranlarını serum M-protein miktarıyla beraber kullanarak 1384 MGUS hastasında risk

sınıflandırması yapmışlar ve 20 yıllık progresyon riskini tahmin etmişlerdir. Anormal bir κ/λ FLC oranı (<0.26 veya <1.65) MGUS'un MM veya diğer ilgili malignitelere progresyonu için bağımsız majör bir risk faktörü olarak kabul edilmişlerdir.

2.2.2. Asemptomatik (indolent veya smoldering) multipl myelom:

AMM tanısı, plazma hücre proliferasyonu ile ilişkili renal yetmezlik, litik kemik lezyonları, hiperkalsemi veya aneminin yokluğunda Kİ plazma hücrelerinin %10'un üstünde veya serum M-proteininin 3g/dl ve üzerinde fakat 4,5g/dl'nin altında olduğu hastalığı kapsar (10,19,62). İdrarda küçük miktarda M proteini bulunabilir. Serumda diğer Ig'lerde azalma vardır. Bu hastalar asemptomatiktir ve hastalıkta progresyonu düşündürülen net bir bulgu olmadıkça tedavi edilmemelidir. AMM veya MGUS'lu hastalarda %10 ve altında Kİ'nde plazma hücre artışı, idrarda BJP'i, poliklonal serum Ig düzeyinde azalma ve yüksek ESR görülmektedir. Klinik yönden MGUS ve AMM diye iki farklı antiteye bölünmesinin ana nedeni maligniteye progresyonlarının farklı olmasındandır. Bu oranlar ortalama yılda MGUS'da %1 iken AMM'de %10-20 civarındadır (63,64). Kyle ve arkadaşları tarafından yapılan büyük bir çalışmada AMM'in ilk 5 yıl içinde progresyon riskinin %10 olduğu ve bunun MGUS'a oranla çok daha yüksek bir oran olduğu tespit edilmiştir (65). MGUS ve AMM hastalarının MM veya ilişkili bir maligniteye ilerleme riskinden dolayı ömür boyu takip etmek gerekir (65,66). Hatta AMM'i olan hastalar MGUS'a göre en az 3-4 ay ara ile daha sık takip edilmelidir (67). MGUS ve AMM'in myeloma progresyonunun tahmin edilmesi ve önlenmesi çok önemlidir. Çünkü MM'da ortalama yaşam süresi 3-4 yıl ile sınırlıdır. Yeni tanı MM hastalarının yaklaşık %15' ini AMM oluşturmaktadır (61,68). Bazı çalışmalarda iskelet grafileri ve/veya MRG'de küçük litik kemik lezyonu olan asemptomatik hastalarda AMM tespit edilmiştir (55,62,63,69). MGUS ve aktif myelom hastalarında olduğu gibi, AMM'de de IgH translokasyonları ve hiperdiploidi gibi genetik instabiliteye sahip gibi görünmektedir (70). AMM hastalarının çoğunda birkaç yıl içinde semptomatik hastalığa ilerlediği görülmektedir (68). Semptomatik hastalığa progresyon için geçen süre yaklaşık 3-4 yıldır ancak farklı nedenlere bağlı olarak bu süre değişebilmektedir (63). %10 veya daha fazla plazma hücresi bulunan alt grupta bu süre 2-3 yılı bulmaktadır (71).

MM, serum IgG ve IgA düzeyinin 3 gr/dl veya daha yüksek olması ve/veya Kİ plazma hücre oranının %10 veya daha fazla olması ayrıca anemi, hiperkalsemi, litik kemik

lezyonları veya böbrek yetmezliğinin olabildiği plazma hücre proliferatif bozukluğudur (10,19).

AMM'i MM'dan ayırt etmek için kullanılan yöntem MGUS'un ki ile aynıdır. İmmünfloresan analizleri ile anormal periferik kan plazma hücre çalışmaları ile veya dolaşımdaki plazma hücrelerinin proliferatif oranında bir artış ile tanı konulmaktadır (71). AMM'a sahip hastalarda MRG'da görülen gizli kemik lezyonlarının varlığı progresyon riskindeki artışı tanımlar (68). Wang ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada AMM'a sahip 72 hastanın vertebra MRG'ına bakarak risk tahmini yapmışlardır. Ortalama progresyon riski normal MRG'ı olanlarda 5 yıl bulunurken anormal MRG'ı olanlarda 1.5 yıl gibi anlamlı derecede daha kısa bulmuşlardır (64).

AMM'li hastalarda yapılan iki küçük çalışma da, erken tedavi ile semptomatik hastalığın zamanında tedavisi karşılaştırılmış ancak herhangi bir fark gösterilememiştir (72,73). Ön veriler talidomid tedavisi ile ortalama ilerleme zamanında gecikmeye işaret etmektedir (74,75). Yapılan bir Faz II çalışma da 76 AMM hastasına Talidomid 200 mg/gün ve aylık pamidronat tedavisi verilmiş, %86 hastada doz azaltımı yapılmış ve %50 hastada da gereklilik nedeni ile ilaç kesilmiş. %25 hasta da kısmi yanıt alınmış ve 34 hasta MM'a ilerlemiş (76,77). Yine 16 AMM hastası ile yapılan başka bir çalışma da ise hastalara 200 mg/gün Talidomid tedavisi verilmiş ve doz gerektiğinde 800 mg'a kadar yükseltilmiş. Bu hastalarda yanıt oranı %69 olarak raporlanmış. Ancak profilaktik tedavinin tavsiye edilebilmesi için özellikle ilaçla ilgili yan etkilerde göz önüne alındığı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.3. Multipl myelom

MM; Kİ ve kemiğin neoplastik infiltrasyonu ve serum veya idrarda monoklonal Ig veya hafif zincirlerinin bulunmasıyla karakterize malign bir plazma hücre bozukluğudur.

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Tüm malignitelerin %1-2 sini, hematolojik malignitelerin %10'unu MM oluşturmaktadır. İnsidansı 100.000'de 4'tür. Tanı anının da ortalama yaş 65'dir. Hastaların sadece %2-3'ünden daha azı 40 yaşından gençtir(78).

MM tanısı, Kİ plazma hücre sayısında artış (>%30), IgM dışındaki serum proteinlerinden IgG'nin 3.5 gr/dl ve IgA'nın 2gr/dl üzerinde olması veya idrarda M-proteinin 1g/24 saati aşmasıyla konulur. Multipl Myelom Durie-Salmon evreleme sistemi Tablo 5'de gösterilmiştir. M-protein düzeyi düşük ve Kİ'nde plazmositoz olan

hastalarda; MGUS ile myelom arasında ayırıcı tanı yapılması gereklidir; bazı vakalarda bu ayırım hastanın M protein düzeylerinde artmanın veya myelomun eşlik eden klinik belirtilerinin gelişiminin takibiyle yapılabilir.

Tablo 5: Multipl Myelom'da Durie-Salmon evreleme sistemi

EVRE	KRİTERLER
I	Aşağıdakilerin hepsi
	<ul style="list-style-type: none"> • Hb>10 g/dl • Serum kalsiyum normal • Normal kemik tarama (osteoporoz da yok) • M-komponenti düzeyi düşük (IgG<5 g/dl, IgA<3 g/dl, idrar hafif zinciri<4 g/24 saat)
II	I ve III Uymayanlar
III	Aşağıdakilerden 1 ve ya fazlası
	<ul style="list-style-type: none"> • Hb<8.5 g/dl • Serum kalsiyum artmış • Yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar • M-komponenti düzeyi yüksek (IgG>7 g/dl, IgA>5 g/dl, idrar hafif zinciri>12 g/24 saat)
	A: Serum kreatinin<2 mg/dl B: Serum kreatinin≥2 mg/dl

MM' un klinik belirtileri Kİ üzerindeki doğrudan etkileriyle, malign plazma hücrelerinin Kİ infiltrasyonu, M-proteininin sistemik etkileriyle veya humoral immünitede eş zamanlı gelişen bir eksiklikle ilişkilidir. MM 'da en sık rastlanılan semptom kemik ağrısıdır. Kemik filmlerinde, tipik olarak, genelleşmiş osteopeni ve patolojik kırıkların eşlik ettiği saf osteolitik lezyonlar görülür. Kemik lezyonları omuriliğe bası yapan yayılan kitleler olarak da ortaya çıkabilir. Yaygın kemik tutulumuna bağlı hiperkalsemi myelomda sık görülür ve klinik tabloya hakim olabilir. Kİ'nin infiltrasyonu ve hematopoezin baskılanmasına bağlı olarak hastaların çoğunluğunda anemi gelişebilir. Granülositopeni ve trombositopeni daha nadirdir.

Myelomalı hastalar, normal Ig'lerin üretimini hasarlanması ve katabolizmalarının artması nedeniyle, bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. Streptococcus pneumoniae, Stafilococcus aureus, H. influenzae'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonları ve K. pneumoniae ve gram negatiflere bağlı idrar yolu enfeksiyonları sık görülür. Myelomalı hastaların yaklaşık %25'inde böbrek yetmezliği gelişir. Böbrek yetmezliğinin nedenleri bu hastalarda birçok faktöre bağlıdır: hiperkalsemi, hiperürisemi, enfeksiyon ve amiloid depolanması katkıda bulunan faktörlerdir. Ancak, hafif zincir atılımına bağlı doğrudan tübüler hasar mutlaka olmaktadır. M- proteinleri fizyokimyasal özellikleri nedeniyle konakçıda çeşitli etkilere neden olmaktadır. Bu etkiler; M proteinlerinin pıhtılaşma faktörleri veya trombositlerle etkileşimine bağlı olarak gelişen kriyoglobulinemi, hiperviskozite, amiloidoz ve pıhtılaşma bozukluklarıdır.

Olumsuz prognostik faktörler; ileri evre, böbrek işlevinde bozulma, yüksek LDH düzeyleri ve yüksek β_2 mikroglobülin düzeyleridir. β_2 mikroglobülin survinin en güçlü göstergesidir. Multipl Myelom Uluslar arası evreleme sistemi Tablo 6'da gösterilmiştir. Myelomalı hastalarının büyük çoğunluğu semptomatik, ileri evre hastalıkla başvururlar ve tedavi edilmeleri gerekmektedir. Ancak, %10'u evre I'dir ve hastalığın seyri yavaştır. Bu hastaların acilen tedaviye gereksinimleri yoktur, ancak seri M-proteininin ölçümleriyle hastalığın ilerlemesi takip edilmelidir. Kemik veya ekstramedüller plazmositom olan hastalarda lokal radyasyon tedavisi uzun süreli iyileşmeler sağlamakta ve uygun tedavi seçeneği olmaktadır. Semptomatik ileri evre (II veya III) hastalığı olan hastaların sistemik kemoterapiye ve çok özenli bir destekleyici bakıma gereksinimleri bulunmaktadır.

Tablo 6: Multipl Myelom'da Uluslar arası evreleme sistemi (IPI Skorlaması)

Evre	Beta2- mikroglobulin (mg/dl)	Albümin (g/dl)	Sağkalım (Ay)
Evre I	< 3,5	>3,5	62
Evre II	<3,5	<3,5	44
		veya	
	3,5-5,5	
Evre III	>5,5	<3.5	29

Myelom iyileşemeyen bir malignite olmakla birlikte, sistemik kemoterapi surviyi uzatır ve yaşam kalitesini belirgin bir biçimde artırır. Standart tedavi, bir alkilleyici ajanla (en sık melfalan) prednizon veya alternatif olarak, Kİ hücrelerine daha az toksik olan üç ajanla (vinkristin, doksorubisin (adriamisin) ve deksametazon VAD) yapılır.

Hastaların çoğunluğu başlangıç tedavisine, kemik ağrılarında, hiperkalsemi ve anemide azalma ve eşlik eden M-protein düzey düşüklüğü ile cevap verirler. Son yıllarda, alkilleyici bir ajanla yüksek doz kemoterapi ve takip eden otolog periferik kök hücre infüzyonunun standart doz kemoterapi ile karşılaştırıldığında, surveyi daha fazla uzattığı ve yaşam kalitesini daha fazla artırdığı gösterilmiştir. Bu yaklaşım iyileştirici olmakla birlikte, bazı hastalar için önemli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Son 10 yıl içinde proteozom inhibitörü bortezomibin ve immünmodülatuvar özellikleri olan talidomid ve lenalidomidin tedavide kullanılması ile myelomda sağkalım süresi uzamıştır (77). 668 yeni tanıli hastanın yer aldığı randomize bir çalışmada hastaların yarısı ardışık Otolog kök hücre nakli (OKHN) süresince (primer tedavinin içinde ve ardışık iki OKHN arasında ve konsolidasyon tedavisinin içine konularak ve idame olarak devam edilerek) talidomid aldı. 42 aylık medyan takip süresi sonrası, talidomid alan grubun tam yanıt (%62 vs %43) ve 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları (%56 vs %44) daha üstündü (79,80). Lenalidomid, iki bağımsız randomize faz III çalışma ile değerlendirilmiştir. CALGB 100104 çalışması ilk OKHN sonrası lenalidomid tedavisini plasebo ile kıyaslamıştır (80).

Bu çalışmanın güncellenmiş sonuçları, OKHN sonrası lenalidomid idamesinin hastalık progresyonu veya ölüm riskini belirgin olarak azalttığını göstermiştir (81). Allojenik Kİ transplantasyonu myelom için tek iyileştirici tedavi gibi görünmektedir, ancak

yaşlılarda daha önceden yoğun bir tedavi almış hastalarda eşlik eden morbidite ve mortalitenin yüksek olması, kullanımını sınırlamaktadır. Bugünkü metodlarla hastalığın küratif tedavi şansı yoktur. MM patogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine yönelik arayışlar devam etmektedir (61).

2.3.MONOKLONAL GAMMOPATİLERDE TANISAL YÖNTEMLER

2.3.1.Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESR fibrinojen, Ig'ler ve benzeri akut faz proteinleri aracılı eritrosit agregasyon derecesini ölçen, zaman bağımlı, yaygın kullanılan basit ve ucuz ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir kan testidir.

ESR'nin 3 ayrı fazı vardır:

1.Rulo formasyonu: Oldukça yavaş olan bu dönemde rulo meydana gelir ve bir saatlik sürenin ilk on dakikasını oluşturur.

2.Hızlı düşme safhası: Sabit ve hızlıdır. ESR'yi tayin eden safhadır.

3.Paketlenme safhası: Son on dakikalık dönemde tüpün dibinde hücre paketleri oluşur, hızı yavaşlar. Bu dönem bazen saatler sürebilir, bu nedenle iki saatlik sedimentasyon tayininin pratik bir anlamı yoktur.

ESR'yi Etkileyen Faktörler:

Cinsiyet, ilaçlar, gebelik, tokluk, kriyoglobulinler, anemi, hiperkolesterolemi ve eritrositlerin yapısal özellikleri gibi birçok etmenin ESR'yi etkilediği bilinmektedir. Özellikle bakteriyel olmak üzere bazı invazyon yapma yeteneğindeki viral enfeksiyonlarda (adeno, influenza virüsleri gibi) bir hayli yüksek ESR değerleri saptanırken, genelde viral enfeksiyonlar bakteriyellere göre daha düşük ESR değerleri ile seyrederek.

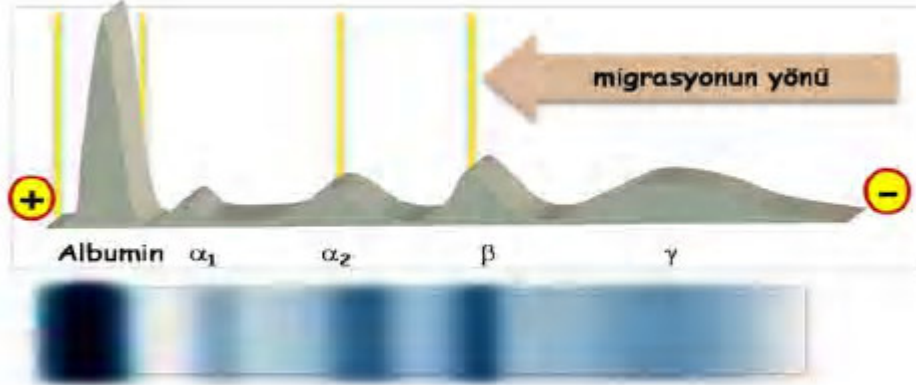
MM ve MGUS gibi hematolojik problemlerde olduğu gibi monoklonal Ig düzeyindeki önemli miktarda artış, akut faz yanıtından bağımsız olarak ESR'de yükselmeye yol açar. Başta lenfoma, kolon ve meme kanserleri olmak üzere malignansilerde ve paraneoplastik hastalıklarda, kollojen doku hastalıklarında, inflamatuvar barsak hastalıklarında, azotemi ile giden böbrek patolojilerinde, myokard enfarktüsünde, ilaç

ateşinde, lenfositik tiroidit ve hipotiroidi durumlarında, yanıklarda, nedeni bilinmeyen ateş durumlarında ESR çok yüksek düzeylere ulaşabilir. Olguların <3 ünde hiçbir nedene bağlı olmadan açıklanamayan ESR yüksekliği de tespit edilebilir.

Ayrıca birçok faktörden etkilenebilmektedir. Yüksek konsantrasyonda antikoagülan, makromoleküller, antikoagülan olarak heparin kullanılması, hiperkolesterolemi, pipetin eğik konması, sedimentasyon pipetine yerleştirilmeden önce kanın yeteri kadar çalkalanmaması ve eritrositlerin sayısında azalma gibi durumlarda yalancı olarak hızlanırken, polistemi, ağır lökositoz, anizositoz, akantositoz, orak hücreli anemi, pipet çapının 2mm'den dar olması, hipofibrinojenemi, yüksek doz adrenal steroidlerle tedavi, test pipetinin kısa olması, mikrositler, kalp yetersizliği, kaşeksi, kronik karaciğer hastalığı (nekroz olmaksızın), kanın pıhtılaşması ve safra tuzları gibi nedenlerle de yalancı olarak yavaşlamaktadır. Ayrıca, hemoliz, pipetin kirli olması, pipette hava kabarcığının bulunması, sodyum sitrat kullanılmasına rağmen testin 2 saat içinde yapılmaması durumlarında da ESR'yi etkilemektedir.

2.3.2.Serum Protein Elektroforezi

SPE yaygın olarak MM ve MGUS gibi ilişkili olduğu hastalıkları tanımlamada kullanılan bir laboratuvar incelemesidir.



Şekil 1: Normal serum protein elektroforezi paterni

SPE'nin Endikasyonları;

1. Primer olarak MG tarama testi
2. Açıklanamayan periferel nöropati
3. Açıklanamayan anemi/sırt ağrısı/halsizlik/zayıflık

4. Hipergamaglobülinemi/hipogamaglobülinemi
5. 40 yaşın üstündeki hastalarda ağır proteinüri
6. Açıklanamayan patolojik kırık ve ya litik lezyonlar
7. İdrarda BJP varlığı

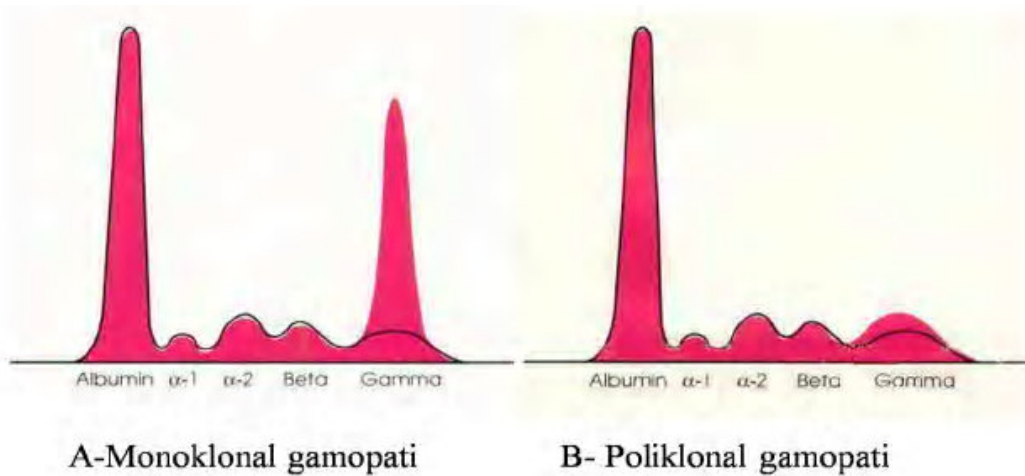
(International Myeloma Working Group 2003)

Elektroforez, proteinlerin fiziksel özellikleri baz alınarak proteinleri ayıran bir metottur. Serum spesfik bir ortama (selüloz asetat, agaroz jel gibi) aplike edilir ve akım uygulanır. Net yük (pozitif veya negatif), proteinin büyüklüğü ve şekline göre serum proteinlerinin ayırımı sağlanır.

SPE'nin bileşenleri:

Şekil 1'de normal serum protein elektroforezinin oluşum paterni gösterilmiştir. SPE'de temel olarak iki majör protein oluşur: albümin ve globülin. Albümin, en geniş pik, pozitif elektroda en yakın konumdadır. Sonraki dört bileşen ise alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 ve gama globülinlerden oluşur. Globulinler total serum protein içeriğinin çok az bir fraksiyonunu oluşturur. Bu proteinlerin alt grupları ve göreceli miktarları SPE'nin yorumlanmasında primer hedefdir.

SPE sonuçlarının yorumlanması:



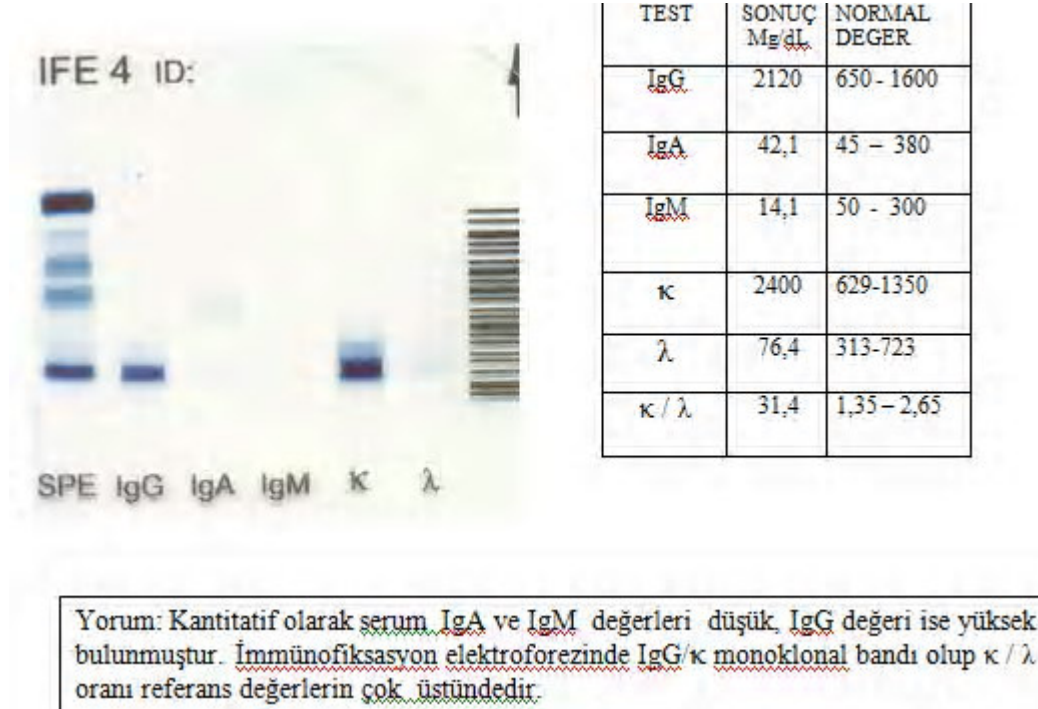
Şekil 2: Serum protein elektroforezinde monoklonal ve poliklonal bandlar

Ig'ler gama bölgesine göç ettiklerinden serum protein spektrumun gama bölgesi klinik olarak çok önemlidir.

Şekil 2'de elektroforetik paterninin gösterildiği gibi, M-proteini genellikle agaroz jel elektroforezinde sınırları keskin bir band veya dansitometrik taramadan sonra gama, beta veya alfa2 globulin bölgesinde uzun, dar bir pik olarak görülebilir. Ig'lerde poliklonal bir artış ise, gama bölgesinde geniş bir band olarak görünmektedir. Hipogamaglobülinemi (gamaglobülin <0.6g/dl) , gama bölgesinde bir azalma ile karakterizedir ve IgG, IgA ve IgM seviyeleri kantitatif olarak belirlendikten sonra raporlanmalıdır. Hipogamaglobulinemi konjenital immün yetmezlik veya kazanılmış (MM, AL Amiloidoz, Kronik lenfositik lösemi (KLL), lenfoma, nefrotik sendrom veya kortikosteroid tedavisi) olabilir. SPE'de hipogamaglobulinemi, MM olan hastaların yaklaşık %10'unda monoklonal pik olmaksızın görünebilir. Bu hastaların çoğunda idrarda çok miktarda BJP vardır (4).

Total protein, alfa, beta ve gama-globülin ve kantitatif Ig'ler normal sınırlar içinde olsalar bile, küçük bir M-proteini var olabilir. Böyle bir M-proteini normal beta veya gama bölgelerinde saklı olabilir. Ayrıca, sıklıkla böbrek yetmezliği ile beraber bulunan monoklonal hafif zincir seviyeleri (BJP), genellikle agaroz jelde bir pik olarak görülmesi çok düşük olasılıklıdır (4).

2.3.3.İmmünfiksasyon Elektroforezi



Şekil 3: Monoklonal IgG/kappa bandının görüldüğü serum İFE örneği

İFE, MG'lerde sentez edilen M-proteinin türünü tanımlamak amacı ile kullanılan bir tekniktir. Şekil 3'de IgG/kappa bandının olduğu monoklonal serum İFE örneği gösterilmektedir.

İmmünfiksasyon elektrofrezinin aşamaları:

Örneğin uygulanması; immünfiksasyonda elektroforetik jelin katodal ucuna yakın aplikasyon kuyucuklara hastanın dilüe örneğini koymak gerekir. İmmünelektrofrezden farklı olarak serum jele uygulanmadan önce dilüe edilmelidir. Bazı üreticiler her analitin dilüsyonu için standart bir dilüsyon tavsiye eder. Çoğunlukla IgG için 1:10, IgA ve IgM için 1:2 veya 1:3, kappa hafif zincir için 1:6, lambda hafif zincir için 1:3 oranında dilüsyon önerilir. Çoğu örnek için bu dilüsyonlar yeterli olmasına rağmen, her hasta için uygun dilüsyonlar seçilerek sonuçlar optimize edilir (80).

1. **Elektrofrez;** Uygun dilüsyondan sonra örnek İFE jeline altı farklı pozisyonda uygulanır, proteinlerin elektrofrez ile yüklerine göre ayrılması sağlanır.
2. **Fiksasyon;** Elektrofrezden sonra, Ig'in türüne göre belli her pozisyona antiserum reaktifi uygulanır. Araştırılan proteinin serum protein örneğinde hangi

bölgede göç ettiğini belirlemek amacıyla örneğin birinci bölgesine protein sabitleştirici eklenir. Yaklaşık 30 dakikalık inkübasyondan sonra antijen-antikor kompleksinin oluşması ve presipite olması sağlanır.

3. **Yıkama;** Presipite olmayan proteinler tampon ile yıkanarak uzaklaştırılır.
4. **Boyama;** Presipitin bandlar uygun protein boyası ile boyanır.

Günümüzde, otomatize cihazlarda örneğin cihaza yerleştirilmesinden sonra tüm işlemler otomatik olarak gerçekleşmektedir. Ancak bu işlem sırasında gerçekleşen basamakların bilinmesi, İFE prensibinin anlaşılması ortaya çıkabilecek sorunların çözümlenmesi açısından önem taşımaktadır.

İmmünfikasayon elektroforezinin yorumlanması:

1. İlk sütunda yer alan protein elektroforezinde alfa2, beta ve gama- globülin bölgelerinde monoklonal yapıda bir band olup olmadığı değerlendirilir.
2. G, A, M, κ , λ bölgelerinde sınırları belirgin bir bandın olup olmadığı kontrol edilir. Eğer band var ise ilk sütundaki protein bölgesinde yer alan band ile aynı mobilitede olup olmadığı değerlendirilir.
3. Aynı Ig sınıfında, farklı yerlerde göç eden, birden fazla band saptanacak olursa, bu durumun gerçek biklonal gammopati olup olmadığı incelenir.
4. Sadece G, A, M bölgelerinde veya κ ve λ bölgelerinde göç eden bandların varlığında, ağır ve hafif zincir hastalıkları yönünden karar vermeden önce, hata kaynağı olabilecek nedenler araştırılmalıdır.

2.3.4.Serum Serbest Hafif Zincir Ölçümü (Serum Free Light Chain)

Serumda Serbest Hafif Zincir (sFLC) düzeylerinin ölçümü, anormal monoklonal ya da poliklonal hafif zincir konsantrasyonlarına neden olan hastalıkların tanısında önemli bir araçtır. Klinikte sFLC ölçümünün en çok kullanıldığı alan, MG düşünülen hastalıklardır. MG'ler plazma hücrelerinin klonal ekspansiyonu ile karakterize edilirler. Plazma hücreleri tarafından salınan monoklonal Ig'ler klonal proliferasyonun indikatörü olarak kabul edilirler ve hastalığın gidişini izlemek için nicel (kantitatif) olarak ölçülürler. MG'leri MM'a, hafif zincir myeloma, WM, sekretuar olmayan myeloma, yavaş ilerleyen (smoldering, asemptomatik) MM, MGUS, primer sistemik amiloidoz ve hafif zincir depo hastalığı olarak sıralanabilir. Hafif zincir MM, primer sistemik

amiolidoz, hafif zincir depo hastalığı gibi hastalıklarda serum hafif zincir oranları, SPE ya da İFE ile saptanamayacak kadar düşük düzeyde olabilmektedir. İFE ile saptanabilen monoklonal hafif zincir oranı da SPE ile saptanıp izlenemeyecek kadar düşük oranda olabilir. SPE ve İFE ile birlikte nefelometrik yöntemle sFLC düzeylerinin ölçümü, MG'lerin tanısında önem kazanmış bulunmaktadır.

Geriye dönük çalışmalarda, serumda FLC, SPE ve İFE göre çok daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. sFLC'lerin serum konsantrasyonları, plazma hücreleri ve projenitörleri tarafından üretim ve böbrekle atılım hızlarına bağlıdır.

sFLC böbrek tübüllerinde seçilerek geri emilime uğradıkları için idrardaki miktarları düşüktür. İdrarda üriner yoldan salınımları nedeni ile saptanabildikleri düşünülmektedir. Her iki hafif zincirinde molekül ağırlığı yaklaşık 22.5 kDa kadardır. Ancak serum κ hafif zinciri monomer iken, λ hafif zinciri kovalan bağlı bir dimer halindedir. Bu farklılık farklı glomerüler filtrasyon hızına yol açmaktadır. Serumda bağlı hafif zincirlerle sFLC'ler arasındaki oran farklılığının (serbest için oran 0.625 iken, bağlı için bu oran 2 kabul edilmektedir.) nedeni de farklı glomerüler filtrasyon hızları olmasıdır.

Serbest Hafif Zincirler:

Ig'ler, plazma hücrelerinden sentez edilirler. Hücrelerden intakt Ig ile birlikte hafif zincirlerde sentez edilir. Normal bireylerde, λ hafif zincir üreten hücrelerin yaklaşık iki katı kadar κ hafif zincir üreten hücre vardır. sFLC'lerden κ monomerik, λ ise dimerik yapıda bulunur. Lambda molekülünün renal klirensi, kappa hafif zincire göre daha yavaştır. Monomerik olan κ 'nın molekül ağırlığı 25 kDa iken, dimerik olan λ 'nın molekül ağırlığı 50 kDa'dır. Serumda serbest κ hafif zincir, λ hafif zincire göre daha fazladır.

sFLC testleri, serum serbest zincirlerinin nefelometrik ya da türbidimetrik ölçümlerinde çok yüksek duyarlılıkla sonuç veren testlerdir ve MG'lerin tanı ve tedavisinde çok değerli bir kaynaktır. Serum serbest κ ve λ oranları yaşa göre farklı oranlarda izlenebilmektedir. sFLCleri tanıya yardımcı olmak, hastalık ve tedaviyi izlemek üzere aşağıda bildirilen durumlarda ölçülmektedir.

sFLC'lerin tayini, nefelometrik ve türbidimetrik ölçümler dışında, geleneksel olarak SPE veya İFE ile yapılmaktadır.

Yayınlanmış veriler, hafif zincir MM'lı hastalarda %100, nonsekretuar MM'lı hastalarda %82 ve AL amiloidozlu hastalarda ise %98 oranında anormal serbest serum konsantrasyonlarına işaret etmektedir.

Farklı tanı yöntemlerinin monoklonalite testlerinde tek başına ya da birlikte kullanımı araştırıldığında, SPE, sFLC ölçümü ve serum İFE birlikte kullanıldığında paraproteinlerin %99 oranında saptanma olasılığı olduğu belirtilmektedir.

sFLC testi, idrar hafif zincir analizine göre daha avantajlı görülmektedir. Öncelikle fizyolojik, pratik ve analitik sebepler nedeni ile serum idrara göre daha uygun bir analiz materyalidir. İdrar BJP konsantrasyonu, sFLC konsantrasyonu ile korelasyon göstermeyebilir. Küçük proteinler olan FLC'ler böbrek nefronlarındaki glomerüllerden süzülür ve devamında yeniden geri emilerek proksimal tübüllerde parçalanır. Yaklaşık 2-6 saatlik bir yarılanma ömürleri vardır. Ig'lerin yarılanma ömrü ise 5-21 gündür. Sağlıklı bir bireyde, günde 0.5 gr civarında sFLC üretilir. Böbreklerin küçük proteinleri yeniden geri emme kapasitesi günde 10-30 gramdır. Sonuç olarak çok az miktarda sFLC böbrek yoluyla idrara geçmektedir.

sFLC'nin kısa olan yarılanma süresi bu testi tedaviye yanıtın monitorizasyonunda da faydalı bir tümör belirteci haline getirmektedir. Serumda serbest κ/λ tayini ile total κ/λ testleri arasındaki farkı ayrıca vurgulamak gerekir. Total κ ve λ testleri, hafif zincirlerin hem serbest hem de intakt Ig'e bağlı olanlarını total olarak ölçmektedir. Serbest κ ve λ konsantrasyonları bir çevrim faktörü kullanılarak tahmini olarak saptanabilmektedir. Nefelometrik ya da türbidimetrik olarak sFLC ölçümü hesaplama yapılana göre daha hassastır. "The American College of Pathologists" tarafından yapılan uyarıya göre, total κ ve λ testleri MG'lerin tanısında yeterince duyarlı değildir. 2002 yılında, 69 hastanın verileri ile yapılan bir çalışmada, 16 hastada hafif zincir myelomu olduğu (%23) saptanmıştır. Bu olgularda total κ ve λ testleri normal düzeyde bulunmuştur. Aynı olgularda serbest κ ve λ hafif zincir oranları ölçümü yapıldığında anormal düzeylerde oldukları görülmüştür.

Kappa/lambda oranı:

sFLC konsantrasyon ve oranları birlikte değerlendirildiğinde, monoklonal bir artış ile poliklonal artış (aşırı üretim ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı) ayrımı yapılabilmektedir. Kappa sentezi yapan plazma hücre miktarı, lambda sentezleyenlerden iki kat fazladır. Buna rağmen serum κ miktarı λ 'dan düşüktür. Çünkü,

serumda monomer halinde bulunan κ molekülleri (25kDa) , dimer halde bulunan λ moleküllerine göre böbrekten üç kat daha hızlı süzülmeindedir. Lambda hafif zincir üretim hızı kappaya göre daha yavaş olmasına rağmen, serum λ konsantrasyonu, renal klirensinin daha yavaş olması nedeni ile daha yüksektir. Bu nedenle idrarda da serumdakinin tam tersine κ miktarı λ miktarının iki katıdır. Aynı şekilde serum κ / λ oranı da idrardakinin tam tersidir.

Serum Hafif Zincir Sonuçlarının Yorumlanması:

1. Normal örnekler: serum κ , λ düzeyleri ve κ/λ oranı normal sınırlarda, serum elektroforez testleri de normal ise hastada MG olasılığı yoktur.
2. Anormal κ/λ oranı: MG tanısını detekler, ancak beraberinde uygun doku biyopsisi gereklidir. Sınırdan yüksek κ/λ oranları böbrek yetmezliğinde de görülebilir, böbrek fonksiyon testleri ile beraber değerlendirilmelidir.
3. Düşük κ ve/veya λ konsantrasyonları: Kİ yetmezliğini gösterir.
4. Normal κ/λ oranı ile birlikte κ/λ yüksek konsantrasyonları:
 - a. Böbrek yetmezliği
 - b. İnflamatuar durumlarda poliklonal sFLClerin aşırı üretimi
 - c. Farklı hafif zincirlerin sentezlendiği biklonal gamopatiler
5. Anormal κ/λ oranı ile birlikte κ/λ yüksek konsantrasyonları: MG ve böbrek yetmezliğinin birlikte bulunduğu durumlarda görülür.

Serum Serbest Hafif Zincir Testlerinin Kullanımı:

1. Sıkça ve gereksiz yere yapılacak olan hastane ziyaretleri ve istenecek olan analizler azalacaktır: MGUS, AMM ve MM gibi hastalıkların erken tanısının konulmasında yardımcı olur ve gereksiz yere istenecek fazla tetkiklerin sayısı azalacaktır. sFLC'lerinin tayini, MGUS tanısı konmuş hastaların risk grupları şeklinde kategorize edilmesi konusunda bilgi verir. MGUS hastalarının takibinde sFLC'leri önemlidir.
2. Tedavi daha iyi şartlar altında takip edilebilecektir, böbrek bozuklukları ile ilgili risk azalacaktır: MM hastaları ile ilgilenirken oluşabilecek böbrek bozuklukları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bilindiği gibi tübüllerde mumsu silendirler oluşması sonucunda myelom böbreği oluşur. sFLC'lerin kantitatif tayini, hekimlere hastalarının böbrek fonksiyonlarının takibi ve korunması konusunda çok yardımcı olur. Brockhurst ve

arkadaşları dolaşımında olan sFLC'lerinde azalma dolayısıyla böbrekte tutulan hafif zincirlerin azaldığını, bu durumun böbrek fonksiyonlarında belirgin bir iyileşmeye neden olduğunu ve renal yerine koyma tedavisi gereksinimini geciktirdiğini göstermişlerdir. Bu olgu, diyaliz gerektiren myelom hastalarının sayısında azalmanın yanısıra yapılacak böbrek transplantasyonu sayısının da azalmasını sağlamaktır.

3. Tedaviye yanıt ya da yanısızlık tahmin edilebilir: Bir hastaya MM tanısı konulduğunda, serum hafif zincirlerinin tayini tedavinin takibi sırasında belirgin bir katkı sağlar. Hassoun ve arkadaşları göstermiştir ki, tedavinin birinci veya ikinci siklusunda sFLC oranının normal seviyeye gelmesi ile tedaviye tam yanıt bilgisine ulaşmak mümkün olmaktadır. Tedavinin amacı tam yanıtı ulaşmak olduğundan, sFLC oranları anormal olmaya devam eden hastalar için, daha başlangıç aşamasında iken diğer ilaç tedavilerini eklemeyi önermek mümkün olacaktır. Bu nedenle serum hafif zincir testleri tedaviye yanıt veya tedaviyi yönlendirme ve değiştirme açısından bir erken belirteç olarak tanımlanmıştır. Ig sFLC'lerinin serum seviyesindeki değişiklikler, intakt Ig testlerine göre, kısa yarılanma ömürleri nedeniyle daha erken bir belirteçtir. Ayrıca sFLC'lerinin ölçümü ilaç dozunun ayarlanmasında ve ters etkinin en aza indirgenmesinde hekime yol göstermektedir. sFLC testleri, MM ve amiloidoz vakalarında, birçok uluslararası kılavuz bilgi rehberi tarafından kuvvetle önerilmektedir. Yakın zamanda "International Uniform Response Criteria for MM" klavuzlarına dahil edilmiştir.

4. Yapılan Kİ biyopsisi sayısı azaltılabilir: Nonsekretuar MM ve amiloidoz hastalarının serum hafif zincir tayinleri ile yapılacak olan Kİ biyopsisi engellenebilir. Bu durum ise Kİ biyopsisi konusundaki tüm çalışmalar için yapılan masrafları azaltıcı olacaktır.

5. Yapılan idrar testlerinin sayısı azalacaktır: Literatürde, sFLC'lerinin tayininin idrar IFE ile M-proteinlerin tayinine göre çok daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. sFLC testlerinin, diğer laboratuvar idrar testlerine göre daha duyarlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir.

İdrar BJP testi yerine sFLC testleri ve κ/λ oranlarına bakılarak birçok hastalığın tanısı için veri sağlanabildiği için ilk tanıda idrar testinden analiz yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir. B hücre hastalıklarının araştırılmasında, ilk aşamada sFLC'ler ile SPE

testlerinin bir arada değerlendirilmesi üzerinde tartışmalar hala sürmektedir. sFLC testlerinin varlığı, SPE sonuçlarını değerlendirme aşamasında, bir sonraki aşama olan serum immünfiksasyon testinin gerekliliğini göstermektedir. Böylece α -2 ve β globulin bölgelerindeki hafif zincir monoklonal bandlarının tanımlanması veya SPE’inde şüpheli olan küçük monoklonal bandların değerlendirilmesinde yönlendirici olan güvenilir bir kaynaktır.

Kemoterapiye duyarlı tümörlerde zaman içinde serbest κ , λ oranlarının azalması nedeniyle, özellikle klinik araştırmalarda ilaca yanıt incelemelerinde, zaman/yanıt ve yanıtın kalıcılığının saptanması için serbest κ/λ oranı kullanılması daha uzun yarılanma ömürleri Ig’lerin kullanılmasından daha çok yarar sağlayacaktır.

Serbest κ/λ oranının minimal rezidüel hastalık takibinde, risk belirleme algoritmaları için bir parametre olarak kullanımı ve benzer uygulamalar, B lenfosit hastalıklarının tanı ve takibinde yeni bilgilere ulaşılması açısından yararlı olacaktır. Moleküler aberasyonu olan hastalarda serbest κ/λ salınımı anormallikleri sayesinde daha kolay tanınıp takip edilebileceklerdir.

Tüm bu gerçekler ışığında, sFLC testleri, yapılan diğer çalışmalar ve tedaviler için harcanan zamanı azaltır, tanı, tedavi ve hastanın takibi sırasındaki masraflardan tasarruf edilmesini sağlar.

6.Erken yanıt ve erken nüks değerlendirilebilir: Serbest zincirler böbrekler tarafından oldukça hızla filtrelediklerinden (sadece birkaç saat içinde), tedaviye yanıt olarak kan düzeylerindeki değişiklikler hızla ortaya çıkar. Dolayısıyla, tedaviye iyi yanıt verilmesi ile birlikte, myelom hücreleri ölürler, sFLC oluşturmayı durdururlar ve sFLC’lerin kan düzeyleri birkaç saat ile gün içinde düşer. Bu durumda, serbest hafif zincirlerdeki düşüş IgG ve IgA düşüşünden çok daha hızlı ortaya çıkar, zira bu bileşikler vücut tarafından çok daha yavaş olarak yıkılırlar. Bu nedenle serbest hafif zincir düzeyindeki düşüşler erken yanıtın çok duyarlı bir göstergesi olabilir. Tipik olarak, tedaviye yanıt sFLC analizleri ile saatler ile günler gibi bir sürede tespit edilebilirken, bunun SPE ve IFE kullanılarak tespiti bir ila üç hafta alabilir.

Nüks sırasında da, sFLC analizlerinin duyarlılığı çok önemlidir. Nüksün bir parçası olarak çoğalmaya başlayan küçük miktarlardaki myelom dahi çoğu kere ölçümlenebilir miktarda sFLCler oluşturur. Myelom türüne bağlı olarak, κ veya λ sFLC düzeyleri, IgG ve IgA ve diğer Ig’lerin artışlarının SPE veya IFE ile tespit edilebilmesinden önce artar.

FDG-PET gibi görüntüleme tetkikleri de hastalığın asgari miktarının değerlendirilmesinde yararlıdır.

7.Oligo-sekretuar ve pausi-sekretuar: bu türde myelom bulunan hastaların yaklaşık %70-80 inde sFLC analizleri kullanılarak ölçümlenebilir M-protein anormallikleri görülmektedir. Düşük düzeyli M-protein myelom bulunan kişilerin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olması için, Freelite testi yanıt kriterlerine dahil edilmiştir.

8.M-protein düzeyi düşük hastalar izlenebilir: düşük M-protein düzeyleri oluşturan myelom, geleneksel olarak non-sekretuar veya hipo-sekretuar olarak adlandırılmıştır. Bugün artık iki yeni terim kullanılmaktadır:

9.Klinik araştırmalara dahil edilebilir: Klinik araştırmalar yeni ilaçların kullanıma girmesi ve potansiyel tedavilerin keşfedilmesinin yegane yoludur. Myelom bulunan kişiler yeni tedavilerin güvenlik ve etkinliklerinin test edilmesine yardımcı olmak için klinik araştırmalara katılabilirler. Myelom bulunan bir hastanın bir araştırmaya katılmak için uygun olabilmesi için uygun olabilmesi için, kan veya idrardaki M-protein düzeylerini izlemenin bir yolunun olması gerekir. Hipo-sekretuar hastalığı bulunan kişiler, onların M-protein düzeylerini izlemenin bir yolu olmadığından, klinik araştırmalardan dışlanmaktaydılar. sFLC analizlerinin kullanıma girmesi ile, M- protein düzeyleri bu kişilerin çoğunluğunun kanında artık izlenebilmektedir. Bu nedenle artık hipo-sekretuar hastalığı bulunan kişiler klinik araştırmalara katılmak için uygun olabilmektedirler.

10.Hastalık aktivitesi belirlenebilir: Mayo kliniğinde yapılan bir çalışma, aynı zamanda anormal sFLC oranı MGUS'u bulunan hastalarda ilerleme görülmesi ve aktif myelom veya bir ilişkili habis tablo gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösterdi. Freelite düzeylerindeki değişiklikler, yalnızca hafif zincir (BJP) myelomu veya non-sekretuar hastalık bulunanlar için değil, myelom bulunan tüm insanlarda hastalığın takibi için yararlı olmaktadır.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.HASTALAR

Ocak 2012- ocak 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Hematoloji Laboratuvarında bakılan ESR 50 mm/s ve üzerinde, 50 yaşın üzeri, kemik ağrıları olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 160 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışma protokolü Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak hazırlandı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından kabul edildi (Etik Kurul Karar No: 2011/308). Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje numarası: TSU-12-3716).

Gönüllülere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek gönüllü olur formu bir şahit önünde okutuldu ve kabul edenler imza karşılığında çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların serum örnekleri İmmünoloji Laboratuvarında İFE ve FLC testleri çalışılmak üzere toplandı. Serumlardan İFE, sFLC kappa ve lambda ve Ig düzeyleri (IgG, IgM, IgA ve IgE) ölçülmek üzere -20 °C 'de saklandı. Hastalardan tam kan sayımı (CBC), biyokimyasal tetkikler (serum kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, alkalin fosfataz, kreatinin, aspartat transaminaz, alanin transaminaz vs), SPE ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri çalışıldı.

Hastalardan SPE'de gama bandında pik görülen, İFE'de ve sFLC testlerinde MG saptananlardan Kİ biyopsi örnekleri alınarak, hem mikroskopik değerlendirme, hem de histopatolojik tanı yapıldı. Kİ biyopsisini kabul etmeyen hastalar diğer laboratuvar parametreleri ile ve klinik olarak değerlendirildi.

3.2.YÖNTEMLER

3.2.1.Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

ESR, Alifax Test 1 THL Platelet agregasyon analiz cihazı kullanılarak hematoloji laboratuvarında çalışılmıştır.

ESR' yi ölçmekte bilinen en eski metod olan, pratikte de en çok kullanılan ve bizimde tercih ettiğimiz yöntem westergren metodudur. Bu metoda göre referans değerler; 50 yaşın altında erkeklerde 15, kadınlarda 20, 50-85 yaş arası erkeklerde 20, kadınlarda 30 ve 85 yaş üzeri erkeklerde 30, kadınlarda 42 mm /saat olarak belirlenmiştir.

3.2.2.Serum protein elektroforezi (SPE)

SPE agaroz jel yöntemiyle yarı otomatize SAS-1Plus/SAS-2/Platinum cihazında (Helena Biosciences Europe, Tyne ve Wear, İngiltere) üretici firmanın talimatına uyularak çalışıldı.

SPE, 2 şekilde değerlendirildi.

1. Kalitatif değerlendirmede, spesifik bandların varlığı veya yokluğu görsel olarak incelendi.
2. Kantitatif değerlendirmede, jel 595 nm'de taranarak pik alanlarından hareketle değerlendirildi. Bandlar % oran olarak verildi.

Bir M proteini, agaroz jel elektroforetik strip üzerinde yoğun kesikli bir band veya dansitometre izleminin beta veya gama bölgelerinde veya daha da nadir olarak alfa-2 bölgesinde uzun dar spike veya pik olarak görülür.

SPE üzerinde pik veya bant görüldüğünde immünfiksasyon uygulanmalıdır ve bu test M proteini varlığını ve tipini doğrular (82,83).

3.2.3.İmmünfiksasyon elektroforezi (İFE)

İnterlab G26 Agaroz Jel Elektroforezis Analizatörü ile Slayt yöntemi kullanılarak üretici firmanın talimatına uyularak çalışılmıştır.

İFE için duyarlılık ise monoklonal proteinin türüne bağlı olarak 50-150 mg/dL arasında değişmekteydi. Serum İFE'de yorumlama görsel olarak ve kalitatif şekilde yapıldı.

3.2.4. immunglobulinler (IgG, IgM ve IgA) ve total hafif zincir oranı (Kappa/Lambda)

Ig'lerin tayini otomatize nefelometri cihazında (BN ProSpec, Dade Behring, Almanya) yapıldı.

Serumda MG'lerin tespitinde, Ig sınıfları (IgG, IgM, IgA) ve hafif zincir kombinasyonundan yararlanılabilir;

1. Monoklonal Ig dışında, normal Ig tipinin düzeyinin azalıp azalmadığının tespit edilmesi faydalıdır. Azalma olduğu zaman MM'un tanısını daha da kesinleştirir.
2. Bazı durumlarda, κ/λ oranı serumda tanımlanan bir paraprotein bileşeninin monoklonal olup olmadığını saptamak için faydalıdır.

Genellikle κ/λ oran 2 olup, normal aralık ise yaklaşık olarak 1-3 tür. Eğer κ/λ oranı anormal ve IgG, IgA veya IgM artmış düzeylerde ise, paraprotein sınıfı ve tipi yüksek rezolüsyonlu SPE ile İFE olmaksızın saptanabilir. Anormal Ig sınıfı çok yüksek düzeyde olduğu zaman ek bir teste gerek yoktur. Fakat anormal Ig'ler düşük konsantrasyonda olup diğer normal Ig'ler azalmamış ise anormal κ/λ oranı görülmez. Bu durum normal Ig'lerin κ ve λ aktivitesinin maskeleye etsine bağlanabilir. Bunun yanında bu kombinasyon yüksek rezolüsyonlu elektroforrezde görülen biklonal veya triklonal gamopatiler için uygun değildir.

Ig'lerin ölçümü serumda monoklonal pik olmadığı taramalarda yeterli değildir. SPE de anormal bir band görünümü yoksa kullanılmamalıdır ve yalnızca monoklonal proteini nitelendirmede birleşik bir metod olarak düşünülmelidir, hiçbir zaman tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

Bu kombinasyon, İFE' nin yapılmadığı küçük laboratuvarlarda İFE' e olan ihtiyacı azaltabilir. Diğer taraftan İFE' inin yapıldığı yerlerde sıklıkla κ/λ oranı çok tercih edilmez.

3.2.5. Serbest hafif zincir ölçümü (FLC)

Serum κ ve λ serbest hafif zincirlerin ölçümü, FREELITE TM (The Binding Site, Birmingham, İngiltere) reaktifi ile otomatize nefelometri cihazında (BN ProSpec, Dade, Almanya) yapıldı. Her bir test için, üreticinin belirttiği şekilde standart olarak 1/100

dilüsyon ile çalışıldı. “Antijen fazlası” tespit edildiğinde daha yüksek dilüsyon ile (1/400 ve 1/2000) ölçüm tekrarlandı. Tablo 7’de serum FLC’nin normal referans aralıkları gösterilmiştir.

Tablo 7: Serum FLC normal referans aralıkları

Normal erişkin serumunda	Ortalama (konsantrasyon)	Ortanca (konsantrasyon)	%95 güven aralığında
Serbest κ	8.36 mg/l	7.30 mg/l	3.30-19.40 mg/l
Serbest λ	13.43 mg/l	12.40 mg/l	5.71-26.30 mg/l
κ/λ oranı	0.63	0.60	0.26-1.65

3.3.İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, hesaplamalar için Microsoft Excel 2007 ve IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics for Windows 20.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasında ilişkiye Spearman Korelasyon Analizi ile bakıldı. Kategorik değişkenler arası (testlerin, bx, immunfix, flc vs) uyum Kappa Analizi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

50 yaş ve üzerinde ESR'si 50 ve üstünde olan toplam 160 hasta çalışmaya dahil edildi. 160 hastanın 64'ü (%40) erkek, 96'sı (%60) kadındı. Monoklonal gammopati tespit edilen hastaların ise 27'si (%16,8) erkek, 17'si (%10,62) kadındı. Monoklonal gammopati tespit edilmeyen hastaların 37'si (%23,1) erkek, 79'u (%49,3) kadındı. Çalışmaya alınan hastaların 57'sinin yaşı 70 yaş ve üzerinde, 103'ünün yaşı ise 50-69 arasındaydı. Yaşı 70 ve üzerinde olan hastaların 17'sinde (%29.8), yaşı 50-69 arasında olanların ise 27'sinde (%26.21) monoklonal gammopati saptandı.

Hastaların yaş, ESR gibi temel laboratuvar sonuçları medyan, 25. ve 75. persantil değerleri Tablo 8'de verilmiştir. Bu değerler arasında monoklonal gammopatisi olan ve olmayan hastalarda IgA, IgM, total λ , β 2 Mikroglobulin, kreatinin değerleri ve T skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$ anlamlı). Bu değerlerden IgA, IgM ve total lambda düzeyi MG saptanamayan grupta daha yüksek düzeylerde bulunurken, β 2 mikroglobulin, kreatinin değerleri ve T skoru MG saptanan hastalarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ancak diğer değerler (yaş, ESR, IgG vs) arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Zaten bu çalışmaya dahil edilen 160 hastanın temel özelliklerinin birbirine yakın olmasına dikkat edilmiştir. Dolayısıyla monoklonal gammopati saptanan ve saptanmayan hastaların laboratuvar sonuçları arasında belirgin fark olmaması şaşırtıcı değildir.

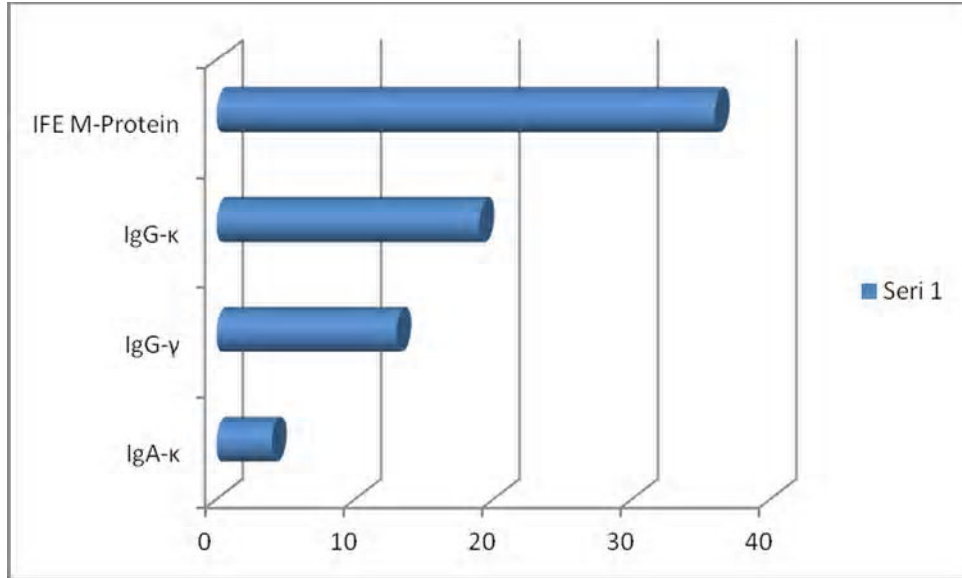
Tablo 8: Hastaların temel laboratuvar bulguları

	Monoklonal gammopatili hastalar (n=44)	Monoklonal gammopatisi olmayan hastalar (n=116)	
Parametreler	Medyan (25.p-75.p)	Medyan (25.p-75.p)	p DEĞERİ
Yaş	67.5 (60.25-73.75)	64 (56-73)	0.143
Sedim	59 (52.25-80.50)	68.5 (55-86.75)	0.095
IgG Düzeyi	1820 (1297.5-2617.5)	1600 (1390-1995)	0.136
IgA Düzeyi	100.55 (49.93-294.25)	356 (277.5-465)	<0.05
IgM Düzeyi	41.5 (22.45-86.87)	110.5 (68.8-154.5)	<0.05
IgE Düzeyi	17.3 (17.22-78)	28 (17.22-137)	0.219
Total kappa	441.5 (234.5-670.5)	400 (340.75-489.25)	0.828
Total lambda	193.5 (63.28-351.25)	235.5 (182.25-291)	<0.05
T. kappa/lambda	2.77 (0.85-9.49)	1.75 (1.52-2.04)	0.093
B2-mikroglobulin	4.27 (2.75-7.45)	3.05 (2.5-4.12)	<0.05
FLC kappa	36.65 (14.05-100.77)	33.8 (21.55-51.10)	0.577
FLC lambda	30.80 (13.22-94.77)	42.65 (28.52-79.37)	0.396
FLC kappa/lambda	1.13 (0.21-2.74)	0.77 (0.61-0.93)	0.143
Kalsiyum düzeyi	8.98 (8.6-9.48)	9 (8.6-9.4)	0.757
Hb düzeyi	11 (9.62-12.17)	11.2 (10.3-12.2)	0.448
Albümin	3.35 (2.82-3.77)	3.3 (2.8-3.7)	0.989
Kreatinin	0.9 (0.7-1.3)	0.7 (0.60-0.93)	<0.05
KMD T skoru	-2.4 ((-2.8)-(-2.0))	-1.95 ((-2.4)-(-0.85))	<0.05

160 hasta serumuna İFE uygulandı. Bunlardan 36 hasta serumunda monoklonal protein (M-protein) saptandı. Geriye kalan 124 hastada ise poliklonal görünüm saptandı. Monoklonal gammopati saptanan hastaların M-protein dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir. Bu M-protein tipleri aynı zamanda Şekil 4 ile de ifade edilmiştir.

Tablo 9: Serum İFE ile spesifik monoklonal protein tespit edilen hastalarda M-protein tiplerinin dağılımı

M-proteinin tipi	Vaka sayısı (n=36) (%22.5)
IgG-κ	19 (%52.7)
IgG-λ	13(%36.1)
IgA-κ	4(%11.1)



Şekil 4: İFE yöntemi ile tespit edilen M-protein tipleri

Serbest-Kappa ve Serbest-Lambda hafif zincir bulguları

İFE uygulan 160 hastanın serumunda serbest-hafif zincir ölçümü (freelite) kappa referans aralığın (3,30-19,40 mg/L) üzerindeki ve altındaki değerler ve lambda referans aralığın (5.71-26.3 mg/L) üzerindeki ve altındaki değerler “anormal” kabul edilerek, hastalar değerlendirilmiştir.

160 hastanın 30’unda (%18,75) FLC ile monoklonal gammopati saptandı. Geriye kalan 130 hastada ise poliklonal immünglobulin artışı veya böbrek yetmezliği ve FLC kappa/lambda oranı normal olarak saptandı. Monoklonal gammopati saptanan 30 hastanın 12’sinde (%7.5) böbrek yetmezliği ile seyreden monoklonal gammopati saptandı.

İFE ve FLC'nin birlikte monoklonal gammopati saptadığı toplam hasta sayısı 22 (%50) olarak bulundu. FLC ile monoklonal gammopati saptanıp İFE'de saptanmayan hasta sayısı 8 (%18.1) olarak bulundu. İFE ile monoklonal gammopati saptanıp FLC ile saptanmayan hasta sayısı 14 (%31.81) olarak bulundu.

Standart serum İFE metodu ile FLC testi karşılaştırıldığında; İFE'nin spesifitesi %73.3, sensitivitesi %90, pozitif prediktif değeri %61.1 olarak saptandı. FLC testinin ise spesifitesi %86, sensitivitesi %61.1 ve pozitif prediktif değeri %73.3 olarak saptandı. Bu değerler tablo 10'de gösterildi.

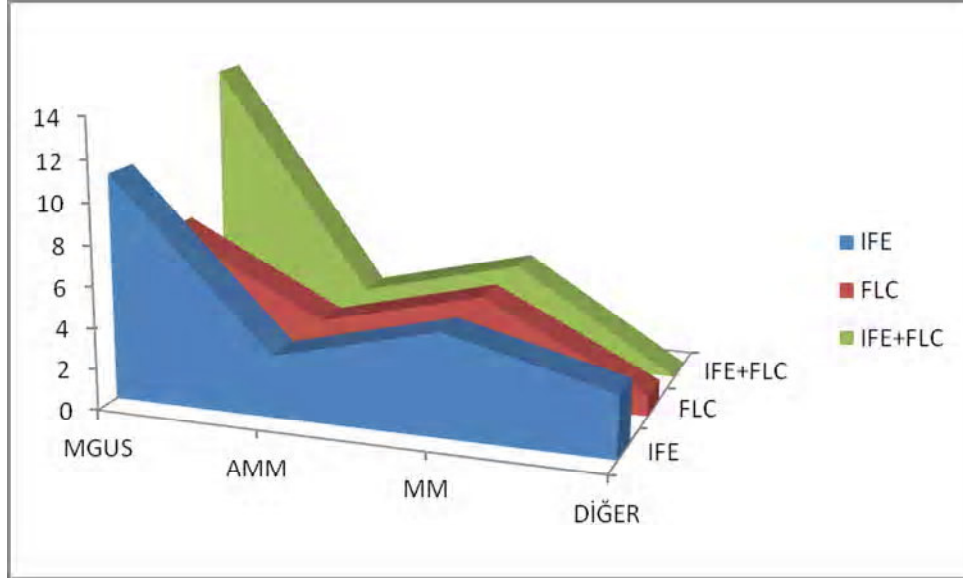
Tablo 10: İFE ve FLC yöntemlerinin spesifite, sensitivite ve pozitif prediktif değer yüzdeleri

	SPESİFİTE (%)	SENSİTİVİTE (%)	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER (%)
İFE	73.3	90	61.1
FLC	86	61.1	73.3

İFE ile monoklonal gammopati saptanan hastalar ile SPE'de γ -bandında pik saptanan hastalar karşılaştırıldığında: SPE'nin sensitivitesi %82.8 olarak saptandı.

FLC ile monoklonal gammopati saptanan hastalar ile SPE'de γ -bandında pik saptanan hastalar karşılaştırıldığında: SPE'nin sensitivitesi %62.1 olarak saptandı.

44 monoklonal çıkan hastaların klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak: Sadece İFE ile 11 (%25) hastaya, sadece FLC ile 7 (%15.9) hastaya ve ikisi birlikte 14 (%31.81) hastaya MGUS tanısı konuldu. İFE ve FLC ile aynı hastalara AMM ve MM tanıları konuldu ve sırasıyla hasta sayısı 3(%6.81) ve 5 (%11.36) olarak tespit edildi (tablo 11). İFE ve FLC yöntemleri ile monoklonal gammopati tespit edilen ve MGUS, AMM ve MM tanıları konulan hastalar Şekil 5'de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5: Monoklonal gammopati saptanan hastaların plazma hücre hastalık tanıları

Tablo 11: İFE ve FLC yöntemleri ile monoklonal gammopati saptanan hastalarda klinik bulgulara göre tanısal yaklaşım

	MGUS	AMM	MM	DiğER
İFE	11(%25)	3(%6.81)	5(%11.36)	3(%6.81)
FLC	7(%15.9)	3(%6.81)	5(%11.36)	1(%2.27)
İFE+FLC	14(%31.81)	3(%6.81)	5(%11.36)

İmmünfiksasyonda immünglobulin türlerine bakılmaksızın kappa ve lambda oranlarını kıyasladığımızda ise: 23 hastada (%63.88) kappa bandı, 13 hastada (%36.11) lambda bandı tespit edilmiştir.

Serum FLC' de anormal kappa ve lambda oranları;

Monoklonal kappa= 11 hasta (%36.66)

Monoklonal lambda= 7 hasta(%19.44)

Monoklonal kappa/lambda= 30 hasta (%100)

IgG değeri 1500-3000 arasında olan hastalar ile bu hastaların serum FLC'de monoklonal çıkma oranları kıyaslandığında;

FLC testinin monoklonal gammopati tespit ettiği 30 hasta mevcuttur. Bunlardan 12'sinin IgG'si belirlediğimiz sınırlar içindedir. (kappa kat sayısı: 0,182 p=0,210)

İstatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir.

SENSİTİVİTE:% 42,9

SPESİFİTE: %37,5

POZİTİF PREDİKTİF DEĞER: %54,5

IgG değeri 1500-3000 arasında olan hastalar ile bu hastaların serum İFE'de monoklonal çıkma oranları kıyaslandığında;

İFE'nin monoklonal gammopati tespit ettiği 36 hasta bulunmaktadır. Bunun 19'unun IgG değeri belirlediğimiz sınırlar içerisinde (kappa kat sayısı: 0,091 p=0,434) istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilememiştir.

SENSİTİVİTE: %52,8

SPESİFİTE: %62,5

POZİTİF PREDİKTİF DEĞER: %86,4

FLC ile tespit edilen kappa/lambda oranı arttıkça, total kappa/lambda oranı da artmaktadır. Bu iki değer arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmaktadır. (Rho kat sayısı: 0,663 p<0,001)

İFE ve FLC testleri ile monoklonal gammopati saptanan 44 hastaya histopatolojik olarak tanıyı doğrulamak için Kİ biyopsisi yapılmak istenmiştir. Ancak hastaların invaziv olan bu işlemi kabul etmeme ve hastaya ulaşamama gibi nedenlerle ancak 29 hastaya Kİ biyopsisi yapılabildiği görülmüştür. Kİ biyopsisi yapılan hastaların plazma hücresi yüzde oranları Tablo 12'de gösterilmiştir. Bu hastalardan FLC ile monoklonal gammopati saptanan hastalardan bir tanesinin Kİ biyopsi sonucu B Hücreli Lenfoma olarak raporlanmıştır. İFE ve FLC'de monoklonal gammopati saptanan 4 hastanın Kİ biyopsisinde %10'un üzerinde plazma hücre infiltrasyonu saptanmış ve klinik olarak da uyumlu olması üzerine MM tanısı konulmuştur. İFE ve FLC ile monoklonal gammopati saptanan 11 hastanın 8'inde plazma hücre oranının %10'un altında olması ve asemptomatik olması nedeni ile MGUS tanısı konuldu, 2'sinin biyopsisi nondiagnostik olarak raporlandı ancak asemptomatik olmaları ve monoklonal gammopati saptanması nedeni ile MGUS tanısı konuldu, 1 hastada ise %10'un üzerinde plazma hücresi olması ve asemptomatik olması nedeni ile AMM tanısı konuldu. FLC'de monoklonal gammopati saptanan 2 hastanın birinin biyopsisi %10'un altında plazma hücresi diğerinin biyopsisinin de normoselüler çıkmasına rağmen klinik olarak bu iki hastaya MGUS tanısı konuldu. İFE ile monoklonal gammopati saptanan 11 hastanın 7'sinde Kİ biyopsisinde %10'un altında plazma hücresi saptandı ve MGUS tanısı konuldu, 3'ünün Kİ biyopsisi normoselüler 2'sinin de nondiagnostik gelmesine rağmen asemptomatik olmaları ve monoklonal gammopati saptanması nedeni ile MGUS tanısı konuldu.

Tablo 12: İFE ve FLC yöntemleri ile monoklonal gammopati tespit edilen 29 hastanın kemik iliği plazma hücre yüzdeleri

	KEMİK	İLİĞİNDE	PLAZMA	HÜCRE	YÜZDESİ	
	%10altı	%10 üstü	%10 üstü	NORMAL	NON-DİAGNOSTİK	DİĞER
İFE	7	3	2
FLC	1	1	1
İFE+FLC	8	4	1	2	
TANI	MGUS (n=15)	MM (n=4)	AMM (n=1)	MGUS (n=4)	MGUS (n=4)	B HÜCRELİ LENFOMA (n=1)

5.TARTIŞMA

Monoklonal gammopatiler plazma hücrelerinin tek bir klonunun proliferasyonu ile ilişkili bir grup hastalıktır. Önemi bilinmeyen Monoklonal Gammopatiler (MGUS) 50 yaş ve üzerindeki kişilerin %2'sini etkilemekte olup, 70 yaş üzerinde bu oran yaklaşık %3 olarak bildirilmiştir. MGUS terimi ilk kez Kyle ve ark. tarafından selim monoklonal gammopati teriminin yerine kullanılmıştır. Bu terim tanı esnasında hastalığın seyrinin stabil ve asemptomatik mi kalacağı yoksa semptomatik MM'ya mı ilerleyeceği belirgin değildir (2). Uluslar arası Myelom Çalışma Grubu, MGUS'u; MM, Amiloidozis, WM veya herhangi bir B hücreli lenfoproliferatif bozukluklara ait belirti olmayan hastalarda monoklonal protein varlığı olarak tanımlanmıştır (10). 77469 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir kanser tarama çalışmasında ileriye dönük olarak hastalar 2-9.8 yıl izlenmişlerdir. Bu hastaların 71'inde MM gelişmiş ve tanıdan önceki kan örneklerinden yapılan incelemede olguların hepsinde MGUS zemini olduğu gösterilmiş. MM olgularının %82'sinde ≥ 8 yıl öncesinde MGUS varlığı kanıtlanmış (57). Benzer bir çalışmada, 30 MM olgusunun 27'sinde (%90) 2.2-15.3 yıl öncesinde MGUS zemini olduğu gösterildi (58). Yine benzer bir çalışma da 1148 MGUS olgusunda myelom ve ilişkili hastalıklara dönüşüm riski yılda %1 olarak bulunmuş, diğer ölüm nedenleri dikkate alındığında ise bu oran 25 yılda %11 olarak bulunmuştur (81). Bu çalışmalar doğrultusunda MGUS tanısı alan hastaların periyodik olarak MM'a ilerlemeleri açısından izlenmeleri doğru bir yaklaşım olacaktır. Biz çalışmamız da MGUS tanısı koymayı hedefledik. Ancak bu

çalışma ile MGUS tanısı konulan hastaların takiplerini içeren bir çalışma ile MM'a dönüşüm oranlarının saptanması mümkün olacaktır. Yine çalışmamızda saptadığımız MM ve AMM hastalarının yapılan diğer çalışmaların doğrultusunda MGUS zemininde geliştiği düşünülmektedir. İsveç'te yapılmış olan bir tarama çalışmasında, 30-49 yaşları arasındaki kişilerin %0.1-0.2'sinde, 50-79 yaşları arasındaki kişilerin ise %0.2-1.1'inde 80-89 yaşları arasındaki kişilerinde %5.7'sinde MGUS gösterilmiştir (24). Kyle ve ark. 50 yaş ve üzerindeki 1200 hastanın 15'inde (%1.25) M-proteini saptamışken (7), Fransa'da ise, 50 yaş ve üzerindeki 17968 hastanın 303'ünde (%1.7) bir M-proteini bulunmaktadır (22). Cohen ve ark. tarafından 70 yaşın üzerindeki 816 kişinin %3,6'sında M-protein olduğu saptanmıştır (23). MM'da olduğu gibi, MGUS insidansı da Afrikalı Amerikalılarda beyazlardan daha yüksektir. Bir çalışma da, 916 Afrikalı Amerikalıda M-protein sıklığı %8,4 olarak bulunmuştur (22). Crawford ve ark. 80 yaşın üzerindeki 111 hastanın %10'unda 0.2-1.8 mg/dl arasında değişen oranlarda M-protein olduğunu bildirmişlerdir (25).

Bizim yaptığımız çalışmada ise 50 yaş üstü 160 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 65 ± 10.33 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda MG tespit edilen hastaların yaş ortalaması ise 67.7 ± 10.39 olarak bulunmuştur. MG tespit edilmeyen hastalarda ise yaş ortalaması 64.77 ± 10.26 olarak saptanmıştır. Bu 160 hastanın İFE yöntemi ile 36'sında (%22.5), FLC yöntemi ile de 30'unda (%18.75) MG saptandı. Bizim çalışmamız bir toplum taraması değildi. Hematoloji, romatoloji ve ortopedi polikliniklerine yaygın kemik ağrısı ile başvuran yaşlı, ESR değerleri yüksek ve IgG değerleri de normalin üstünde olan hastalar tercih edildi. Bu risk faktörlerine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildiği için çalışmamızda monoklonal gammopati saptanan hasta yüzdesi çok daha yüksek oranda bulunmuştur. Yapılan bir çok çalışma, CD30 (+) T hücrelerindeki kantitatif değişikliklerin yaşlanma ve MGUS'a eşlik ettiğini ve bu hücrelerin IL-6 salgılayarak B hücrelerin kronik aktivasyonuna katkıda bulunabileceklerini göstermiştir (35-39). IL-6'daki yaşa bağlı bu artış fizyolojik bir sonuç olup kişinin, MM, osteoklast stimülasyonu, lenfoproliferatif bozukluklar gibi proinflamatuvar sinyaller tarafından başlatılmış birçok hastalık sürecine yatkın hale gelmesine neden olmaktadır (44). Bu osteoklast artışı kemik ağrılarının ve MM sürecinde de osteolitik kemik lezyonlarının patogeneğinde rol almaktadır.

MGUS'da en sık rastlanan M-protein IgG (%73) olup bunu IgM (%14) ve IgA (%11) izlemektedir. MGUS' da sık olarak görülen hafif zincir ise κ (kappa) molekülüdür

(%62) (24). Bizim çalışmamızda ise, İFE ile MG saptanan hastalarda IgG- κ 'ya sahip 19 hasta (%52.77), IgG- γ 'ya sahip 13 hasta (%36.11) ve IgA- κ 'ya sahip 4 hasta (%11.11) saptandı. Yine bu çalışmada yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak kappa hafif zincir oranı lambda ya kıyasla daha fazla bulundu. Baldini ve ark. yaptığı bir çalışmada 335 MGUS hastasını 70 ay takip etmişlerdir (60). Malign transformasyon sıklığı %6.8 olup IgM, IgA veya IgG monoklonal proteine sahip hastalarda herhangi bir fark bulunamamıştır. Yine Rajkumar ve ark.'nın yaptığı 1384 MGUS hastasının 34 yıl boyunca takip edildiği bir çalışma sonucunda da, IgM veya IgA M-proteinine sahip hastalar progresyon açısından IgG monoklonal proteinine sahip hastalardan daha fazla risk altında olup progresyon riski MGUS tanısı anında saptanan serum M-protein konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir ($p < 0.001$) (84).

MG'lerin taramasında geleneksel olan yöntem, SPE'dir (10). Total protein konsantrasyonu, beta ve gama globulin düzeyleri ve kantitatif serum Ig düzeylerinin hepsi normal sınırlar içinde olsa bile M-proteini bulunabilir. Küçük bir M-proteini normal beta veya gama bölgelerinde gizlenmiş olabilir ve böylece gözden kaçabilir (48). Dolayısıyla SPE üzerinde pik veya bant görüldüğünde İFE uygulanmalıdır. Bu test, MM, MGUS ve diğer monoklonal gammopatilerin tanılarının konulmasında önerilmektedirler (10). Serbest hafif zincirlerin kantitatif serum ölçümlerinin piyasaya sunulmasıyla, monoklonal gamopatiler için tanımlanan laboratuvar test stratejilerinde duyarlılık artmıştır (50,83,84). Bu artmış tanısal sensitivite, serum ve idrar PE-İFE sonuçları normal olan veya zor fark edilebilen nonsekretuar MM, MGUS (49), AL amiloidoz (85) ve hafif zincir depolama hastalığında (84) gösterilmiştir.

Monoklonal gamopati tanısında kullanılan İFE her laboratuvar için uygulanması çok kolay bir yöntem değildir. Çünkü, test potansiyeli düşük, yetmişmiş eleman ve özel ekipman gerektirir. Sonuçların kalitatif ve yorumlayıcıya bağlı olması İFE'inin diğer dezavantajlarıdır (86,87). SPE, dansitometrik tarama sonrası kantitatif sonuç alınabilen, basit, ucuz bir test iken, monoklonal proteinin düşük konsantrasyonlarını saptamaya duyarlı değildir (50). İmmünglobulinler (IgG, IgA, IgM) ve total hafif zincirlerin (κ ve λ) ölçümü SPE'de monoklonal pikin olmadığı taramalarda yeterli değildir (81).

Yakın zamana kadar, monoklonal gammopatilerin tanısı bütün birimmünglobulinin düzeyinde artış bulunmasına dayanıyordu. Ancak, intakt immünoglobulin moleküllerinin ekspresyonunda artıştan ziyade serbest hafif zincir (FLC – free light

chain) κ ya da λ 'dan birinin düzeyinde artış ve sonucunda anormal derecede düşük ya da yüksek FLC κ/λ oranının görüldüğü azımsanmayacak sayıda monoklonal gammopati vardır.

2001 yılından itibaren serum FLC ölçümlerinin pazara sunulmasını takiben, monoklonal gamopatilerde klinik tanı ve tedavideki önemiyle ilgili özellikle Bradwell ve Katzman çalışma grupları çok sayıda çalışma yapmışlardır (50,86,88,89,90). M-protein düzeyi >1.5 g/dl olan hastalarda sFLC'ini kontrol etmek ve κ/λ serbest hafif zincir oranıyla birlikte kullanmak, MGUS hastalarının daha habis hastalıklara progresyonlarını tahmin edebilmek açısından risk sınıflandırması yapabilmek için faydalı olabilir (54). Birçok önemli çalışmada; anormal κ/λ oranıyla birlikte serumda serbest hafif zincir bulunmasının neoplastik plazma hücresinde klonal evrimleşmeyi ve böylece MGUS'da progresyon riskini göstereceği öne sürülmüştür (91).

2009'da Uluslar arası Myelom Çalışma Grubu, FLC testinin kullanımıyla ilgili tarama, prognoz tayini ve monoklonal bozuklukların takibi için FLC kappa ve lambda tayininin önerildiği bir kılavuz çıkarmıştır. Tek başına hiçbir test optimal duyarlılığa sahip olmadığından, monoklonal gammopatilerin tanısı bir test paneli gerekmektedir. Bu testler hastanın kemik iliğindeki miyeloid hücrelerin hücresel analizine ve serum ve/veya idrarda protein analizine odaklıdır. Serum analizinde, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, patolojik monoklonal proliferatif bozuklukların taraması için serum protein elektroforezi, serum immünoфикsasyon elektroforezi (İFE) ve serum FLC kappa ve lambda testlerinden oluşan bir panel önermektedir. Serum testlerinden herhangi biri monoklonal gammopatiyi gösterirse, doğrulama için 24 saatlik idrarda İFE ve protein elektroforezine ihtiyaç vardır. İdrarda FLC tayini kılavuzda yararlı kabul edilmemektedir. Bizim çalışmamıza dahil olan 44 hastanın 22'sine (%50) hem İFE hem de FLC ile MG tanısı konuldu. FLC ile tespit edilemeyen sadece İFE ile saptanan 14 hasta (%31.81) vardı ve İFE ile tespit edilemeyen ve FLC ile saptanan 8 hasta (%22.22) vardı. Mayo Klinik grubu tarafından yapılan bir çalışmada 1020 hastanın 110'u İFE ve FLC yöntemi ile MG tanı alırken, sadece İFE ile %69 oranında, FLC ile de %91'ine MG tanısı konulmuştur (87). 160 hasta üzerinden yaptığımız analizlerde İFE yönteminin spesifitesi: %73.3, sensitivitesi: %90, pozitif prediktif değeri: %61.1 olarak saptanmıştır. FLC yönteminin ise spesifitesi: %86, sensitivitesi: %61.1, pozitif prediktif değeri: %73.3 olarak saptanmıştır. Beetham ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MG tanısı almış hastalarda, anormal FLC κ/λ oranının spesifitesini %96, sensitivitesini

%76, pozitif prediktif değerini %59 ve negatif prediktif değeri %98 olarak bildirmişlerdir (92). Jaskowski ve ark. 483 olguda serum İFE ve FLC değerlerini karşılaştırmışlar ve κ -FLC testinin spesifitesi %91.4, sensitivitesi %99.5 ve uyumluluk %94.6 olarak, λ -FLC'nin ise spesifitesi %99.7, sensitivitesi %98.5 ve uyumluluk %72.9 olarak saptanmış (93). FLC ölçümlerinin İFE'den daha az duyarlı olduğunu; fakat serumda monoklonal proteinlerin tespitinde daha spesifik olduğu sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermekteydi. Bizim yaptığımız çalışmada da İFE'nin MG'yi tespit etmede ki spesifitesi %73.3 sensitivitesi %90 iken FLC'nin spesifitesi %0 Sensitivitesi ise 61.1 pozitif prediktif değeri %73.3 olarak bulundu. MG tespit edilemeyen 116 (%72.5) hastada ise poliklonal gammopati ve/veya renal yetmezlik saptandı. Bu hastaların FLC κ veya λ değerleri yüksek olmasının nedeni artmış sentez veya azalmış klirens bağlıydı, ancak κ/λ oranının normal olması ile MG'lerden ayırt edilmişlerdir. Bu bulgular, literatürle de uyumlu bulunmuştur (83, 84). Bizim çalışmamızda bakılmayan ve MG tanısında önemli bir yeri olan bir başka testte idrar İFE'dir. Katzmann ve Bradwell'in yaptığı çalışmada serum İFE ve serum FLC testlerinin MG tanısı konulmasında yeterli görülmüşse de (89,94) Beetham ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada tanısız testler içerisinde idrar bence jones proteininin de değerlendirilmesi yönündedir (92). Yapılan başka bir çalışmada ise AL Amiloidoz tanısında 24 saatlik idrarda İFE yapılması bunun dışındaki bunun dışında MG tanısında serum FLC ölçümünün yeterli olduğu belirtilmiştir (89,93). Katzmann ve ark. serum İFE ve FLC'yi maliyet açısından değerlendirdiğinde, serum FLC'nin total maliyetinin idrar PE ve İFE çalışmalarının maliyetinin yarısı kadar olduğunu bildirmişlerdir (89). Ancak bizim laboratuvar şartlarında çalışmamız ile ilgili maliyet analizi yaptığımızda, her biri 200 testlik olan κ ve λ reaktiflerinden kalite kontrol, dilüsyon ve kalibrasyon harcamaları nedeni ile 160 hasta serumunda ölçülebilmştir. Bu da 200 test için verimliliğin %80 olduğunu göstermektedir. İdrar analizlerinde 24 saatlik idrar biriktirilmesinin ayrı bir sorun olduğu ve sadece elektroforez çalışmaları ile yakalanamayan %10-17'lik AL Amiloidoz veya hafif zincir myelom vakalarının da daha kolay uygulanan serum FLC ölçümleri ile daha erken teşhis edilebileceği sonucuna varmışlardır (89). Bu çalışmaların ışığında bizim tezimizde MGUS tanısı koymada idrar bence jones protein düzeyinin bakılmamasının yanlış bir karar olmadığını ve tanı koymada eksiklik olmadığını düşünüyüz.

Bizim çalışmamızda MG saptanan 29 hastaya Kİ biyopsisi yapılmış, bunların 17 tanesinde %10'un altında plazma hücresi, 5 tanesinde %10'un üstünde plazma hücresi, 4 tanesi normoselüler ve 3 tanesinde nondiagnostik olarak raporlanmıştır. Kemik iliğinin morfolojik görünümü MG'lerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada 154 hastanın kemik iliği aspiratlarının kör pozisyondaki sitologlar tarafından incelenmiştir (51). Şüpheli myelom açısından yapılan tetkiklerin bir parçası olarak bu hastalara kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. MM'u MGUS'tan kuvvetle ayıran tek morfolojik özellik, MM hastalarının plazma hücrelerinde bulunan büyük nükleoluslardır. Yüksek oranda plazma hücresi (MM'da ortalama %48 ve MGUS'da %10), plazma hücre sitoplazmalarının düzensiz konturu, araba tekerleği şeklinde kromatin ve vakuolizasyon, daha fazla plazma hücre anizositozu ve kümeler şeklinde plazma hücreleri MM kemik iliği örneklerinde daha belirgindir. Biz Kİ biyopsilerinde plazma hücrelerinin morfolojik özelliklerine göre değil yüzde oranlarına göre MM ve MGUS ayrımı yaptık ve 44 hastanın ancak 29'una Kİ biyopsisi yapılmış olması, sayının yetersizliği nedeni ile anlamlı veri elde edilememiştir. MGUS'da metafazdaki hücre sayısı az olduğundan geleneksel sitogenetik, MGUS'u MM'dan ayırmada faydalı bir yöntem değildir. Kyle ve Rajkumar, yaptıkları çalışmalar sonrasında bir hastanın serum M-protein değerinin <1.5 g/dl olması ve plazma hücre diskrazisini düşündürecek diğer bulguların olmaması durumunda kemik iliği incelemesi veya iskelet kemik taramasına gerek olmadığını fakat SPE'in her yıl tekrarlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir (94).

6.SONUÇLAR

Yaşlı hastalarda ESR yüksekliği, yaygın kemik ağrısı gibi risk faktörlerinin varlığında altta yatan neden bulunamadığında MGUS hastalığı mutlaka anımsanması gereken ve tanısal ileri yaklaşımların yapılması gereken bir hastalıktır. MGUS tanısı koymak çok önemlidir. Çünkü bu hastaların malign form olan MM ve ya diğer ilişkili hastalıkların gelişimi açısından düzenli takip edilmeleri gerekmektedir. Bizim çalışmamızda hem İFE hem de FLC yöntemi ile monoklonal gammopati saptanan 44 hasta mevcuttu. Bu da %27.5 oranında monoklonal gammopati saptandığı anlamına geliyordu. Ancak bu çalışma bir toplum taraması değildi. İleri yaş, yüksek ESR, yaygın kemik ağrıları ve serum immünglobulin yüksekliği gibi risk faktörlerinin varlığında monoklonal gammopatilerin görülme sıklığı çok daha fazla olmaktadır. Her ne kadar yapılan birçok çalışma da FLC testinin sensitivitesi daha yüksek bulunmuşsa da bizim çalışmamızda İFE'nin sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonrasında MG tanısı koymada tek bir testin diğer testler yerini alamayacağı, serum İFE, PE ve sFLC testlerinin kombine kullanımının tanı, tedavi ve takipte daha uygun olacağı kararına varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. Anagnostopoulos A, Galani E, Gika D, Sotou D, Evangelopoulou A, Dimopoulos MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with solid tumors: effects of chemotherapy on the monoclonal protein. *Ann Hematol* 2004; 83: 658-660.
2. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: naturel history in 241 cases. *Am J Med* 1978; 64: 814-826.
3. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Langren O, Blade J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121-1127.
4. Kyle RA: Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999; 123: 114-118.
5. Attaelmannan M, Levinson SS: Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.* 2000; 46: 8: 1230-1238.
6. Kahn SN, Riches PG, Kohn J. Paraproteinaemia in neurologic diseases; Incidence, associations and classification of monoclonal immunoglobulins. *J Clin Pathol* 1980; 33: 617-621.

7. 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: 719-724.
8. Gaillard JP, Liautard J, Klein B, Brochier J. Major role of soluble interleukin-6/interleukin-6 receptor complex for the proliferation of interleukin-6 dependent human myeloma cell lines. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3332-3340.
9. Sonneveld F, Durie BG, Lokhorst HM, Frutiger Y, Schoester M, Vela EE. Analysis of multidrug-resistance (MDR-1) glycoprotein and CD56 expression to separate monoclonal gammopathy from multiple myeloma. *Br J Haematol* 1993; 83: 63-67.
10. 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: 749-757.
11. Öge AE, Parman Y. Polinöropatiler. In: Öge AE, Bahar SZ (Editors). *Nöroloji*. 1.Baskı. İstanbul: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, 2004; 591-625.
12. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001; 11: 399-407.
13. Tamimi W, Alaskar A, Alassiri M, et al. Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital. *Clin Biochem* 2010; 43: 709-713.
14. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. *Cancer Statistics, 2003*. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
15. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, et al. Guidelines for clinical and laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 106-107.
16. Decaux O, Laurat E, Perlat A, et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 457-461.
17. Carpenter C.C.J, Andreoli T.E, Loscalzo J, Griggs R.C. 2002, Lenfositlerin Bozuklukları, *Cecil Essentials of medicine* (çev: çavuşoğlu H), W.B. Saunders company, 5. Baskı.

18. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23: 3-9.
19. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2001; 15: 1274-1276.
20. Melton LJ, III, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(1): 25-30.
21. Heremans JF, Laurell AH, Martensson L, et al. Studies on abnormal serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases. *Acta Med Scand Suppl*. 1961; 367: 1-126.
22. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982; 35: 63-68.
23. 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; 439-44.
24. Axelsson U, Bachmann R, Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) from 6,995 sera from an adult population. *Acta Med Scand* 1966; 179: 235-247.
25. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the 'well' elderly. *Am J Med* 1987; 82: 39-45.
26. Hansen DA, Robbins BA, Bylund DJ, Piro LD, Saven A, Ellison DJ. Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 580-585.
27. Shoefeld Y, Berliner S, Pinkhas J, Beutler E. The association of Gaucher's disease and dysproteinemias. *Acta Haematol* 1980; 64: 241-243.
28. Hamazaki K, Baba M, Hasegawa H, et al. Chronic hepatitis C associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 459-460.
29. Hashino S, Imamura M, Kobayashi S, Kobayashi H, Kasai M, Miyazaki T. Monoclonal gammopathy (IgA: lambda) after autologous T-cell-depleted bone

- marrow transplantation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1993; 67: 135-137.
30. Passweg J, Thiel G, Bock HA. Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2461-2565.
 31. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104: 607-618.
 32. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 175-187.
 33. Bergsagel PL, Kuehl WM. Critical roles for immunoglobulin translocations and cyclin D dysregulation in multiple myeloma. *Immunol Rev* 2003; 194: 96-104.
 34. Guillerm G, Gyan E, Wolowiec D, et al. P16(INK4a) and p15(INK4b) gene methylations in plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2001; 98: 244-246.
 35. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546-1558.
 36. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 176-181.
 37. Ershler WB, Sun WH, Binkley N, et al. Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12: 225-230.
 38. Suzuki H, Yasukawa K, Saito T, et al. Serum soluble interleukin-6 receptor in MRL/lpr mice is elevated with age and mediates the interleukin-6 signal. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1078-1082.
 39. Tang B, Matsuda T, Akira S, et al. Age-associated increase in interleukin-6 in MRL/lpr mice. *Int Immunol* 1991; 3: 273-278.
 40. Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *LIFE Sci* 1992; 51: 1953-1956.

41. Ershler WB, Sun WH, Binkley N. The role of interleukin-6 in certain age-related diseases. *Drugs Aging* 1994; 5: 358-365.
42. Kania DM, Binkley N, Checovich M, Havighurst T, Schilling M, Ershler WB. Elevated plasma levels of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 236-239.
43. Tabibzadeh SS, Poubouridis D, May LT, Sehgal PB. Interleukin-6 immunoreactivity in human tumors. *Am J Pathol* 1989; 135: 427-433.
44. Daynes RA, Areneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY. Altered regulation of IL-6 production with normal aging: possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol* 1993; 150: 5219-5230.
45. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Ann Rev Med* 2000; 51: 245-270.
46. Murakami H, Irisawa H, Saitoh T, Matsushima T, Tamura J, Sawamura E, Karasawa M, Hosomura Y, Kojima M. Immunological abnormalities in splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Hematol* 1997; 56(3): 173-178.
47. Larking-Pettigrew M, Ranich T, Kelly R. Rapid onset monoclonal gammopathy in cutaneous lupus erythematosus: interference with complement C3 and C4 measurement. *Immunol invest.* 1999; 28 (4): 269-276.
48. Ganem D, KSHV and Kaposi's sarcoma: the end of the beginning. *Cell* 1997; 91: 157-160.
49. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900-2902.
50. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005; 13: 18-24.
51. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47: 673-680.

52. Milla F, Oriol A, Aguilar J, et al. Usefulness and reproducibility of cytomorphologic evaluations to differentiate myeloma from monoclonal gammopathies of unknown significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 127-135.
53. Bernasconi P, Cavigliano PM, Boni M, et al. Long-term follow up with conventional cytogenetics and band 13q14 interphase/metaphase in situ hybridization monitoring in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002; 118: 545-549.
54. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1181-1202.
55. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817.
56. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-569.
57. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Presence of an abnormal serum free light ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2004; 104: 3647.
58. Landgren O, Robert A, Kyle, Ruth M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Leukemia* 2010; 24: 1121-1127.
59. Brendan M, Welss, Jude Abadie, Pramvir Verma, Robin S, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 28 May 2009, volume 113, number 22.
60. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996; 87: 912-918.

61. Neha Korde, Sigurdur Y, Kristinsson, Ola Landgren. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*, 26 May 2011, volume 117, number 21.
62. Kyle RA, Rajkumar SV: Plasma cell disorders. In Goldman L, Ausiella D, et al. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 1184-1195.
63. Weber DM, Wang LM, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R. Risk factors for early progression of asymptomatic multiple myeloma. *Hematol J*. 2003; 4(suppl 1):S31.
64. Wang M, Alexanian R, Delasalle K, Weber D. Abnormal MRI of spine is the dominant risk factor for early progression of asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(11, pt 1): 687-688.
65. Kyle RA, Remstein E, Therneau T, et al. The natural history of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 949a.
66. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1860-1873.
67. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc*. 2003; 78: 21-33.
68. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 340-345.
69. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000; 96: 2037-2044.
70. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Lardon DR, Plevak MF, Melton LJ. 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: 859-866.
71. Ross FM, Ibrahim AH, Vilain-Holmes A, et al. UK Myeloma Forum. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. *Leukemia* 2005; 19: 1634-1642.

72. Witzig TE, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Detection of peripheral blood plasma cells as a predictor of disease course in patients with smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1994; 87: 266-272.
73. Hjorty M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rojder S, Westin J, Myeloma Group of Western Sweden. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage 1-a randomized study. *Eur J Haematol* 1993; 50: 95-102.
74. Grignani G, Gobbi PG, Formisano R, et al. A prognostic index for multiple myeloma. *Br J Cancer.* 1996; 73: 1101-1107.
75. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 775-779.
76. Bruno B, Giaccone L, Rotta M, Anderson K, Boccadoro M. Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside. *Leukemia.* 2005; 19: 1729- 1738.
77. Barlogie B, von Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood*, 15 October 2008, volume 112, number 8.
78. Bersagel D. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. *Stem Cells* 1995; 13(suppl 2): 1-9.
79. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111:2516–2520.
80. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma *N Engl J Med.* 2006; 354:1021-1030.
81. Levinson SS, Keren DF. Free light chains of immunoglobulins: clinical laboratory analysis: critical review. *Clin Chem.* 1994; 40: 1869–1878.
82. Gertz MA, Kyle RA: Primary systemic amyloidosis-a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 1505-1519.
83. Keren DF: Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med.* 1999; 123:126-132.

84. S Rajkumar Vincent , Martha Q. Lacy, Robert A. Kyle. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood* 2007; 21: 255-265.
85. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-1634.
86. Bradwell AR: Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem*. 2005; 51:805–807.
87. 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; 48:1437-1444.
88. Lachmann HJ, Gallimore RJ, Gillmore D, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, Hawkins PN: Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br. J. Haematol*. 2003; 122:78–84.
89. Bradwell AR: Serum free light chain analysis, 3rd ed. Birmingham, UK: The Binding Site Ltd. 2005; 13–21.
90. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20:1467-1473.
91. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA: Diagnostic performance of quantitative (kappa) and (lambda) free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem*. 2005; 51: 878–881.
92. Beetham R, Wassell J, Wallage MJ, Whiteway AJ, James JA: Canserum free light chains replace urine electrophoresis in the detection of monoclonal gammopathies. *Ann Clin Biochem*. 2007; 44: 516–522.
93. Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR: Detection of κ and λ light chain monoclonal proteins in human serum: Automated immunoassay versus immunofixation electrophoresis. *Clin. Vaccine Immunol*. 2006; 13(2): 277–280.
94. 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: 1575–1578.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Araştırma Görevlisi Dr. İrem ÖNER 'e ait ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI
YÜKSEKLİĞİ VE KEMİK AĞRISI TESPİT EDİLEN 50 YAŞ ÜSTÜ
HASTALARDA İNDOLENT MYELOMA VE MGUS (ÖNEMİ BİLİNMEYEN
MONOKLONAL GAMMOPATİLER) SIKLIĞININ TARANMASI" adlı çalışma
jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpça Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.

Tarih: 10.07.2013

Başkan: Prof. Dr. Ali ÇNAL

İmza

Üye: Prof. Dr. Bülent ESER

İmza

Üye: Doç. Dr. Halit KARACA

İmza