



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL MYELOMDA HEPsİDİNİN ANEMİ
PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ VE KLİNİK
TAKİPTEKİ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan GEYİK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Mehmet YILMAZ

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayan ve araştırmanın başlangıcından sonuna kadar her aşamasında danışmanlık yaparak maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Yılmaz'a, uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri, deneyimleri ve vizyonu ile bana yön veren ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, emeklerini asla ödeyemeyeceğim Anneme ve Babama ve göstermiş olduğu sabırdan dolayı eşime teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ramazan Geyik

Gaziantep 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1 MULTİPL MYELOM	3
2.1.1. İnsidans	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.3.a.Sitokinler	5
2.1.4. Klinik Özellikler	7
Kemik Ağrısı	7
Renal Yetmezlik	7
Hiperkalsemi	8
Nörolojik Septomlar	8
Hiperviskozite	8
Amiloidoz	9
Enfeksiyonlar	9
Ekstramedüller Hastalık	9
Kanama ve Anemi	10
2.1.5. Laboratuvar	10
Multipl Myelom'un Alt Tipleri	14
2.1.6. Tanı	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı	16

a) MGUS (Asemptomatik (Smoldering) multipl myelom)	16
b) Kemiğin soliter plazmositomu	17
c) Ekstramedüller plazmasitom	17
d) Amiloidoz	18
e) POEMS Sendromu	18
f) Plazma Hücreli Lösemi	18
2.1.8. Prognostik Faktörler	18
2.1.9. Tedavi	21
Giriş	21
Tedavi Endikasyonları	21
Başlangıç Değerlendirme	21
Kromozom 13q Delesyon	21
Radyoterapi	22
Başlangıç Kemoterapi Seçimi	23
Hastalık Progresyonu	25
İDAME TEDAVİSİ	25
Plato Faz	25
İnterferon alfa	26
Prednizon	26
Talidomid	26
2.2 HEPSİDİN	27
2.3.TNF-Alfa	31
3-GEREÇ VE YÖNTEM	32
a) Çalışma Grupları	32
b) Serum Örneğinin Toplanması	32
c) Analitik Metod	33
d) İstatistiksel Metod	33
4-BULGULAR	34
5-TARTIŞMA	39
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7-KAYNAKLAR	45

ÖZET

MULTİPLE MYELOMDA HEPİİDİNİN ANEMİ PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ VE KLİNİK TAKİPTEKİ DEĞERİ

Dr. Ramazan GEYİK
UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet YILMAZ
Nisan – 2008, 60 Sayfa

Giriş: Multipl myelomda anemi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Anemi Multipl myelomda (MM) %80 oranında ilk bulgu olabilmektedir. Hepsidin karaciğerde üretilen, yapımı IL-6 tarafından indüklenen kronik hastalık anemisinde başlıca rol oynayan bir akut faz reaktanıdır. Hepsidin demirin bağırsaklardan absorpsiyonunu ve makrofajlardan salınımını engelleyerek anemiye neden olur. Sitokinler birçok hematolojik malign hastalıkta arttığı gibi MM’de de yükselmektedir. MM’de IL-6 düzeyi artmaktadır ve MM’de artan sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının bu hastalıktaki görülen anemide önemli role sahip oldukları bilinmektedir. Ancak MM’deki aneminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak hepsidinin MM’de görülen anemideki rolünü, sitokinler ile ilişkisini ve hastalık aktivitesindeki değerini belirlemeyi planladık.

Yöntem: Çalışmaya yeni tanı almış 29 MM hastası dahil edildi, Tanı esnasındaki serum hepsidin, TNF-alfa, IL-6 düzeyleri ve MM’de prognostik değeri olan hematolojik parametreler (β 2 mikroglobulin, CRP, LDH ve ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) ve immunglobulinler) ölçüldü. 6 hasta hayatını kaybetmeleri nedeniyle çalışmayı tamamlayamadı. Kalan 23 hastada aynı parametreler 3-4 kür

tedavi sonrası yeniden ölçüldü. Bu değerler 25 sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: MM hastalarında tedavi sonrasındaki serum hepsidin ve IL-6 düzeylerinde anlamlı derecede azalma gördük (sırasıyla; $p=0.008$ ve $p=0.021$). Ancak tedavi sonrası değerler bile kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Serum TNF-alfa'nın tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası analizlerde anlamlı fark bulamadık. Tedavi sonrası hemoglobin değerlerinde anlamlı artış görüldü ($p=0.043$). Hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında IL-6 ve Hepsidin düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Tedavi öncesinde Hb ile hepsidin düzeyleri arasında anlamlı ve negatif yönde korelasyon vardı. Tedavi sonrasında ise bu iki değişken arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Bununla beraber tedavi sonrasında Hb düzeyleri anlamlı olarak arttı. MM'da prognostik kriter olarak kullanılan parametreler (LDH, $\beta 2$ mikroglobulin, ve CRP) ile hepsidin arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. MM alt tiplerindeki hepsidin düzeyleri ile bu alt tiplerin kemik iliği plazma hücre oranları arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Sonuç: MM'da artmış IL-6 düzeyi ile hepsidin arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. İnflamasyonun azalması ile IL-6 ve hepsidin düzeyleri düşmektedir. Hepsidin'in inflamasyon ile ilişkili olarak MM'de anemi patogenezinde direkt veya aracı rol oynadığı söylenebilir, Ancak MM'daki bilinen prognostik parametreler (LDH, CRP, $\beta 2$ mikroglobulin) ile hepsidin arasında bir ilişki ortaya çıkmamaktadır ancak hepsidin'in diğer prognostik kriterler olan IL-6 ve anemi ile anlamlı ilişkisi hasta takibinde bir kriter olarak kullanımı uygun görülebilir. Bununla beraber Hepsidin'in akut faz reaktanı olarak kullanımı speküle edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, Serum hepsidin, TNF- α , IL-6 düzeyi

ABSTRACT

THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE MYELOMA RELATED ANEMIA AND THE VALUE OF HEPCIDIN IN CLINICAL FOLLOW-UP

Dr. Ramazan Geyik
DISSERTATION THESIS

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

SUPERVISOR

Assoc. Prof. Mehmet Yılmaz

April 2008, 60 pages

Introduction: Anemia is an important cause of morbidity and mortality in multiple myeloma (MM). It may be the first presenting sign in 80% of the MM patients. Hepsidin, produced in the liver where its production is induced by IL-6, is an acute phase reactant which has a central role in the chronic disease anemia. Hepsidin causes anemia by means of preventing iron from the intestines and secretion from the macrophages. Serum cytokine levels increase in MM as in many other malign hematologic malignancies. IL-6 level increases in MM. Increased cytokines and acute phase reactants have important roles in the anemia seen in MM. However, the etiopathogenesis of the anemia in MM is still unclear. Thus, we researched the role of the hepsidin in the anemia seen in MM, its relation with the cytokines and its role in disease activity.

Materials and Methods: 29 recently diagnosed MM patients were included in the study. Serum levels of hepsidin, TNF- α , IL-6 and the hematologic parameters having prognostic value (β 2 microglobulin, CRP, LDH ve ESR) were measured. 6 patients died during the therapy, so the same parameters were measured for the remaining 23 patients after 3-4 cyles of chemotherapy. The results were compared with the results of 25 healthy controls.

Results: The post-treatment serum levels of hepsidin and IL-6 were significantly decreased (respectively, $p=0.008$ and $p=0.021$). However, the post-treatment levels were significantly high as compared to the control group. We did not find a significant difference between the pre and post-treatment levels of TNF- α and not find a significant difference in between group analysis as compared to control group . Significant increase was found in post-treatment hemoglobin (Hb) ($p=0.043$). Pre and post- treatment levels of the hepsidin and IL-6 were significantly and positively correlated. Pre- treatment levels of the Hb and the hepsidin were significantly and negatively correlated; however, after the treatment this correlation disappeared. There were no correlations between the serum levels of hepsidin and the known prognostic parameters for MM including LDH, $\beta 2$ microglobulin and CRP. No significant correlations were found among the serum hepsidin levels of the MM sub-types and these subtypes' the bone marrow plasma cell ratio index.

Conclusion: There is a significant correlation between the increased serum IL-6 and the hepsidin levels. IL-6 and hepsidin levels decrease as inflammation diminishes. Hepsidin seems to have a direct role or act a mediator in the pathogenesis of anemia seen in MM. There were no associations between the serum hepsidin level and the levels of the known prognostic parameters of MM including LDH, CRP and $\beta 2$ microglobulin. However, because of the close relation of hepsidin with the other prognostic factors, both Hb and IL-6, it may be considered to be used in patient follow-up in MM patients. Besides, hepsidin might be speculated to be used as an acute phase reactant.

Key Words: Multiple Myeloma, Serum Hepsidin, TNF- α , IL-6 level

KISALTMALAR

Alb	: Albümin
ALP	: Alkalen fosfataz
BK	: Beyaz küre
β-2 M	: β 2 mikroglobulin
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
Cre	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif protein
CR	: Komplet remisyon
EFS	: Hastaliksız yaşam süresi
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
Glb	: Globulin
Gc	: Glukokortikoid
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Kemik iliği transplantasyonu
Htc	: Hemotokrit
IL	: İnterlökin
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LEAP-1	: Liver-expressed antimikrobiyal peptid (Hepsidin)
MGUS	: Monoklonal gamopati
MM	: Multipl myelom
M protein	: Monoklonal protein
PCL	: Plazma hücreli lösemi
PCLI	: Plazma cell labeling indeksi
ÜA	: Ürik asit

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. MM da malign hücrelerin yüzey fenotipleri	7
Tablo 2. Multipl Myelomda tanı kriteri (WHO kriteri)	15
Tablo 3. Durie ve Salmon evreleme sistemi	16
Tablo 4. Multipl myelom ile ilişkili hastalıklarda tanı kriterleri	17
Tablo 5. MM da prognozu etkileyen faktörler	20
Tablo 6. MM da diğer kromozom anormallikleri	22
Tablo 7. MM'da remisyon kriterleri	24
Tablo 8. Hasta - kontrol grubu tablosu	34
Tablo 9. Sağlıklı kontrol grubunun serum hepsidin, TNF- α , ve IL-6 düzeyleri ortalaması	35
Tablo 10. Multipl myelom ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalı Hepsidin, TNF- α , IL-6 düzeyleri	35
Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematoloji parametrelerin karşılaştırılması	36
Tablo 12. Hastaların tanı sırasında Kemik İliği Plazma Hücre oranı ve İmmunglobulin değerleri	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal periferik kan yayması	11
Şekil 2. Rulo formasyonu	11
Şekil 3. İki farklı MM hastasının kemik iliği aspirasyonu	12
Şekil 4. Panel A: Normal bir kişinin serum protein elektroforezi Panel B: MM lı hastanın serum protein elektroforezinde (SPEP) gamma bölgesinde monoklonal immünglobulin spike'ı	13
Şekil 5. SPEP monoklonal patern	13
Şekil 6. Serum protein elektroforetik patern (SPEP) ve İmmünfiksasyon monoklonal gamopati.	
Şekil 7. İdrar monoklonal protein. Lambda spesifik Bence Jones protein	13
Şekil 8. MM da 13. kromozom delesyonu	22
Şekil 9. Ferroportin fonksiyonu	27
Şekil 10. Kronik hastalık anemi mekanizmasında hepsidin rolü	29
Şekil 11. Human hepsidin yapısı	30
Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının hepsidin düzeyleri	35
Şekil 13. Hepsidin ile Hb (anemi) arasındaki korelasyon grafiği	37
Şekil 14. Hepsidin ile IL-6 arasındaki korelasyon grafiği	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerin artışı ile seyreden aşırı miktarda monoklonal (M) immünglobulin üretiminin olduğu B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, Hematolojik kanserlerin ise %10'unu oluşturur. MM etiyojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen literatürde genetik yatkınlık, radyasyon, virüsler, çevresel faktörler ve retiküloendotelyal sistemin kronik uyarımı gibi farklı nedenlerin rolü olabileceğini bildiren bir çok çalışma mevcuttur. Interlökin-6 (IL-6), myeloma hücrelerin esansiyel survival faktörü olarak bilinir, yüksek IL-6 seviyesi kötü prognozla ilişkilidir. IL-6; C-reaktif protein ve hepsidin gibi birkaç karaciğer spesifik akut faz protein gen transkripsiyonunu modüle eder. Anemi, MM'ın rekürren osteolitik lezyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar ve renal yetmezlikle birlikte en belirgin kliniklerinden biridir. MM ilişkili aneminin güncel tedavi stratejileri sıklıkla yetersizdir ve çoğu hastada transfüzyon uygulanır. Anemiye çoğu faktörlerin katkısı olmasına rağmen inflamatuvar sitokinler kronik hastalık anemisinin başlıca suçlularından biri olarak ortaya çıkar. Kronik hastalık anemisi patogenezi tam anlaşılamamıştır fakat artmış IL-6 hepsidinin artmış üretimini regüle ederek bu anemide santral rol oynamaktadır. Hepsidin, (liver-expressed antimicrobial peptide, LEAP-1) intrinsik antimikrobiyal aktiviteli karaciğerde üretilen akut faz reaktan proteindir. Hepsidin demir metabolizmasında rol oynar. Çoğu hayvan deneylerinde; hepsidin eksikliği olan farelerde aşırı demir yüklenmesi görülmüş olması, hepsidin overexpression oluşturulan farelerde demir birikimini engellemesi ve şiddetli demir eksikliği anemisi gelişmesi, demir metabolizmasındaki rolüne ışık tutar. Farelere sentetik hepsidin enjeksiyonunu takiben demir durumundan bağımsız olarak hızlı ve uzun süre serum demirinde azalmayla birlikte hepsidinin ferroportin'den zengin organlarda (karaciğer, dalak ve proksimal duodenum) biriktiği gözlenmiştir. Akut inflamasyonda hepsidin üretimi artarken, demirden fakir diyet anemik durumlar ve hipokside hepsidin üretimi azalır. Hepsidin karaciğerde üretilen demirin bağırsaklardan absorpsiyonunda ve makrofajlardan salınımında negatif regülâtör olarak majör rol oynar. Bunu büyük olasılıkla demir export protein ferroportin inhibisyonu aracılığıyla yapar. Hepsidin, kronik demir eksikliği anemisi ve herediter hemakromatozisin

patogenezinde önemli bir mediyatördür. Juvenil hemakromatosizli ailelerde hepsidin mutasyonu saptanmış. Kronik hastalık anemisinin patogenezinde hepsidin rolünün araştırılmasında MM ideal klinik bir durumdur. Kronik inflamatuvar durumlarda monosit ve T hücreler tarafından salınan TNF-alfa'nın eritropoezis üzerinde belirgin süpressör etkisi olduğu bilinir. Bu etkinin moleküler mekanizması henüz tam olarak açık değildir. Bunu eritroid progenitör hücreler üzerindeki eritropoetinin anti-apoptotik etkisini antogonize ederek yaptığı varsayılmaktadır.

Bu bilgiler ışığında:

1-Hepsidin molekülü multipl myelomda bir akut faz reaktanı olabilir mi?

2-Hepsidin anemi ile ilişkisi var mı ve klinik takipte kullanılabilir mi? ve prognozla bir ilişki gösteriyor mu ? sorularına yanıt bulma amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTIPL MYELOM

Multipl myelom (MM); kemik iliğinde malign plazma hücrelerin akümüle olduğu, aşırı miktarda monoklonal (M) protein üretiminin gözleendiği diffüz osteoporoz veya litik kemik lezyonlarla seyreden B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır.

2.1.1. İnsidans

MM tüm malign hastalıkların yaklaşık olarak %1'ini hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Myelomun yıllık insidansı her 100000'de 3-4'tür. Myelom hastalarının tanısı için median yaş erkeklerde 69 ve kadınlarda 71 iken hastaların %5 inden azı 40 yaşından daha gençtir (1). MM insidansı siyah ırk ve erkekler arasında daha siktir. Bazı etnik gruplarda daha yüksek sıklıkta myeloma rastlanır (Havaililer, Meksikalılar, Alaska yerlileri). Asya toplumunda myelom insidansı beyaz ırkla karşılaştırıldığında daha düşüktür.

2.1.2. Etiyoloji

MM'un sebebi bilinmiyor ancak genetik ve çevresel faktörler en muhtemel faktörler arasında yer almaktadır. Genetik duyarlılık, çevresel toksin ve antijen maruziyeti ile ilişkilendirilmekte.

Çevresel ve mesleki maruziyetlerin MM'un etiyojisindeki rolü büyüktür. İyonize radyasyon maruziyeti en önemli risk faktörüdür. Kısa sürede yüksek doz veya uzun süre düşük doz radyasyon maruziyetinden sonra MM açısından artmış bir risk olduğu gözleendi (2). Tarım, tahıl çöpleri, tozlu meslekler, aflatoksin MM ile ilişkilendirilmiş (3-5). Ek olarak pestisid kullanımı MM gelişimini 1.5-2 kat arttırdığı gözlenmiştir (6).

Çeşitli metallere maruziyet ile MM gelişimi arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Özellikle erimiş metal işçileri MM gelişimi için artmış risk altındadırlar (7,8).

Benzen de olası etiyojik ajandır. Özellikle metabolik ürünleri kemik iliğine toksik olarak bilinir (9,10). Propoksifen, fenitoin, fenobarbitol, diazepam, propranolol, ibuprofen, diet ilaçları, stimulanlar ve laksatifler MM gelişimini arttıran risk faktörleridir (11,12). Sigara ve alkol kullanımı ile MM arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır.

Human Herpes Virüs (HHV-8) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonlarında MM hastalığı daha sık görülmektedir (13).

Retikuloendotelyal sistemin kronik uyarılmasına yol açan; romatoid artrit, gaucher hastalığı, kronik osteomyelit ve tüberküloz gibi kronik seyirli hastalıklarda MM görülme sıklığı normale göre daha yüksektir (14)

MM'a familyal yakınlık arasında güçlü bir ilişki tanımlanmıştır (15,16). Özellikle HLA Cw2 ve HLA Cw5 allellerinin varlığında hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir.

2.1.3. Patogenez

Multipl myelomda malign transformasyona neden olan olayları açıklayacak multipl step model önerilebilir:

Erken evre MGUS veya smoldering MM da, kritik kromozom anormallikleri ve IgH translokasyonu oluşabilir. IgH translokasyonu immünglobulin enhancer komşu pozisyondaki onkogen ekspresyonunu artırır. İmmünglobulin ağır zincirdeki (Vh gen ve CDRs) somatik mutasyon ve antijenik seleksiyon malign klonun geç evre B hücre kaynaklı olduğunu gösterir. Sonuçta klonal plazma hücrelerinin çoğalması ile beraber monoklonal immünglobulin sekresyonu artar.

MM gelişimi ve progresyonu sırasında, ek olarak genetik olaylar (kromozom 13 kaybı, MYC translokasyonu, Ras, p53 ve Rb gibi diğer onkogen aktivasyonları) ve hücre siklus disregülasyonları yer alabilir.

MM ve stromal hücreler zamanla, MM proliferasyonunun ve MM ekspansiyonunun sürmesini ilerleten sitokinler, adhesyon molekülleri ve diğer faktörler aracılığıyla destekleyici kemik iliği mikro çevresini oluşturur. Sonunda; plazma hücrelerinde apoptozis ve immortalizasyon kaybı görülür (17).

2.1.3.a.Sitokinler

Myelom hücresinin çoğalmasına birçok sitokin katkıda bulunmakla beraber bunlardan en önemlisi İL-6'dır (18). Myelom hücrelerinin kemik iliğinde stromal hücrelere bağlandığı ve bu hücrelerden İL-6 yapımını uyardığı gösterilmiştir. Bu durum, myelom hücrelerinin çoğalmasında parakrin mekanizmaların daha önemli olduğunu desteklemektedir (19). Stromal hücrelerin sadece myelom hücrelerinin çoğalmasında değil aynı zamanda dolaşımdaki klonojenik hücrelerin kemik iliğine yönelmesine de yol açtığı gösterilmiştir (20). CD40 malign plazma hücrelerince yapılır ve anti CD40 antikoru İL-6 salınımını artırır (21). Myelom hücrelerinin stromal hücrelere bağlanmasında VLA-4 (very late antigen-4), β 1 integrin, LFA-1 (lymphocyte function antigen-1) ve B2 integrin gibi çeşitli moleküller aracılık ederler (22). İL-6 ayrıca myelom hücrelerinin in vivo çoğalmasında da önemli bir role sahiptir. İL-6 düzeyleri hastalığın aktivasyonu ile yakın ilişkilidir. Erken evrede serum seviyeleri düşük, ileri evrede ise yüksek olarak bulunur (23). Serum İL-6 seviyeleri; hastalığın aktivitesinin prognostik göstergeleri olan serum β 2-mikroglobulin, LDH ve kemik iliği plazmasitozu gibi parametrelerle de ilişkilidir. İL-6 hastalarda gözlenen kemik lezyonlarının oluşumunda da sorumlu en önemli faktörlerden biridir. İL-6 CFU-GM prekürsörlerinden osteoklast oluşumunu uyararak MM'daki osteolitik kemik lezyonları ve hiperkalseminin patofizyolojisinde rol oynar (24). Anti İL-6 monoklonal antikoru verilen hastalarda tümör hücre kitlesinde ve klinik semptomlarda azalma görülmüştür

MM'da erken dönemde osteoblast kaynaklı büyük miktarlarda İL-6 üretilir. Bu İL-6, myelom hücre çoğalması yanı sıra, erken kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur (25). Bu durum MM patogenezinde erken klinik basamağı gösterir. Osteoblastlar, myelom hücresi büyüme faktörü ve osteoklast indükleyici olarak etki gösteren GM-CSF ve IL-3'ü de üretirler. Osteotropik sitokinler olan IL-1 ve TNF-alfa myelom hücreleri tarafından üretilir ve bu sitokinler osteoblastları aktive ederler (26,27).

Myelom hücrelerinde CD19, CD20 ve CD22 gibi çeşitli B hücre işaretleyicilerin ekspresyonunda önemli derecede heterojenite bulunmaktadır (28). MM'da plazmasitoid hücrelerde CD10 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). CD10 antijeni farklılaşmanın pre-B evresi için karakteristik olduğundan, plazma hücrelerinde bu antijenin ekspresyonunun aberan olduğu düşünülmektedir. Myelom hücrelerinde kök hücre antijeni olan CD34'ün bulunması, CD10 pozitif hücrelerin erken

prekürsörlerini temsil ettiği görüşünü desteklemektedir (30). Plazma hücrelerinin çarpıcı fenotipik özellikleri yüksek yoğunlukta CD38 ekspresyonudur.

Normal plazma hücrelerinde CD13, CD16 ve CD33 gibi belirli myeloid antijenler tespit edilebilmektedir (31). İmmatür plazma hücrelerinde CD22 (+) ve VLA-4 (-) iken matur plazma hücrelerinde CD22 (-) ve VLA-4 (+)'dir (50). MM'da matür plazma hücreleri CD19 (-) ve CD56 (\pm) iken, normal plazma hücreleri ise CD19 (+) ve CD56 (-)'dir. Myelom hücrelerinde; kemik iliği mikro çevresini belirten adezyon molekülleri VLA-4, VLA-4 ve β 1 integrinlerin yanı sıra LFA-1 ve β 2 gibi integrinler eksprese edilir (32,33). Matür ve immatür plazma hücreleri arasında adezyon molekülleri ekspresyonu bakımından farklılıklar vardır (34).

VLA-4'ün, fibronektin ile etkileşmesi plazma hücrelerinin indüklenmesi için gerekli iken, VLA-4 ile VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1, CD106) arasındaki etkileşim B hücre prekürsörlerinin kemik iliği mikro çevresine tutunmasına aracılık eder (35,36). MM'nin biyolojisinde diğer bir etkileşim, hematopoetik hücrelerin apoptozunu tetikleyen VLA-5'in fibronektine bağlanmasıdır (37). İmmatür hücreler VLA-5 (-) oldukları için apoptotik ölümden kurtulabilirler bu da MM'un daha agresif olmasına neden olabilir. Bu adhesyon moleküllerinin fibronektin ve laminin ile etkileşimi myelom hücrelerinin yayılmasına ve migrasyonuna katkıda bulunur (38).

Sonuç olarak; çeşitli olaylar sonucunda B lenfositler lenf nodlarının germinal merkezlerinde somatik hipermutasyona uğrar ve bunun sonucunda plazmablastlara dönüşürler. Germinal merkezde oluşan plazmablastlar KI'ne göç ederek burada ilik matriksi ve mikro çevresinde bulunan stromal doku hücresi, osteoblast, osteoklast ve KSHV ile enfekte olmuş dentritik hücreler gibi çeşitli hücreler ile etkileşime girerler.

Tablo 1. MM da malign hücrelerin yüzey fenotipleri

Marker	Özellik
CD 10	Alt küme
CD19 ve CD20	Nadiren eksprese edilir
CD28 ve CD86	Progresif hastalıkla oluşur
CD34	Malign klonlar tarafından eksprese edilmez
CD38	Çoğu malign hücreler tarafından yüksek ekspresyon
CD56 (N-CAM)	MGUS ve Plazma hücreli lösemide yok
CD95 (Fas antijen)	Mutasyon (Ekspresyon yok)

2.1.4. Klinik bulgular

MM'un klinik bulguları direkt olarak plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesine, idrar ve kanda gözlenen M protein üretimine ve immün yetmezliğe bağlı olarak gelişir.

Kemik ağrısı

Tipik olarak sırt ve göğüs (kostalarda) daha az sıklıkta ekstremitelerde gözlenen kemik ağrısı tanı sırasında hastaların 2/3'sinden daha fazlasında mevcuttur. Ağrı genellikle hareketle artar. Vertebral kollapsa neden olduğundan hastaların kilo vermeleri önemlidir (39). 40 yaşından daha büyük kişilerde ani başlayan sırt ağrısı özellikle hasta için yeni başlayan bir ağrı ise myelom tanısından şüphelenmek için yeterli bir bulgudur. Bu durumda tanı için ileri tetkik hazırlığı yapılmalıdır.

Renal yetmezlik

MM renal yetmezliğin iki majör sebebi vardır. Myeloma böbreği ve hiperkalsemi. Myeloma böbreği distal ve toplayıcı tübüllerde geniş, mumsu silindirlerin bulunmasıyla karakterizedir. Bu silindirler başlıca presipite monoklonal hafif zincirler ve etrafını kuşatan multinükleer epitelyal hücreler tarafından oluşturulur. Silindirler renal tübüllerin atrofi ve dilatasyonunda oluşur. Sonunda tüm nefron nonfonksiyone olur ve intersitisyel fibrozis oluşabilir (40). Silindir miktarı direkt olarak idrar serbest hafif zincir miktarıyla ilişkilidir, dehidratasyonla birlikte hiperkalsemi ve radyokontrast maddeler myelom böbreğini presipite etmesine rağmen, Bence Jones proteinürisine bağlı nefrotoksitesinin gerçek mekanizması bilinmiyor. Myelom böbreği lamda hafif zincirlielerde daha sık rastlanır.

MM'da renal yetmezliğin ikinci en yaygın sebebi hiperkalsemidir. Hiperkalsiüri osmotik diürece sebep olarak volüm depleasyonu ve bunun sonucunda prerenal böbrek yetmezliğine sebep olur. Ek olarak hiperkalsemi kalsiyum depositleri yoluyla intersitisyel nefrit oluşturur. NSAİİ ilaçlarla birlikte hiperürisemi glomerül kan akımını azaltarak renal yetmezlik gelişimini arttırabilir. Myelomlu hastalar Aminoglikozit, Sisplatin, Amfoterisin B, Siklosporin gibi nefrotoksik tedavilere oldukça duyarlıdır. Myelomlu hastalarda minimal hafif zincir proteinüri ile birlikte plazma hücre kaynaklı AL amiloidosiz zamanla renal yetmezliğe neden olabilir. Kemik destrüksiyonu sonucu salınan IL-6'da renal yetmezliğe neden olabilir (41).

Hiperkalsemi

MM lu hastaların %30-40'ında bulunur. Hiperkalsemi letarji, poliüri, polidipsi, konstipasyon, bulantı ve kusma sebebi olabilir (42). Serum kalsiyum düzeyi serum albümin düzeyine göre ayarlanmalıdır.

Nörolojik semptomlar

Nörolojik semptomlar genellikle plasmositom basısına veya spinal kord ve sinirler üzerindeki kemik fragmanlarına bağlı olarak gelişir. Ağrı genellikle torasik ve lumbosakral bölgede hissedilir. Spinal kord basısı onkolojik acil olup çabuk müdahale gerektirir. En iyi tanı yöntemi Manyetik rezonans (MR) dır. Alt ekstremitelerde zayıflık ve paralizisi, gayta ve idrar inkontinansı oluşabilir. Periferik nöropati yaygın olmamakla birlikte hemen daima amiloidosizle birlikte dir. Bu osteosklerotik myelomda da görülür ve POEM (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein ve deri değişiklikleri) sendromunun bir parçası da olabilir. İntrakranial plazmasitomalar kafatasının myelomatoz lezyonlarının genişlemesiyle oluşur ve kranial sinir defisit ve daha nadir olarak leptomeningeal infiltrasyona neden olabilir.

Hiperviskozite

MM'da hiperviskozite Waldenström makroglobülinemisine göre daha az görülür. Hastaların %10'undan daha azında rastlanır. IgA ve IgG 3 subgrup myelomlu hastalarda daha sık rastlanır. Serebral, pulmoner, ve renal dolaşım sorunlarına neden olabilir. Tanı serum viskozitesinin ölçümü veya fundoskopik olarak kan akımının yavaşlanmasının gösterilmesiyle konur. Tedavide plazmaferez uygulanır.

Amiloidoz

İnsolubl fibriler proteinin ekstramedüller birikimi sonucu oluşan klinik bir sendromdur. AL amiloidozlu vakaların %20'sine MM eşlik edebilir (39). Yaklaşık olarak yeni tanı MM hastaların %3'ü belirgin amiloidoza sahiptir (43), fakat myelomda asemptomatik amiloidoz oranı çok daha yüksektir (%35) (44). Amiloidoz tanısı subkutanöz yağ aspirasyonu, rektal ve kemik iliği biyopsisi ile konur. En yaygın klinik bulgu karpal tünel sendromu veya nefrotik sendroma bağlı jeneralize ödem; daha az sıklıkla kardiyomyopati, makroglossiye rastlanır. MM'lu hastalarda amiloidozisin bulunması morbidite oranına katkıda bulunarak surviye ters etkisi vardır (43). Konvansiyonel kemoterapi uygulandığında MM lu ve amiloidozisli hastaların ortalama sağ kalım oranları 12 aydır (43). Yüksek doz Melfalan ve stem cell desteği ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (45).

Enfeksiyonlar

Hipogamaglobulinemi nedeni ile MM'lu hastalar enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığa sahiptir. Myelomlu hastaların primer immün cevabı ve antijenlere sekonder antikor cevabı bozulmuştur. T hücre, natural killer (NK) hücre, ve monosit defektleri şiddetlenebilir ve humoral eksikliğe katkıda bulunabilir. Ek olarak kemoterapinin immünsüpresif etkileri özellikle kortikosteroidler enfeksiyon riskinin artırır. Tedavinin ilk 2 ayında enfeksiyon riski en yüksektir. Streptokok pnömoni ve Haemophilus influenza majör enfeksiyon etkenleridir. Bunun dışında enterik Gram negatif basiller, fungal enfeksiyonlar, anaeroblar, Mycobacterium tüberküloz, herpes simplex ve varicella zoster enfeksiyonlarında rastlanır. Erken tanı ve erken antibiyotik tedavisi özellikle 3. kuşak sefalosporinler, geniş spektrumlu penisilinlerin kullanımı kritik öneme sahiptir. Standart kemoterapinin ilk birkaç ayında Trimetoprim sulfametaksazol ile profilaksi enfeksiyon komplikasyonlarının azaltılmasında etkili bulunmuştur (46). İnfluenzaya karşı aşılama güvenli ve önemli derecede faydalı olabilir (47).

Ekstramedüller hastalık

Ekstramedüller plazmasitom lenf nodları, deri, karaciğer, dalak, bazende böbrek ve meninkslerde bulunabilir. Genellikle yüksek LDH seviyesi ve plazmoblastik morfoloji (end stage myelom) ile birlikte. Agresif tedaviye rağmen kötü prognoza sahiptir.

Kanama ve Anemi

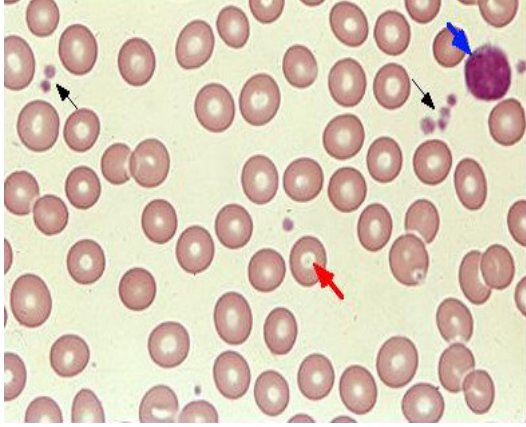
Kanama IgG myelomda %15 ve IgA'da %30 oranında ve platelet disfonksiyon veya kazanılmış koagülopatiyeye bağlı olarak görülebilir. Trombositopeni, hastalığın erken döneminde kemik iliğinin şiddetli tutulumunda bile nadirdir. Korunmuş platelet sayısı artmış IL6 (megakaryosit maturasyonunu arttırır) seviyesi ile ilişkilidir.

Anemi; MM'ın en belirgin kliniklerinden biridir. Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda görülen akkiz bir bozukluktur. Anemi patogeneğinde eritropoetine azalmış cevap, azalmış eritrosit yaşam süresi, ve azalmış demir kullanılabilirliği anemi patogeneğine katkıda bulunur. Düşük serum demiri ve retiküloendotelyal demir birikimi, azalmış intestinal demir absorpsiyonu ve retiküloendotelyal makrofajlarda demir birikimi sonucudur. Aslında enterosit ve makrofajlardan demir salınım bozukluğu kanser ve enfeksiyona konağın bir savunma mekanizması olmasına rağmen bu durum eritropoz için gerekli demirin eksikliğine sebep olur. Kronik hastalık anemisinin erken dönemlerinde normal demir deposu ve demirin tekrar kullanımındaki (demirin majör kaynağı olup retiküloendotelyal sistemde yaşlanmış eritrositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan demirin tekrar sirkülasyona dahil edilmesi) bozukluktan kaynaklanan hafif normokrom normositer anemi görülür. Çok daha fazla demirin retiküloendotelyal makrofajlarda birikmesi sonucunda serum demiri ve transferin saturasyonunda düşme gözlenir. Zamanla intestinal demir absorpsiyonunun bozulması ile birlikte belirgin demir eksikliği oluşur ve anemi hipokrom mikrositer hal alır. Kronik hastalık anemisinin moleküler temeli tam olarak aydınlatılamamıştır. IL-1, IL-6, TNF- α , ve interferonlar gibi sitokinlerin eritrositlerin üretim ve stabilitesinin devamını etkiledikleri ileri sürülür. Çoğu çalışmalarda inflamasyon, sirülasyonda yüksek sitokinler ve anemi arasında ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir. Fakat bu sitokinlerin tek başınamı yoksa eritrosit üretimi için önemli diğer yolları da aktive ederek bunu sağladıkları açık değildir.

2.1.5. Laboratuvar

MM hastalığının seyrinde çoğu hastada (%80) orta şiddette anemi gelişir. Retikülosit sayısı genellikle düşüktür. Hemoglobün değerleri genellikle 7 gr/dl ile 10 gr/dl arasında olup, normokrom normositer bir anemi mevcuttur. Bununla birlikte bazı olgularda; koagülasyon defekti, amiloid birikimi ve vasküler hasar sonucu intestinal

sistem kanamalarına bağı demir eksikliği anemisi de görülebilir. M-proteinlerinin eritrosit yüzeylerini kaplaması sonucu eritrositlerin birbirlerinin üstüne yığılarak oluşturdukları “rulo formasyonu ” periferik yaymanın tipik bulgusudur (Şekil 1,2).



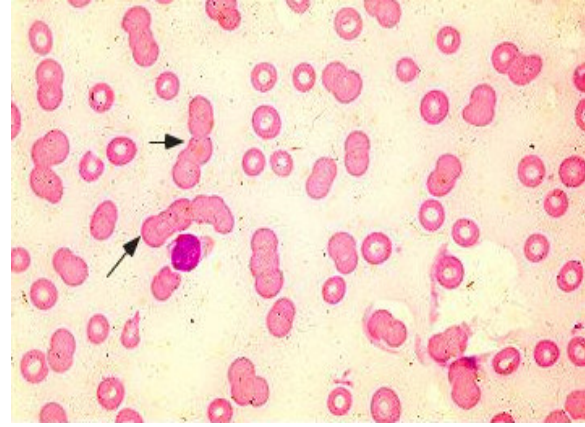
Şekil 1. Normal periferik kan yayması

Mavi ok: Normal lenfosit

Siyah ok: Birkaç trombosit

Kırmızı ok: Normal eritrosit

soluk alan



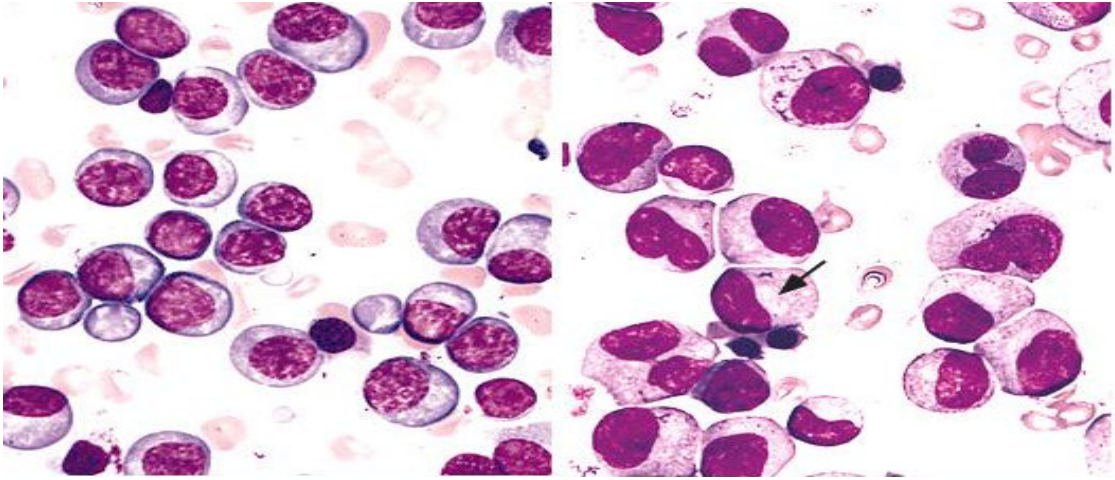
Şekil 2. Rulo formasyonu

MM olgularında, yüksek gamaglobulin, düşük albumin ve karaciğerde sentezi artmış akut faz reaktanlarının (özellikle CRP) etkisi ile sedimentasyon değerleri oldukça yüksek tespit edilir. Çoğu olguda sedimentasyon hızı 100 mm/saat veya üzerindedir. Kriyoglobulinemi varlığında sedimentasyon sıfır olabilir. Lökosit ve trombosit sayıları kemoterapi öncesi genellikle normaldir. Bununla birlikte bazı hastalar lökopenik olabilir. M-proteinlerine ve sitotoksik tedaviye bağı trombosit yaşam süresi azalmıştır. İleri evredeki hastalarda trombositopeni daha belirgindir. Özellikle ilerlemiş olgularda periferik yaymada lenfoplazmositler ve plazma hücreleri görülebilir. Plazma hücre sayısının 2000 mm^3 'ün üzerinde olması plazma hücreli lösemi olarak adlandırılır.

Diğer laboratuvar bulguları ile birlikte, Kİ'nde %10'dan fazla plazma hücresi görülmesi tanı için gereklidir. Plazma hücresi 15-30 mikrometre çapında (yuvarlak veya oval şekilli) ve bazofilik bir sitoplazmaya sahiptir. Plazma hücrelerinin sitoplazma alanında sentezlenip depolanan İg agregatları inklüzyon cisimcikleri şeklinde olabilir (Russell bodies). Bazen bu inklüzyon cisimcikleri sitoplazmada agregatlar halinde toplanabilir (Mott cell).

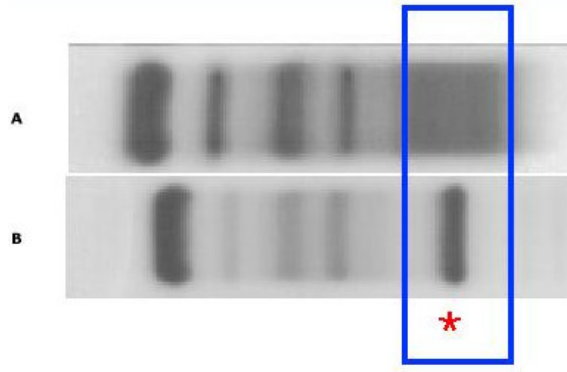
MM olgularının kemik iliğinin değerlendirilmesinde plazmablast, proplazmosit ve plazma hücreleri gibi değişik gelişim aşamalarındaki hücreler gözlenebilir. Olgun plazma hücrelerinin sitoplazmaları Ig sentezinde rol oynayan sitoplazmik RNA içerikleri fazla olduğu için koyu bazofilik olarak izlenirler.

Vakaların %90'ında kemik iliğinde plazma hücreleri (Şekil 3) >%5 üzerindedir. Tanı için ortalama plazma hücre yüzdesi %30'dur (48). Vakaların %5'inden azında dağınık nodüler infiltrasyon bulunur.



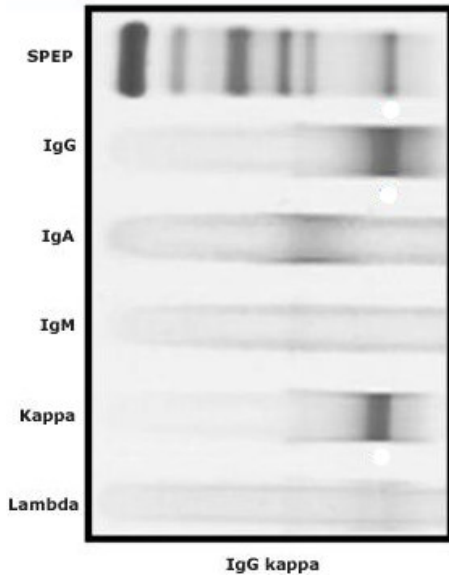
Şekil 3. İki farklı MM hastanın kemik iliği aspirasyonu. Çoğunluğunu matür plazma hücrelerinin oluşturduğu eksantrik yerleşimli nükleus ve belirgin Golgi aparatı (ok) (Giemza boyası)

Vakaların %80'inde serum protein elektroforezinde monoklonal protein (M) spike veya lokalize band (gama ve beta globülin bölgelerinde); %10'unda hipogamaglobulinemi, ve %10'unda normal patern izlenir (Şekil 4). Daha sensitif immünelektroforez ve immünfiksasyonla serumda hastaların %90'dan ve idrarda %80'den fazlasında M protein gösterilebilir (Şekil 5-7). Bu sensitif tekniklerle vakaların %99'unda serum ve idrar da M protein bulunur (39). Yaklaşık olarak hastaların %55'inde IgG izotip, %25'i IgA, %1'i IgD, %1'i IgM ve %20'si sadece hafif zincir sekresyonuna (Kapa/lamda oranı 2/1) sahiptir (49). Ağır zincir hastalığında lokalize band sıklıkla gözlenmez.

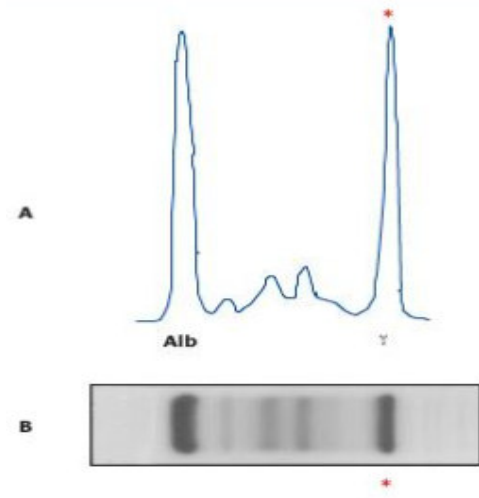


Şekil 4.Panel A: Normal bir kişinin serum protein elektroforezi.

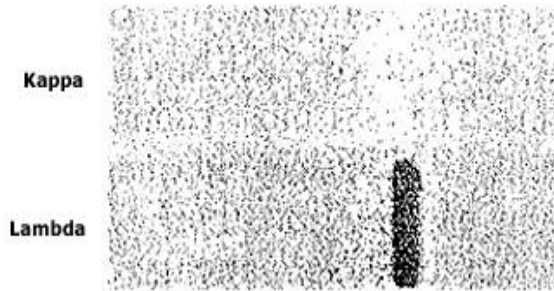
Panel B: MM'li hastanın serum protein elektroforezinde gamma bölgesinde monoklonal immüoglobulin spek'i



Şekil 5. Şekil SPEP monoklonal patern



Şekil 6. Serum protein elektroforetik patern (SPEP) ve İmmünfiksasyon monoklonal gamopati.



Şekil 7. İdrar monoklonal protein. Lambda spesifik Bence Jones protein.

Hastalarda artmış hücre yapım ve yıkımına bağlı hiperürisemi görülebilir. Serum LDH düzeyinde artma tespit edilebilir. Bu artış genellikle β 2 mikroglobulin düzeylerine paralel olarak yüksek bulunur. Yüksek serum LDH seviyeleri, β 2 mikroglobulin artışı ekstraosseoz lezyon sayısı, hiperkalsemi, kısa yaşam süresi ile ilişkilidir.

β 2 mikroglobulin; tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA Class I antijenlerinin hafif zincir kısmına verilen isimdir. Plazma hücrelerinin membranlarından seruma geçebilen β 2 mikroglobulin böbrek tübüllerinde katabolize edilir. β 2 mikroglobulin düzeyi ile tümör kitlesi arasında orantı vardır. β 2 mikroglobulin tanısal açıdan bir öneme sahip olmamasına rağmen, düzeyi hastalığın prognozu ve uygulanan tedaviye alınan cevabın takibi için önemli bir kriterdir. Plato fazında düzeyi en düşük seviyede (2 mg/l altında) bulunur. Düşüklüğü iyi prognozu, 6 mg/l üstündeyse kötü prognozu göstermekte ve beklenen yaşam süresi kısa olmaktadır. β 2 mikroglobulin diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da yükselmiş bulunabilir.

MM'nin ALT TIPLERİ

Ig G Myeloma: Normal immünglobulinler en çok bu tipte baskılanmıştır. Bu nedenle Enfeksiyon diğer tiplere göre daha fazla görülür.

Ig A Myeloma: Hiperkalsemi ve hiperviskozite diğer tiplere göre daha sıktır.

Ig D Myeloma: Olguların 2/3'ü 60 yaş altındadır. Erkeklerde daha sıktır. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati, amiloidoz, ekstraosseoz lezyonlar daha fazla görülür.

Hafif zincir hastalığı: Diğer tiplere göre daha agresif bir seyir izler. Hiperkalsemi, osteolitik lezyonlar ve böbrek yetmezliği oldukça sık görülür

Non-Sekretuar myelom: Bu tipte serum veya idrarda M-proteini tespit edilemez. MM olgularının %1'ini oluşturur.

2.1.6. Tanı

Kemik ağrıları, anemi, böbrek yetmezliği, sedimantasyon yüksekliği, serum gamaglobulinde artma, albüminde azalma, periferik yaymada rulo formasyonu MM'ya eşlik eden önemli bulgular olmakla birlikte, kesin tanı için aşağıda belirtilen kriterlere ihtiyaç vardır (Tablo 2).

Kemik iliğinde en az %10 anormal plazma hücresi veya plazmositomun histolojik kanıtı ve serum M protein (>3 gr/dl), idrar M protein (>1 gr/dl), veya osteolitik lezyonlardan en az biri olmalıdır (50).

Tablo 2. Multipl Myelomda tanı kriteri (WHO kriterleri)

Major kriterler (3):
1. Doku biyopsisinde plazmasitom tanısı
2. Kİ'nde %30 üzerinde plazma hücresi
3. Serum veya idrarda monoklonal protein (M komponent);
Serum Ig G >3,5 gr/dl, veya
Serum Ig A >2 gr/dl, veya
İdrar Bence-Jones protein >1 g/ 24 saat
Minor kriterler (4):
1. Kİ'inde plazma hücrelerinin %10-30 arası olması
2. Kemiklerde litik lezyonlar
3. Monoklonal gamopati (majör kriterlerdeki değerlerin altında)
4. Normalin %50'sinden daha az azalmış immünglobulin
Ig G <600 mg/dl, veya
Ig A <100 mg/dl, veya
Ig M <50 mg/dl

Tanı için en az bir majör ve bir minör kriter yada en az 3 minör kriter (kemik iliği plazma hücre sayısının %10-30 ve monoklonal protein varlığı kriterlerini mutlaka içermeli) gereklidir. Sadece 1 majör ve 1 minör kriterin varlığında MM tanısı şüphelidir (Tablo 4).

Tablo 3. Durie ve Salmon evreleme sistemi:

Stage	
I	Düşük hücre kitlesi $<0.6 \times 10^{12}$ hücre/m ² ve
	Aşağıdakilerin hepsi:
	Hemoglobin > 10 gr/dl veya hematokrit $> \%32$
	Serum kalsiyum düzeyi normal ya da < 12 mg/dl
	Kemiklerde litik lezyonların veya osteoporozun bulunmaması
	Serum IgG < 5 g/dl,
	Serum Ig A < 3 g/dl,
	İdrarda monoklonal protein atılımı < 4 g/24 saat
II	Evre I ile evre III'e girmeyen hastalar
III	Yüksek hücre kitlesi $> 1.2 \times 10^{12}$ hücre/m ²
	Aşağıdaki parametrelerden bir veya daha fazlası
	Hemoglobin < 8.5 gr/dl
	Serum Ig G > 7 g/dl,
	Serum Ig A > 5 g/dl,
	Serum kalsiyum düzeyi > 12 mg/dl
	Yaygın litik lezyonlar (3'den fazla), majör kırıklar
	İdrarda monoklonal protein atılımı > 12 g/24 saat
A	Normal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin < 2 mg/dl)
B	Anormal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin > 2 mg/dl)

2.1.7. Ayırıcı tanı

Monoklonal gamopati ile birlikte borderline kemik iliği plazmositozis, konnektif doku hastalığı, kronik enfeksiyonlar, karsinom, ve lenfomalar dışlanmalıdır. MGUS, kemik iliğinin soliter plazmasitoması ve amiloidozisin dışlanması önemlidir (Tablo 4).

a) MGUS/ Asemptomatik (Smoldering) multipl myelom

Serum M protein 3 gr/dl den daha az, kemik iliğinde plazma hücreleri %10'dan daha az, idrar da Bence Jones protein az miktarda veya yok, litik lezyonlar yok. Tüm monoklonal gamopatili hastaların %62'si MGUS a sahiptir (51). %11'i MM'a ilerler (51). MGUS ta PCLI (plasma cell labeling index) düşüktür ($< \%0.2$), $\beta 2M$ ve CRP seviyeleri normaldir (52).

Tablo 4.Multipl myelom ile ilişkili hastalıklarda tanı kriterleri

Multipl myelom (3 kriter içermeli)
Serum ve idrarda monoklonal protein
Kemik iliğinde klonal plazma hücreleri veya plazmasitom
Plazma hücre diskrazisi ile ilişkili end organ hasarı:
Artmış kalsiyum konsantrasyonu
Litik kemik lezyonları
Anemi veya
Renal yetmezlik
Asemptomatik (smoldering) multipl myelom (her iki kriteri içermeli)
Serum monoklonal protein ≥ 3 gr/dl ve/veya kemik iliği plazma hücresi ≥ 10
Plazma hücre diskrazisine bağlı end organ hasarı yok
Monoklonal gamopati (MGUS) (3 kriteri içermeli)
Serum monoklonal protein < 3 gr/dl
Kemik iliği plazma hücresi < 10
Plazma hücre diskrazisi veya B hücre ilişkili lenfoproliferatif bozukluğa bağlı end organ hasarı yok

b) Kemiğin soliter plazmasitomu

Kemiğin soliter plazmasitomu yaygın olmayıp plazma hücreli diskrazili hastaların %3-5 inde görülür. En yaygın semptom ağrıdır, ortalama görülme yaşı MM'dakinden bir dekad daha erkendir (51). Tanı; radyolojik incelemede başka lezyonların olmadığına gösterilmesiyle birlikte tümörün monoklonal plazma hücresi içeren histolojik kanıtı, normal kemik iliği ve kan ve idrarda M protein yokluğu ile konur. Anemi, hiperkalsemi yoktur. Hastaların üçte ikisi 3 yıl içinde progrese olarak %50'sinde MM gelişir. 5 ve 10 yıllık survi sırasıyla %74 ve %45 dir (51). Tedavide lokal radyoterapi tercih edilir.

c) Ekstramedüller plazmasitom

İzole ekstramedüller (yumuşak doku) plazmasitomu sıklıkla respiratuvar sinüs, nazofarinks, larinks ve gastrointestinal sistemde oluşur (53). Tanı; diğer hastalık bulguları yokluğunda organ biyopsisinde monoklonal plazma hücrelerinin gösterilmesiyle konur. Tedavide lokal radyoterapi seçilmeli, baş ve boyun lezyonlarında

komşu lenf nodları tedavi sınırları içine alınmalıdır. Hastaların %30 undan azında MM veya multipl ekstramedüller tümör gelişir (54).

d) Amiloidoz

MM da plazma hücrelerinden kaynaklanan amiloidoz görülebilir. Amiloidoz tanısı polarize ışık altında Congo red ile klasik yeşil-elma refle vermesi ile konur.

e) POEM sendromu

Dominant olarak sensorimotor demyelizan polinöropati (monoklonal immünglobulinin toksik etkisine bağlı), endokrin anormallikler (hipogonadizm, hipotiroidizm, primer adrenal disfonksiyon, diabetes mellitus) ve deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, akrosiyanoz, hipertrikoz, multipl hemanjiyom) hastaların üçte ikisinde görülür (55). M protein seviyesi rölatif olarak düşüktür (1.1 gr/dl). Minimal kemik iliği plazmositozis, normal renal fonksiyon ve normal kalsiyum düzeylerine sahiptir. Enfeksiyonlar ve kardiyovasküler yetmezlik en yaygın ölüm nedenleridir. MM'a progrese olarak ölen hasta yoktur.

f) Plazma hücreli lösemi

Bu terim plazma hücre sayısı $2 \times 10^9/L$ veya periferel beyaz küre hücre sayısının %20'sini aştığı durumlarda kullanılır. Sekonder form myelom lösemik transformasyona uğramıştır. Yeni tanılı MM lu hastaların %5'inden azı PCL ile birlikte. PCL li hastalar MM la karşılaştırıldığında daha yüksek tümör yüküne, yüksek ekstramedüller tutulumu ve trombositopeniye, yüksek LDH ve β -2m seviyesi, daha yüksek proliferatif potansiyele ve hipodiplopiye rastlanır (56,57). Daha yüksek insidansla monozomi 13'e sahiptir (58). Tedavi melfalan prednizolon ile. Sekonder PCL genelde kemoterapiye dirençlidir ve median sağ kalım 2 aydan daha azdır.

2.1.8. Prognostik faktörler

MM heterojen hastalıktır, hayatta kalma oranı birkaç aydan birkaç yıla kadar değişir. Standart tedavi ile hayatta kalım ortalama 3 yıl iken hastaların %5'inden azı 10 yıldan fazla yaşar (Tablo 5).

Serum β -2 mikroglobulin düzeyi myelomda en önemli prognostik faktördür. B-2m böbrek tarafından sentezlenir. Tümör yükünü ve böbrek fonksiyonunu yansıtır. Bununla

birlikte renal fonksiyonlara ve Durie-Salmon stage'e bakılmaksızın surviyi yansıtır (59). Tanı için en iyi cuttloff seviyesi 6 mg/L (59,60).

C-reaktif protein, IL-6 aktivitesini yansıtır, diğer bir önemli prognostik faktördür. Herhangi bir inflamasyon ve enfeksiyon olmadığı durumlarda CRP'nin prognostik önemi daha belirgindir (61).

Durie-Salmon stage; renal yetmezlik ve myelom yükü kombinasyonu temel alınarak yapılan sistemdir (62). Düşük tümör yükü ve serum kreatinin 2 mg/dl den düşük olan hastaların yaklaşık ortalama sağ kalımı 5 yıl iken yüksek tümör yükü ve renal yetmezlikli hastaların 15 aydır. En önemli kusuru hastalığın proliferatif hızı, tedaviye cevap ve litik kemik lezyonlarının kategorizasyonu net olarak yapılamamaktadır.

Plasma cell labeling index (PCLI) malign hücrelerin proliferatif kapasitesini yansıtır. PCLI varlığında CRP seviyesi ek prognostik bilgi sağlamaz (63,64). PCLI ve β -2m birlikte yükseldiğinde ortalama sağ kalım 17 ayken, düşük olduğunda ortalama 71 aydır (65).

Anjiogenezis; hem solid tümörlerde hem de hematolojik malignitelerde görülür. Aktif MM da hem anjiogeneziste hemde plazma hücreleri tarafından salınan LFA-1, VLA-4, LAM-1 ve CD44 larda belirgin artış görülür (66). Anjiogenezis (mikrodamar dansitesi) ile tümör proliferasyonu (PCLI) arasında pozitif bir korelasyon vardır. Damar dansitesi (BM mikrodamar area %2'nin üzerinde ise; yüksek) ve PCLI (%1'in üzerinde; yüksek) kombinasyonuna göre MM lu hastalar hızlı ve yavaş progresif hastalık olarak uygun bir şekilde gruplandırılabilir (67). Kromozom 13 delesyonlu hastalarda mikrodamar dansitesinde belirgin artış vardır (68). Düşük mikrodamar dansiteli hastaların hayatta kalım süreleri yüksek dansiteli hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun saptanmış (69).

Plazmablastik myelom yeni tanıli hastaların yaklaşık %8'inde görülür kemik iliğinde en az %52 plazmablast olduğunda bu tanı düşünülür (70). Plazmablastik hücrelerin; morfolojik özellikleri kötü prognostik faktör olarak tanımlanır (70). Ortalama sağ kalım oranı plazmablastik morfolojide 1.9 yıl iken nonplazmablastik grupta 3.7 yıldır (70).

Dolaşımda plazma hücre varlığı kötü prognozla ve kısa zamanda aktif myeloma progresyonun habercisidir (71).

Syndecan-1 (CD 138) aktif myelom hücreleri tarafından eksprese edilir. Myelom hücrelerin büyümesine aracılık eder. Yüksek syndecan-1 seviyesine sahip hastalar düşük seviyeye sahip hastalarla karşılaştırıldığında ortalama sağ kalım sırasıyla 20 ve 44 aydır (72).

Yüksek serum LDH seviyesi (karaciğer hastalığı ve hemolitik hastalık gibi herhangi diğer hastalıkların yokluğunda) kötü prognoz habercisidir (73).

MM da santral sinir sistemi tutulumu yaklaşık olarak %1.5-2 dir ve kötü prognoz göstergesidir (74).

Tablo 5. MM da prognozu etkileyen faktörler

1) Malign klonun proliferasyonunu gösteren faktörler;
a) Plazma cell labeling indeksi (PCLI)
b) Serum timidin kinaz düzeyi
c) Multidrug rezistans fenotip
d) Malign klonun plazma hücre morfolojisi
2) Tümör yükünü gösteren faktörler;
a) Serum β 2 mikroglobulin düzeyi
b) Hastalığın evresi (Durie ve Salmon sınıflaması)
c) LDH
3) Ev sahibi-tümör hücre etkileşimini gösteren faktörler;
a) 13. kromozom delesyonu
b) Serum CRP düzeyi
c) İL-6 seviyesi ve İL-6 reseptör düzeyi
d) CD38 pozitif hücreler
e) Serum İL-2 düzeyi
4) Renal fonksiyonu gösteren faktörler;
a) Serum kreatinin seviyesi
b) β 2 mikroglobulin düzeyi

2.1.9. Tedavi

Giriş

MM sistemik bir hastalık olduğu için spesifik tedavisi kemoterapidir (KT). Agresif tedavi yaklaşımları olmasına rağmen, MM halen kürabl hastalık değildir. Bununla birlikte uygun tedavi ile hastaların yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır.

MM'da tedavi; spesifik KT ile birlikte, böbrek yetmezliği, kemik ağrıları, kırık, anemi, enfeksiyon ve hiperviskozite gibi komplikasyonların destek tedavisinden oluşmaktadır.

Tedavi endikasyonları

Tanı sırasında multipl myelomlu hastaların çoğu semptomatik olup kemoterapi gerektirir. Smoldering multipl myelom ve asemptomatik stage I myelom hastalarında tedavi endikasyonu yoktur (75-78).

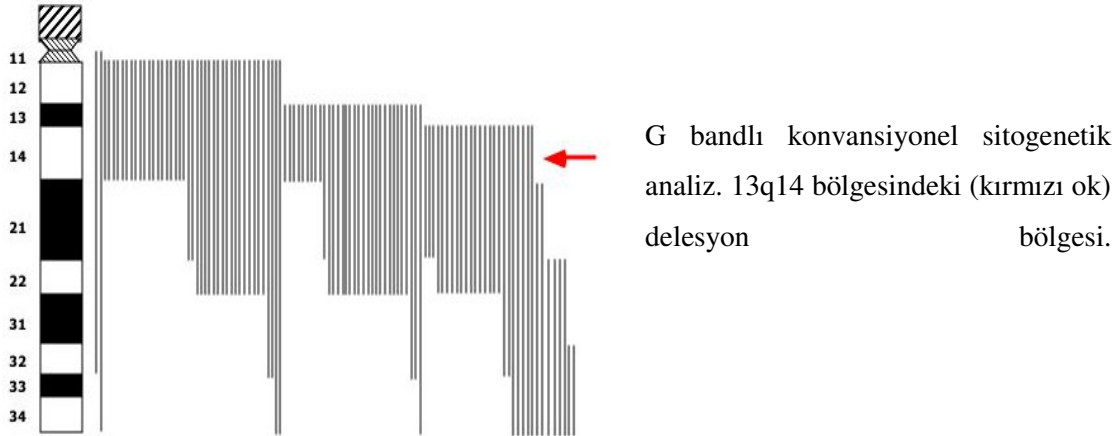
Başka bir sebeple açıklanamayan derin anemi, hiperkalsemi, renal yetmezlik, litik kemik lezyonları veya ekstremitelerde plazmasitomda tedavi şartken, serum veya idrarda M proteinin belirgin artışına kadar tedavi ertelenebilir. Kemoterapiye başlayıp başlamama konusunda şüphe varsa en akla uygun yaklaşım iki ay içinde hasta tekrar değerlendirilir ve progresif hastalık kanıtı oluşana kadar tedavi ertelenir.

Başlangıç değerlendirme

Kemoterapiye verilecek cevabın önceden tahmin edilmesine ve sonuçların değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Kötü prognoz bulguları; Plazma hücre indeksi artışı (PCLI>3), β 2 mikroglobulin, LDH, CRP serum düzeylerinin artışı, düşük serum albümin, genetik anormallikler (özellikle kromozom 13'e delesyon veya hipodiploidi ve belirli moleküler anormallikler t(4;14), t(14;16), 17p-) tetkik edilmelidir (79).

Kromozom 13q delesyon

Bu anormallik hastaların %46'ında mevcut olup; konvansiyonel doz kemoterapiye cevap oranında ve survide belirgin bir düşme oranına sahiptir (Şekil 8) (Tablo 6) (80).



Şekil 8. MM'da 13. kromozom delesyonu.

Tablo 6. MM'da diğer kromozom anormallikleri.

Translokasyonlar (sıklık sırasına göre)	
14q32 ile	11q13 (siklin D, diğer yeni fibroblast growth faktörler
	4p16 (fibroblast growth faktör reseptör 3)
	6p25 (interferon regülatör faktör 4)
	16q23 (C-MAF transkripsiyon faktör)
	8q24 (c-myc)
	18q21 (bcl-2)
1q ile	5, 8, 12, 14, 15, 16, 17, 19q, 21, 22
Kayıplar	6q, 13q
Kazançlar	3, 5, 7, 9q, 11q, 12q, 15q, 17q, 18, 19, 21, 22q

Radyoterapi

Hareket kısıtlayıcı ve ciddi ağrıları olan hastalarda 20-30 Gy uygulacak yerin iyi belirlenerek lokal olarak uygulanmalı. Kemik iliği rezervini azaltabileceğinden ve ilerde olası uygulanabilecek otolog kök hücre prosedürünü engelleyebileceğinden radyoterapi geniş alana uygulanmamalı.

Başlangıç kemoterapi seçimi

Daha önce tedavi almamış multipl myelomlu hastalarda konvansiyonel kemoterapiye cevapları değişik derecelerde olup nadiren komplet remisyon sağlanır. Tedaviye cevap serum ve idrarda M proteinde en az %50 azalma ve klinik düzelme olarak tanımlanır. Yaşam süresi cevap alınan hastalarda daha yüksektir (81).

Başlangıç kemoterapi seçimi büyük oranda hastanın otolog KİT (kemik iliği transplantasyonu) adayı olup olmamasına göre yapılır. Otolog KİT adayı hastalarda başlangıç kemoterapide talidomid+dexametazon veya sadece dexametazon gibi nonalkilator rejimler seçilmeli.

Alkilleyici ajanlar; yaş, düşük performans skoru nedeniyle otolog KİT yapılamayan semptomatik multipl myelomlu hastalarda başlangıç kemoterapi olarak başlanmalı (75,77). Melfalan+prednizon (MP) veya melfalan+prednizon ve talidomid (MPT) tavsiye edilecek başlangıç tedavidir.

İndüksiyon kemoterapide kullanılan antrasiklinlerin kardiyotoksisite, vinkristin ve talidomidin nörotoksisite, melfalanın renal yetmezlik yan etkilerinden dolayı modifiye edilmeli veya multipl myeloma semptomatik AL amiloidozun eşlik ettiği durumlarda ve bu organ sistemlerinin tutulumunda bu ilaçlardan kaçınılmalı (82).

MP kombinasyonu 30 yılı aşkın süredir standart tedavi olarak MM hastalarında kullanılmaktadır. MP tedavisi ile hastaların %50-60'ında serum M-protein düzeylerinde %50'den daha fazla azalma olmakta, %3-10 olguda ise geçici olarak tamamen kayıp olmaktadır (83). MP tedavisine en az bir yıl olmak üzere plato fazına ulaşıncaya kadar devam edilmelidir.

MP tedavisine yanıt veren olgularda yaşam süresi ortalama 30-36 ay kadardır. Yeni tanı alan MM olgularında siklofosamid ve prednizolondan oluşan CP tedavisi, en az MP tedavisi kadar etkili bulunmuştur (84).

MM'da vinkristin, doksorubisin ve deksametazondan oluşan VAD tedavisi oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok merkez yeni tanı alan olgularda ilk kemoterapi seçeneği olarak MP yerine VAD tedavi protokolünü uygulamaktadır (85). VAD tedavisine alternatif olarak VAMP, C-VAMP, ABCM ve VMCP gibi tedavi protokolleri de kullanılmaktadır (86).

Son yıllarda oral idarubisin ve deksametazon (Z-DEX) kombinasyonunun da VAD tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (87). Bu tedavi protokollerinde yüksek

doz steroid (deksametazon) en önemli komponenti oluşturmaktadır (88). VAD tedavisine hastaların yanıtları MP tedavisine oranla daha hızlıdır, %75-80 oranında cevap alınmakta ve bu olguların %20'sinde tam remisyon sağlanmaktadır (Tablo 7) (89).

Tablo 7. Remisyon kriterleri

Komplet remisyon (tüm kriterleri içermeli)
İmmüfiksasyonla serum ve idrarda monoklonal protein yokluğu
Kemik iliği aspirasyon ve biyopside <%5 plazma hücresi
Litik kemik lezyonlarının sayı ve boyutunda artış olmaması
Yumuşak doku plazmasitomalarının kayboluşu
Parsiyel cevap (tüm kriterleri içermeli)
Serum monoklonal paraproteinde \geq %50 azalma
24 h lik idrarda hafif zincir atılımının \geq %90 azalması
Yumuşak doku plazmositom boyutunda \geq %50 azalma
Litik kemik lezyonlarının sayı ve boyutunda artış olmaması
Minimal cevap (tüm kriterleri içermeli)
Serum monoklonal paraproteinde %25-49 oranında azalma
24 h lik hafif zincir atılımı %50-89 oranında azalma
Nonsekretuar myelom: kemik iliği plazma hücresinde %25-49 azalma
Yumuşak doku plazmositom boyutunda %25-49 azalma
Litik kemik lezyonlarının sayı ve boyutunda artış olmaması

Proteozom inhibitörü olan Bortezomib MM'da ikinci kuşak olarak tercih edilen ajan olup tek başına kullanılabileceği gibi daha önce tedavi almamış hastalarda dexametazon, doxorubisin ile kombine edilerekte kullanılabilir.

Otolog kök hücre (OKT) nakli, MM tedavisinde özellikle son yıllarda geniş uygulama alanı bulan etkin bir tedavi seçeneğidir. OKT'de en sık kullanılan hazırlama rejimi tek başına ya da total vücut ışınlanması ile yüksek doz melphalan uygulamasıdır.

Yüksek doz tedavi desteği ile OKT yapılan hastaların %70-90'ında yanıt alınabilmekte, bunlarında yaklaşık yarısında tam remisyon elde edilmektedir. Dokuz yıl sonunda ise bu hastaların ancak %10'u remisyonunda kalmaktadır. OKT'nin ne zaman hastaya uygulanması gerektiğini irdeleyen çalışmalar en uygun zaman maksimum tümör

gerilemesinin sađlanmıř olduğu plato döneminde olduğunu göstermektedir. MM'da tek küratif tedavi yöntemi allojenik KI veya periferik kök hücre naklidir.

Hastalık progresyonu

Hastalık progresyonu tedaviye alınan ilk cevaptan daha önemlidir. Yaşam süresi tedaviye alınan ilk cevaptan çok progresyonun oluşmasından etkilenmekte. Progresyon görülen hastaların toplam yaşam süreleri belirgin olarak azalmıştır. Progresyon survinin en iyi indikatörüdür.

- Platelet sayısı <150000/mikroL
- Albümin <3 gr/dl
- >65 yaş
- β 2 mikroglobulin>4 mg/dl
- 3 kemikten fazla tutulum
- Hemoglobin <10 gr/dl

Bunlar kötü prognoz kriterleri olup bu kriterleri tařıyan hastalarda kemoterapiden çok HCT daha iyi bir seçenek olabilir.

İDAME TEDAVİSİ

Kemoterapi hasta plato fazına (serum ve idrarda stabil M protein ve progresyon bulgusunun olmaması) ulaşana kadar sürdürülmelidir (77). Bu genellikle minimum 12 aylık tedavi gerektirir ve hastalığın stabil dönemine en az 2 aylık tedavi ile ulaşılır (75).

Plato faz

Tümör progresyonunun olmadığı en az 4-6 ay kemoterapiden sonra hastalık stabilitesinin sağlandığı period olarak tanımlanır. Kemik iliğindeki myelom hücreleri sitokinetik olarak sessizdir.

Plato fazına girildikten sonra kemoterapiye devam edilip edilmeyeceği konusunda kanıt yoktur. Ancak řu an için tavsiye edilen plato fazına girildikten sonra kemoterapi progresyon saptanana kadar verilmemesidir.

İnterferon alfa

Myelom hücrelerinin büyüme faktörü olarak bilinen IL-6'nın reseptörlerini azaltarak myelom hücrelerinin artışıını engeller. Genellikle interferon alfa-2b kullanılır. Bu tedavinin cevap süresi ve surviye katkısı tam olarak bilinmemektedir.

Prednizon

Prednizonla sürdürme tedavisi değerlendirildiğinde; progresyonsuz yaşam süresi ve toplam yaşam süreleri gün aşırı 50 mg prednizon verilen grupta 10 mg prednizon verilen grupta karşılaştırıldığında belirgin olarak daha uzun bulunmuş (90).

Talidomid

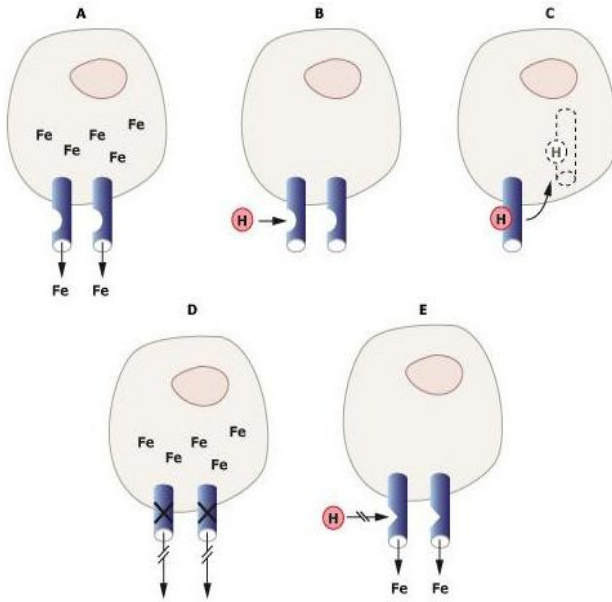
Yeterli data olmamasına rağmen başlangıç sonuçlar talidomidle sürdürme tedavisinde hastaliksız yaşam süresini uzattığı yönünde iken şu ana kadar toplam yaşam süresine yararlı etkisi görülmediği yönündedir (91).

2.2 HEPSİDİN

Hepsidin (liver-expressed antimikrobiyal peptid, LEAP-1) intrinsik antimikrobiyal aktiviteli karaciğerde üretilen akut faz reaktandır (92-95). İlk olarak 2001 yılında Park isimli araştırmacı tarafından insan idrarında katyonik antimikrobiyal peptid araştırma çalışmasında keşfedilmiş. Karaciğerde sentez edilmesi nedeniyle “hep” adını, in vitro antimikrobiyal özelliği nedeniyle de “cidin” tanımı yapılmıştır.

Majör hepsidin formu 4 disülfid bağlantısı ve 25 aminoasit kalıntısı ile katyonik bir peptiddir. Predominant kısmı 25 aminoasit içermesine rağmen 2 kısa formu 20 ve 22 aminoasitlik formu da bulunmuştur. Diğer antimikrobiyal peptidlere benzer olarak bakteri membranını parçalamaktadır (Şekil 9).

Hepsidin demir metabolizmasında santral rol oynar (92). Hepsidin ağırlıklı olarak demir durumundan bağımsız olarak demirin bağırsaklardan emiliminde, plasenta transportunda, makrofajlardan demir salınımında transmembran ferroportini (enterosit ve monosit/makrofajlardan sirkülasyona demir transferinden sorumlu) inhibe ederek negatif regülatör olarak görev alır (95).



A,B,C Ferroportinin (mavi) demir export fonksiyonu demir regülatör protein olan Hepsidin (kırmızı) ferroportine bağlanmasıyla engellenir.

D,E iki tip ferroportin mutasyonu bilinir. İlkinde; ferroportinin demir export fonksiyonu azalır ve makrofajlarda demir birikimine ve düşük transferin saturasyonuna neden olur. İkincisinde; hepsidin ferroportine bağlanması bozulur ve kontrol edilemeyen demir absorpsiyonuna yol açar.

Şekil 9. Ferroportin fonksiyonu

Human hepsidin direkt enjeksiyonu hızlı ve uzamış serum demirinde azalma, ferroportinden zengin dokularda (karaciğer, dalak, proksimal duodenum) hepsidin

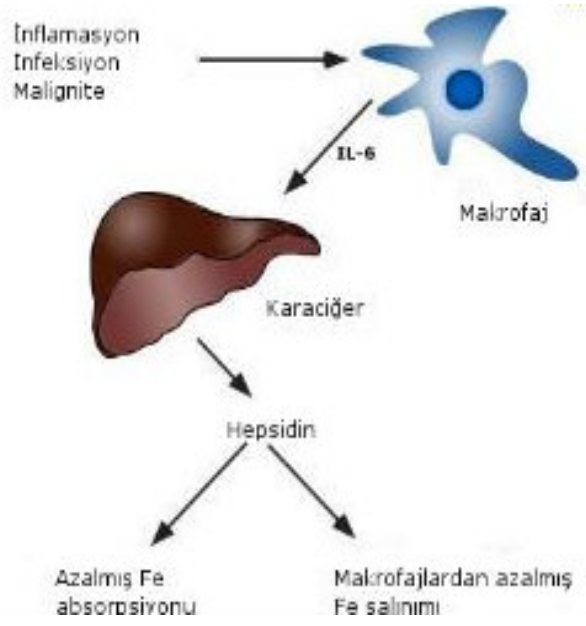
akümülayonu ve hipoferrinemiği indükler. Hepsidin aşırı üretimi şiddetli anemi, düşük serum demir seviyesi, ve artmış hepatik demirine sebep olurken (96), hepsidin yokluğu demir aşırı yüklenmesine sebep olacaktır (94,97,98). Hepsidin ekspresyonu serum ferritini ile koreledir. Demir yüklenmesi durumunda ve inflamasyonda artarlar. Hepsidin sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklenmesinde büyük oranda artar.

Akut inflamasyon hepsidin üretimini arttırırken demirden fakir diyet ve hipoksi azalmış hepsidin üretimi ile birlikte (99-100).

İnflamatuvar durumlarda, malignensilerde, ve enfeksiyonlarda artmış hepsidin üretimi (24), artmış üriner hepsidin ekskresyonu (92), artmış serum prohepsidin seviyesi (101) izlenmiştir. Burada interlökin (IL)-6'nın rolü büyüktür (101-104):

- Sağlıklı insanlara IL-6 infüzyonu sonrasında akut olarak hepsidin üriner ekskresyonunda artışla birlikte serum demirinde anlamlı bir düşüş izlenir.
- Gönüllü sağlıklı insanlara bakteriyel LPS (lipopolisakkarid) enjeksiyonu takiben 3 saat içinde dramatik olarak IL-6 seviyesinde artış, 6 saat içinde üriner hepsidin piki, ve takiben serum demirinde anlamlı bir düşüş izlenir.
- IL-6'nın indüklediği hepsidin ekspresyonunun mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. IL-6 hepatositlerde akut faz cevabının majör regülatörüdür. İnflamatuvar stimulus IL-6 salınımına neden olur ve IL-6 reseptör α ve gp130 kompleksine bağlanır. IL-6 ligand-reseptör etkileşimi STAT (signal transducers and aktivators of transcription) proteinini fosforilleyen Janus kinaz (JAKs) aktivasyonuna yol açar. JAKs dominant olarak STAT3 ün tirozin 705 rezidüsünü fosforiller. Fosforile olan STAT3 nukleustaki hepsidin promoter'ına bağlanarak hepsidin ekspresyonunu regüle eder. Sonuç olarak IL-6 hepsidin ekspresyonunu STAT3 ün hepsidin promoter'ına direk bağlanması yoluyla regüle eder. STAT3, hepsidin promoter'ının IL-6 ya cevabı için gerekli ve yeterlidir. Hepsidin üretimi inflamasyonla indüklenebileceği gibi inflamatuvar stimulus yokluğunda alternatif mekanizma STAT3 aktivasyonudur (104).

İnflamasyon sırasında IL-6'nin hepsidin indüksiyonu ve hipoferrinemide rolü olduğu sonucu çıkarılabilir.

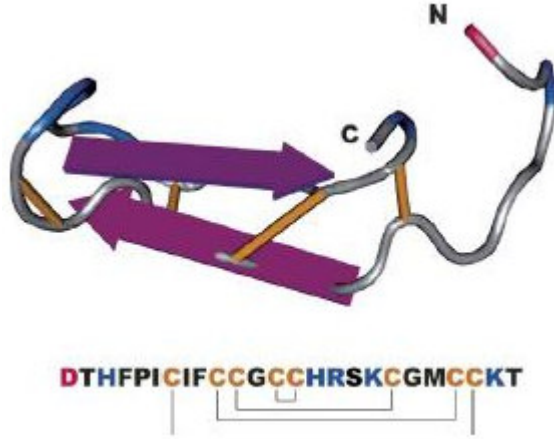


Şekil 10. Kronik hastalık anemi mekanizmasında hepsidin rolü

Kronik hastalık anemisi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda görülür. Eritropoezisin çeşitli basamaklarındaki yetersizlikler patogeneizde rol oynar. Eritropoetine azalmış cevap, eritrosit yaşam süresinin kısalması, ve demir kullanırlılığının azalması kronik hastalık anemisine sebep olur. Düşük serum demiri ve bu hastaların RES (retiküloendotelyal sistem) hücrelerinde demir birikimi azalmış intestinal demir absorpsiyonu ve retiküloendotelyal makroajlarda demir retansiyonu sonucu olduğu düşünülür. Aslında enterosit ve makrofaqlardan demir salınım bozukluğu infeksiyon ve kanserli hastalarda defans mekanizmasının bir parçasıdır. Ancak bu eritropoez için gerekli demirin kullanırlılığını azaltır. Kronik hastalık anemisinin moleküler temeli tam olarak açıklanmasada IL-1, IL-6, TNF- α ve interferonların eritrosit üretimi ve stabilitesini etkiledikleri varsayılır. Birçok çalışmada inflamasyon, artmış sitokin seviyesi ile anemi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Fakat bu inflamatuvar sitokinler tek başınanı yoksa başka patolojik yolları kullanarak anemi yaptıkları açık değildir. Hepsidin kronik hastalık anemisi (92,99,100,105,106) ve herediter hemakromatozis (105,107-110) patogenezinde önemli bir mediyatör olarak rol oynadığına inanılır (Şekil 10,11). Jüvenil hemakromatozisli en az 3 ailede hepsidin mutasyonu bulunması bunu destekler niteliktedir. Hepsidinın kompensatuvar cevabın bir parçası olarak demir eksikliğinde ekspresyonun azaldığı, demir yükünün arttığı durumlarda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca intestinal demir absorpsiyonu ve makrofaqlardan demir salınımı

üzerinde negatif regülatör etkisiyle kronik hastalık anemisi patogenezinde direk etkili mediyatördür.

Hepsidin ayrıca intrinsik antimikrobal aktivitelidir ve inflamasyon hepsidin ekspresyonunu stimüle eder.



Şekil 11. Human hepsidin yapısı. Disülfid bağı (sarı), temel aminoasitler (mavi), asid (kırmızı).

TNF-alfa

Tümör nekroz faktör alfa (kaşektin olarakta bilinir) başlıca aktive makrofajlardan üretilen 157 AA nonglikoze polipeptit sitokindir. Lipopolisakkarid (LPS) makrofajlarda TNF alfa üretimi için potent stimülandır. TNF alfa LPS in tümör hemorajik nekroz, ateş, şok, nötrofil aktivasyonu etkileri için önemli mediyatördür.

Çeşitli biyolojik aktiviteleri vardır:

- Antitümör ve büyüme regülatör aktivite: TNF alfa tümör ve virüsle enfekte hücrelere selektif toksik etkilidir.
- İmmünmodülatör ve proinflamatuvar aktivite: B hücrelerden antikor üretimi ve sitotoksik T hücre aktivasyonunu aktive eder.
- Metabolik aktivite: TNF alfa güçlü şekilde lipoprotein lipaz ve adipozid gen ekspresyonunu inhibe eder.

TNF alfa kronik enfeksiyon veya malign hastalıklar, septik şok, graft versus host hastalığı, greft rejeksiyonu, parazitik enfeksiyonlarla birlikte olan kaşekside majör patojenik role sahiptir. Diğer sitokinlerle birlikte bazı otoimmün hastalık ve aterosklerozisin patogenezinde rol oynar.

TNF alfanın ayrıca eritropoezis üzerinde süpressör etkisi olduğu bilinir. Bu etkinin moleküler mekanizması henüz tam olarak açık değildir. Bunu eritroid progenitör hücreler üzerindeki eritropoetinin anti-apoptotik etkisini antogonize ederek yaptığı varsayılmaktadır (111).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, etik kurul Karar no: olup, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

A. Çalışma grupları

Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi hematoloji kliniğine başvuran ve ilk defa Multipl myelom tanısı alan 29 hasta çalışmaya alındı. Tanı; anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon hızı, periferik yayma, protein elektroforezi, ve kemik iliği aspirasyonu ile konuldu. Tetkikler sonucu tanısı kesinleşen 44-78 yaş arası 29 erkek ve kadın çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı (daha önce herhangi bir hastalık tanısı almamış) gönüllüler seçildi. Tüm hastalara hastalıkları ve yapılacak olan çalışma, olası sonuçlar hakkında bilgi verildi. Yapılacak olan çalışma Helsinki bildirgesi, yeni TCK kanunları ve Gaziantep Üniversitesi etik kurulu önerilerine uygun planlandı ve devamında da buna dikkatle uyuldu.

Yeni MM tanısı alan 29 hastanın tedavi öncesi serum hepsidin, TNF-alfa, IL-6 düzeyleri ve diğer prognostik değerleri olan parametreler (CRP, β -2 mikroglobulin, LDH, sedim) ve hastaların evreleri tespit edildi. Hastalara tanı sonrası kemoterapi başlandı. Hastalara 3 veya 4 kür tedavi (25 hasta VAD, 3 hasta MP, ve 1 hasta Bortezomib) verildikten sonra kontrol kanları serum hepsidin, TNF alfa, IL-6 düzeyleri ve diğer prognostik değerleri olan parametreler yeniden çalışıldı. Tedavi esnasında 6 hasta çeşitli nedenler (enfeksiyon, kalp yetmezliği, kanama, ve tromboz) ile hayatını kaybettiğinden dolayı çalışmayı 23 hasta tamamlayabildi.

B. Serum örneğinin toplanması

7 cc kan örneği üst ekstremitte periferik venden steril stainless steel iğne uçlu plastik enjektörlerle alınarak BD vakutainer kuru (eser elementlerden arındırılmış) kırmızı ve mor kapaklı tüplere bırakıldı. Her kan örneği alındıktan sonra en geç 40 dakika içinde 5000 devir/dakika 5 dakika boyunca santrifüj edilerek serumu ayrıldı,

yeni bir BD vacutainer kuru (eser elementlerden arındırılmış) kırmızı kapaklı tüplere bırakıldı. Toplanan serumlar çalışma için -20 santigrad derecede dolapta saklandı.

C. Analitik metod

Pro-hepsidin normal serum seviyesi 51-153 ng/ml, TNF alfa normal serum seviyesi <7.8 ng/ml, ve IL-6 normal serum seviyesi <7.8 ng/ml olarak kabul edildi. Kan serum Pro-hepsidin, TNF alfa, ve IL-6 seviyeleri tespiti için EL Reader LX800 ve EL Washer LX50 cihazları (Bio-Tek Instruments inc USA) ve firmanın onayladığı orijinal ELİSA kitleri (Pro-hepsidin: EIA-4644 DRG Diagnostics DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany; Human TNF alfa Elisa Version 4: BMS223/4 Bender Medsystems Vienna/Austria; Human IL-6: Katalog KHC0061 Biosource International, Inc. USA) kullanıldı. CRP seviyesi tespiti için DADE Behring cihazı ve orijinal kitleri, β 2 mikroglobulin seviyesi tespiti için BN 100 Behring cihazı ve orijinal kitleri kullanıldı. Kitlerin kullanılımından önce cihazlarda kontrol ayarları yapıldı.

D. İstatistiksel metodlar

Sonuçlar SPSS 15.0 programı kullanılarak ve ortanca \pm standart sapma olarak değerlendirilmiştir. MM tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmak için non-parametrik Wilcoxon metodu kullanılmıştır. Sağlıklı gönüllüler ve MM hastaları arasındaki serum hepsidin, TNF-alfa, IL-6 düzeyleri student t-testi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Tedavi öncesi serum hepsidin, TNF-alfa, IL-6 düzeyleri diğer prognostik değeri olan parametreler arasındaki ilişkiler pearson korelasyon metodu kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

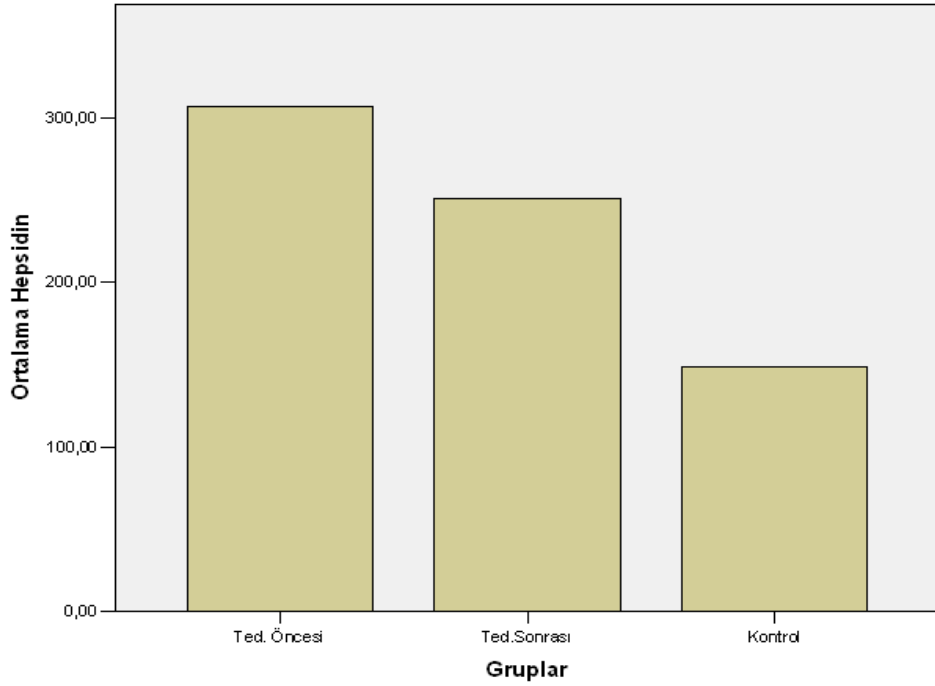
Çalışmaya alınan 29 hastanın 15'i erkek ve 14'ü kadından oluşuyordu. 25 kişilik sağlıklı gönüllü kontrol grubu seçildi. Durie-Salmon sınıflamasına göre hastaların 1 tanesi evre 1A (%3), 1 tanesi evre 2A (%3), 1 tanesi evre 2B (%3), 14 tanesi evre 3A (%49), ve 12 tanesi de evre 3B (%42) idi. Yaş ortalaması 61 (44-77) olan hastaların 9'unda (%31) litik lezyon mevcut değildi, kalan 20 hastanın 5'inde (%17) 3'den az litik lezyon, 15'inde (%52) 3'den fazla litik lezyon mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta-Kontrol grubu tablosu

	Yaş Ort.	Cins(E/K)	Litik lezyon >3	Litik lezyon <3	Evre 1A	Evre 2A	Evre 2B	Evre 3A	Evre 3B
Hasta grubu	61	15/14	15	5	1	1	1	14	12
Kontrol grubu	52	12/13							

Tanısı konan ve tedavisi başlanan 29 hastanın özgeçmiş sorgulamalarında eşlik eden başka bir kanseri olmadığı teyid edildi. Multipl myelom tanısı alan 29 hastanın takipleri sırasında 6 hasta kalp yetmezliği, tromboz, kanama, ve enfeksiyon (sepsis) sebebiyle kaybedildi. Kaybedilen hastalardan 1'i evre 3A iken diğerleri evre 3B idi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan ve prognostik değeri olduğu kabul edilen serum CRP ve β 2 mikroglobulin değerleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($p=0.014$). MM evresi (Durie-Salmon evrelemesi) ve β 2 mikroglobulin değerleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($p=0.005$). Tedavi öncesi ve sonrası serum hepsidin (Şekil 12), ve IL-6 değerlerinin sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0.001$) görüldü (Tablo 9,10).



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının hepsidin düzeyleri

TNF alfa değerleri için tedavi öncesi ve sonrası değerleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak farklı değildi (Tablo 9,10).

Tablo 9. Sağlıklı kontrol grubunun serum hepsidin, TNF- α , ve IL-6 düzeyleri ortalaması

Değişken	N	Ortalama	SD	Min	Max
Hepsidin	25	159.02	46.64	98	248.88
TNF- α	25	8.26	1.99	4.8	14.09
IL-6	25	7.8	0	0	7.8

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa, IL-6: İnterlökin-altı

Tablo 10. Multipl myelom ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalı Hepsidin, TNF- α , IL-6 düzeyleri

	SAĞLIKLI GRUP		HASTA GRUBU		Student's t testi	Mann-Whitney U
	n = 25		n = 29			
	Ort.	SD	Ort.	SD	P	P
Hepsidin	159.02	46.64	309.62	100.8	0	0.0001
TNF- α	8.26	1.99	34.25	96.07	0.17	0.15
IL-6	7.8	0	37.75	89.91	0.09	0.0001

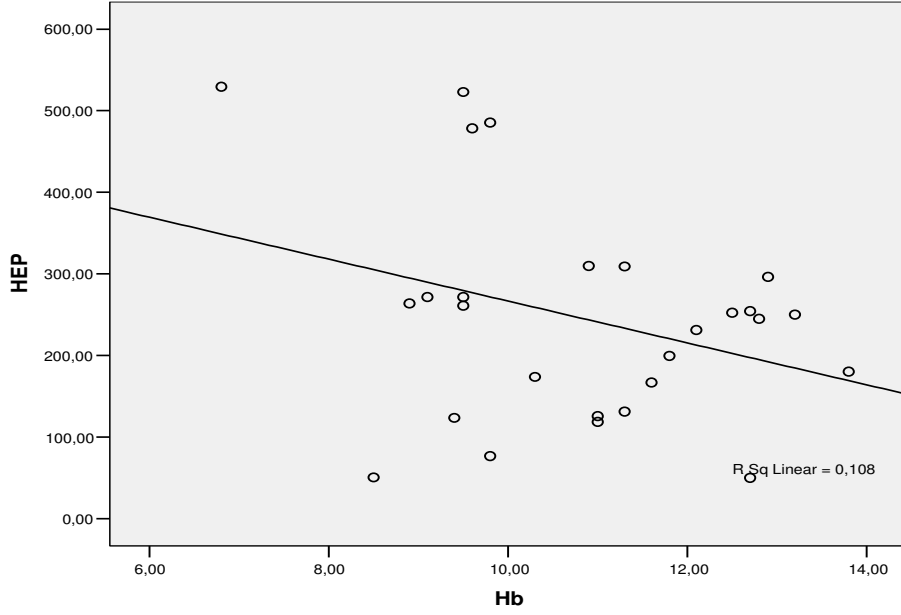
Serum hepsidin prognostik değeri olan parametrelerle karşılaştırıldığında; hepsidin- β 2 mikroglobulin değerleri arasında ($p=0.394$), hepsidin-LDH değerleri arasında ($p=0.121$), hepsidin-ESH değerleri arasında ($p=0.838$), hepsidin-CRP değerleri arasında ($p=0.734$) anlamlı ilişki tespit edilmedi. Tedavi öncesi ve sonrası serum hepsidin, TNF alfa, IL-6 değerleri karşılaştırıldığında değerlerde düşüş tespit edildi. Tedavi öncesi serum hepsidin düzeyi ortalama değeri 309.62 iken tedavi sonrasında ortalama 244.96'ya ($p=0.008$) ve IL-6 ortalama değeri 37.75 iken tedavi sonrasında ortalama 15.44'e düştü ($p=0.021$), bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı iken; TNF alfa ortalama değeri 34.25'den tedavi sonrası 10.66'a ($p=0.162$) geriledi ancak verilere ait serpilme diyagramlarında bazı ayırık veriler (outliers) yüzünden TNF- α 'daki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) hematoloji parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	N	Ortalama	SD	P
Hepsidin A	29	309.62	101.73	0.008
Hepsidin B	29	244.96	131.02	
TNF- α A	29	34.25	97.74	0.162
TNF- α B	29	10.66	8.27	
IL-6 A	29	37.75	91.48	0.021
IL-6 B	29	15.44	12.55	
β 2m A	29	7.48	5.44	0.113
β 2m B	29	7.04	6.99	
CRP A	29	15.93	19.02	0.551
CRP B	29	19.88	31.76	
LDH A	29	430.56	267.71	0.904
LDH B	29	404.56	136.16	
ESH A	29	84.25	34.69	0.002
ESH B	29	53.29	28.48	
Hb A	29	10.01	1.76	0.043
Hb B	29	10.83	1.71	
Ferritin A	29	469.36	514.85	0.133
Ferritin B	29	624.72	602.15	
Fe A	29	85.04	51.08	0.666
Fe B	29	82.69	45.53	

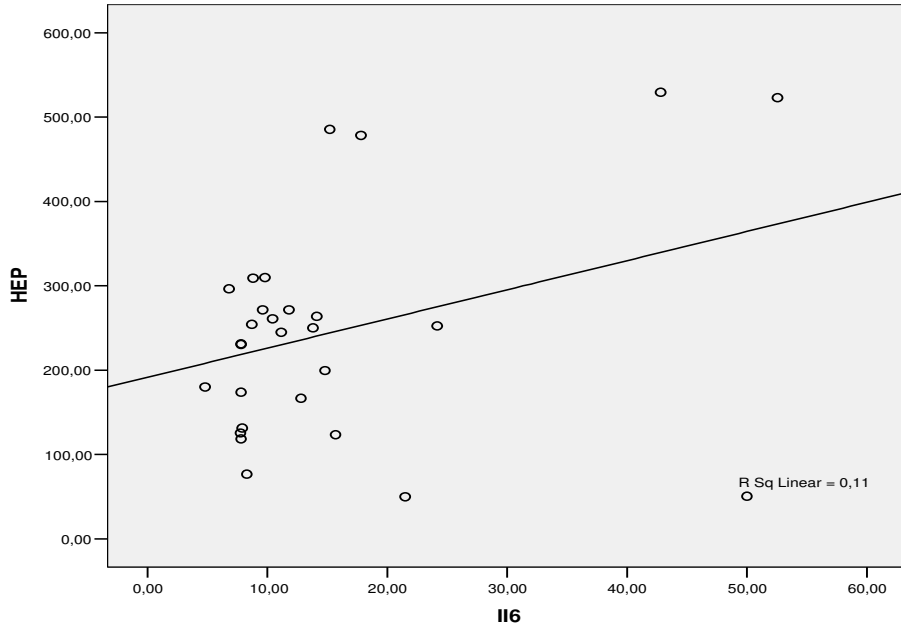
Beta2 mikroglobulin(β 2m), C-reaktif protein (CRP), Laktat dehidrogenaz (LDH), Sedimentasyon (ESH), Hemoglobulin (Hb), Demir (Fe)

Tedavi öncesinde hepsidin ile Hb düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken tedavi sonrası anlamlı korelasyon saptanmadı (Şekil 13).



Şekil 13. Hepsidin ile Hb (anemi) arasındaki korelasyon grafiği

Hepsidin ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilirken ($p < 0.001$) (Şekil 14); Hepsidin ve ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 14. Hepsidin ile IL-6 arasındaki korelasyon grafiği

MM alt tiplerindeki hepsidin düzeyleri ve bu alt tiplerin kemik iliği plazma hücre oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastaların tanıda bakılan hematolojik parametrelerinde tedavi sonrası bir miktar düzelme olduğu tespit edildi; serum LDH düzeyi (ortalama 431, ortalama 405 sırasıyla), sedimentasyon hızı (ortalama 84, ortalama 53 sırasıyla), serum β 2 mikroglobulin düzeyi (ortalama 7.5, ortalama 7 sırasıyla) (tablo 11).

Tablo 12. Hastaların tanı sırasında KİPHO ve immunglobulin değerleri

Ig değerleri	N	Ortalama	Std.Sapma	Min	Max
IgG	29	2616.13	2593.7	34.9	7560
IgA	29	905.285	1712.87	3.26	5760
IgM	29	29.2273	29.5553	3	120
Lambda	29	420.227	608.601	7	2310
Kappa	29	730.409	713.925	27	2210
KİPHO	29	36.1786	28.0938	1	80

KİPHO: Kemik iliği plazma hücre oranı

TARTIŞMA

Kronik hastalık anemisi genellikle hastalığın kendisinden çok hastalık aktivite derecesiyle ilişkilidir. Bu nedenle bağımsız bir mortalite ve morbidite prediktörü olarak düşünülmesi sürpriz değildir (112). Kronik hastalık anemisi sebebi açık olmayan ancak inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik hastalıklarla birlikte altta yatan hastalık düzeltildiğinde düzelen hipoproliferatif anemi olarak tanımlanır. Demir metabolizması ile ilgili bozukluklar sendroma katkıda bulunan majör faktör olarak düşünülüp bunlar; düşük serum demiri, azalmış serum transferin düzeyi, azalmış transferin saturasyonu, artmış retiküloendotelyal depo demiri ve serum ferritini, artmış makrofaj demir deposu, artmış eritrosit serbest protoporfirin düzeyi, azalmış demir absorpsiyonu olup kronik hastalık anemisinin karakteristik özellikleridir (113). Demir eksikliği anemisinden farklı olarak kronik hastalık anemisinde normositik anemi görülür, demir bağlama kapasitesi ve/veya transferin saturasyonu düşüktür. Serum ferritin konsantrasyonu retiküloendotelyal demir durumunu gösteren en iyi biyokimyasal parametredir ve kronik hastalık anemisinde, demir eksikliği anemisinin aksine ferritin düzeyi normal veya sıklıkla daha yüksek olarak saptanır (114).

Anemi; MM tanılı yaklaşık %80 hastanın tek klinik bulgusu olabilir. MM'da anemi orjini hala açık olmamakla beraber; eritropoetin üretiminde azalma (özellikle renal yetmezlikte), kan kaybı, hemoliz, plazma hücrelerinin eritroid progenitörleri üzerine proapoptotik etkileri (bu etki plazma hücre klonu oluşmasına katkısı olur) anemiye katkıda bulunurken; yinede inflamatuvar sitokin dengesizliği kronik hastalık anemisi oluşmasında başlıca suçlu olarak ortaya çıkar (115-117).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde normokrom-normositer anemi saptanmış olup, serum demir seviyesi hastaların çoğunda düşükken, serum ferritin seviyeleri yüksekti. Hastaların tedavi sonrası inflamasyonun ve sitokinlerin azalmasıyla birlikte Hb değerlerinde artış görüldü.

IL-1, IL-6 ve TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin etkilerine bağlı olarak bozulmuş eritropoetin üretimi, eritroid progenitör hücrelerin bu hormona bozulmuş cevabı kronik hastalık anemisine katkıda bulunur (118,119). Kronik hastalık anemisinde bu sitokinlerin arttığı ve patogenetik süreçte önemli rol oynadığı rapor edilmiştir (120-122). MM patogenezinde görev alan sitokinlerden biri olan interlökin-6 (IL-6) myelom

hücrelerinin temel survival faktörü olarak bilinir ve myelom hücrelerini apoptozisten korur. IL-6 otokrin mekanizmayla plazma hücreleri tarafından üretilebilirken kemik iliğindeki stromal hücrelerin kendi reseptörleri ve myeloma plazma hücrelerinde mevcut adezyon molekülleri arasında etkileşim yoluyla kemik iliği stromal hücreleri tarafından parakrin mekanizmayla da IL-6 üretilebilir (123,124). Özellikle IL-6 olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin etkisi altında karaciğerde üretilen peptid hormon olan hepsidin kronik hastalık anemisinin oluşmasında majör rol oynadığı çoğu çalışmalarda gösterilmiştir (125). Kendi çalışmamızdaki hasta grubunun kontrol grubuna göre hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası IL-6 ve hepsidin düzeylerinin yüksek saptanması ve IL-6 ve hepsidin düzeylerindeki bu artışla beraber hastaların Hb değerleriyle negatif korelasyon göstermeleri bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Hepsidin demir exporter'ı olan ferroportin'e bağlanıp degradasyonunu indükleyerek enterositlerden, hepatosit ve makrofajlardan salınımını engeller (126). Bir çok hayvan deneyinde de gösterildiği gibi hepsidin seviyesi çok düşük olan farelerde aşırı demir yüklenmesi görülür. Hepsidin overexpression oluşturulan farelerde demir birikimini engellendiği ve şiddetli demir eksikliği anemisinin geliştiği görülmüştür (127).

Demir depo ve metabolizma anormalliği olan hastalarda hepsidin üretim ve regülasyon anormallikleri rapor edilmiştir. Şiddetli hemakromatozlu iki ailede hepsidin gen mutasyonuna rastlanmıştır (128). Kompanse hemakromatozlu hastalarda üriner hepsidin ekskresyonları normal seviyelerde bulunurken demir yüklü hastalarda üriner hepsidin ekskresyonu yüksek olarak bulunmuştur (129).

Tüm bu bulgular hepsidinin, demir metabolizmasındaki rolü ve anemiye katkısına ışık tutmaktadır. Kendi çalışmamızda hastalarımızda serum demiri çoğu hastada düşükken serum hepsidin düzeyi yüksek olarak saptanmış olup bu yönüyle literatür ile benzerlik göstermektedir.

İnfeksiyon, demir yükü, ve inflamasyon hepatositlerde hepsidin üretimi artırır. Nicolas ve ark.'larının yaptığı bir hayvan deneyinde normal farelere tek doz turpentin verilerek inflamasyon durumu indüklenmiş. Tek doz turpentinin enjeksiyonundan sonra hepsidin düzeyinde 6 kat artış görülürken serum demir konsantrasyonunda belirgin azalma saptanmış. Hepsidinden yoksun farelere turpentin enjekte edildiğinde beklenen serum demir seviyesindeki düşme gözlenmemiş (130). Nemeth ve ark.'larının

akut epididimitli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada enfeksiyonun erken dönemlerinde üriner hepsidin ekskresyonunun belirgin olarak yüksek olduğu (muhtemel inflamasyon ve sitokin aktivasyonun en yoğun dönem) hastaların kliniği düzeldiğinde üriner hepsidin ekskresyonunda regresyon olduğu saptanmış (129).

Sitokinler birçok hematolojik malign hastalıkta arttığı gibi MM'da da yükselmektedir. Bunlardan IL-6 kemik iliğinde plazmablast proliferasyonunda ve bunların matür plazma hücrelerine farklılaşmasında ve normal plazma hücrelerinin gelişiminde etkilidir. Ayrıca myelom hücrelerinin büyümesini güçlü bir şekilde stimüle eder. Plazma hücreleri tarafından otokrin ve parakrin mekanizmalarla üretilen IL-6 serum seviyesi MM hastalarında artmıştır (120-122) ve hastalık aktivitesini yansıtır. MM'da serum seviyesi artan IL-6 ve inflamasyon etkisiyle üretiminin indüklendiği Hepsidin intestinal demir absorpsiyonu ve makrofaklardan demir salınımı üzerinde negatif regülatör etkisiyle MM'da görülen aneminin patogenezinde direk etkili bir mediyatördür. Kronik hastalık anemisinde artan IL-6'nın MM'dakine benzer bir mekanizma ile hepsidin üzerinden anemi yaptığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hepsidin ile IL-6 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu ilişki bizim hastalarımızda aneminin nedeni olabilir.

Serum albümin ve serum kolinesteraz gibi hepatik sentez markerlarıyla hepsidinin karşılaştırmalı ölçümleri ilginç olabilir çünkü biliniyor ki inflamatuvar sitokinler hepatik protein sentezini strüktürel proteinden çok akut faz proteinleri yapımı yönünde değiştirirler (131).

Hepatositlerde 2 majör akut faz cevap paterni vardır; Tip I cevap IL-1 benzeri sitokinler (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , ve TNF β) tarafından indüklenir ve serum amiloid A, CRP, ve kompleman C3 üretimi artarken; Tip 2 cevap IL-6 benzeri sitokinler tarafından indüklenir ve fibrinojen, haptoglobulin, α 1-antitripsin, ve hepsidin gibi tip 2 akut faz reaktaların üretimi artar. Nemeth ve ark.'larının bu yönde yaptığı klinik bir çalışmada IL-6'la 8 saat içinde hepsidinin 25 kat artırdığı görülürken diğer sitokinler olan IL-1 ve TNF-alfanın hepsidini artırmadığı bulunmuştur. Bu bulgular hepsidinin tip II akut faz reaktanı olduğunu destekler niteliktedir (129). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hepsidin ile IL-6 arasında hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrası bakılan değerler arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmemiz ve MM hastalarında kontrol

grubuna göre IL-6 ve hepsidin düzeylerini daha yüksek saptamamız hepsidinin akut faz reaktanı olarak kullanılabilceği yönünde fikir vermektedir.

Nemeth ve ark'larının yaptığı bir çalışmada ferritinin hepatositlerde IL-1 ve TNF- α tarafından yapımı indüklenen zayıf tip I patern akut faz reaktanı olduğu gösterilmiş (bu artış IL-6 ile görülememiş). Farklı demir metabolizma hastalığı olan hastalarda idrar hepsidin ekskresyonu ile ferritin arasında korelasyon saptanmış. Her ikisinde farklı yollarla (demir ve inflamasyonla) regüle edilerek eksprese edildiği gösterilmiş (130,132,133). Literatürlerde hepsidin ile ferritin arasında güçlü ilişkiden (129,134) bahsedilse de bizim çalışmamızda serum hepsidin ile serum ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Kronik inflamatuvar durumlarda monosit ve T hücreler tarafından salınan TNF-alfa'nın eritropoezis üzerinde belirgin süpressör etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkinin moleküler mekanizması henüz tam olarak açık değildir. Bunu eritroid progenitör hücreler üzerindeki eritropoetinin anti-apoptotik etkisini antogonize ederek yaptığı varsayılmaktadır. AH Laftah ve ark.'larının yaptığı hayvan deneyinde intraperitoneal TNF- α verilmesini takiben dalak ve karaciğerde hepsidin ekspresyonu ve serum ve duodenum demir yükü değerlendirilmiş olup, TNF- α verilmesini takiben 3. saatte serum demirindeki düşüş izlenirken aynı zamanda dalakta demir depolandığı saptanmıştır. Yirmidört saat sonra ise duodenal demir transferinde belirgin azalma izlenirken artmış enterosit ferritin ekspresyonu gözlenmiş. Hepatik hepsidin seviyesinde değişiklik olmazken dalak hepsidin ekspresyonunda azalma gözlenmiş. Sonuçta TNF- α dalakta demir sekestrasyonu ve duodenumdan demir transportuna azaltarak kronik hastalık anemisine katkıda bulunduğu ifade edilmiştir (135). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ne Hepsidin-TNF alfa ne de TNF-alfa-serum demiri arasında ilişki bulamadık.

MM'lı hastalarda gelişen ve genellikle ilk bulgu olarak karşımıza çıkan aneminin tedavisi oldukça pahalıdır. Anemi gelişiminde multifaktöriyel nedenler olsa da hepsidinin ana rollerden birini oynadığı artık ciddi iddialar arasındadır. O halde hepsidini hedef alan anemi tedavi politikaları yeni tedavi yaklaşımları açısından ilginç ve heyecan verici olabilir. Bu yönde yapılmış antihepsidin ilaçları yoktur. Ancak

hepsidin üretimini inhibe eden anti IL-6 monoklonal antikor veya histamin (H1) reseptör antikorları gibi IL-6 hedefli ajanlar kullanılması seçenek olabilir (136).

MM hastalarında Hb 8.5 g/dl altına düştüğünde prognozu doğrudan doğru olumsuz etkileyip Durie-Salmon klasifikasyonuna göre evre 3 sınıfa sokmaktadır. Ayrıca ESR'da prognozunun kötüye gideceğini gösteren önemli laboratuvar değerlerindedir. Bu bulgulara dayanarak hepsidinin bu değerlerle ilişkisi düşünüldüğünde MM prognozunu kötüleştirebileceği söylenebilir. Bu yönüyle hepsidin tek başına kötü prognoz göstergesidir denebilir. Bu yönde yapılmış bir çalışmada A. Cucuianu ve ark.'larının (137) hepsidinin kötü prognostik gösterge olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda da hepsidinin Hb, ESR ile olan ilişkisi açıkça bu parametrenin MM seyrinde olumsuz bir prognostik gösterge olabileceğini çağrıştırmaktadır. Ancak bu yönde yapılmış olan çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan bu hipotezi destekleyici başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Hepsidin MM hastalarında bir akut faz reaktanı olarak kullanılabilir yeni bir parametre olup aynı zamanda hastalığın seyrinde olumsuz bir gösterge olarak ele alınabilir. Bu savın kuvvetlenmesi için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gerek vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- MM hastalarında tedavi öncesi ve sonrası serum Hepsidin, IL-6 düzeyleri sağlıklı kontrol grubun düzeyinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. TNF-alfa düzeyleri sağlıklı kontrol grubu düzeylerinden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 2- Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında serum Hepsidin, IL-6 ve sedimentasyon düzeylerinde düşme ve Hb değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı görülürken (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.021$, $p=0.002$, $p=0.043$), TNF-alfa düzeyindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.162$).
- 3- Hepsidin-IL-6 arasında ve Hepsidin-anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.05$).
- 4- Hepsidin ile ferritin ve demir arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).
- 5- Hepsidin ile MM alt tipleri, kemik iliği plazma hücre oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- 6- Hepsidin akut faz reaktanıdır.
- 7- Hepsidin ile MM'da prognostik kriter olarak kullanılan parametreler (LDH, $\beta 2$ mikroglobulin, ve CRP) arasında korelasyon tespit edilmemesine ($p>0.05$) rağmen prognostik önemi olan IL-6 ve anemi ile arasında ilişki olması yine de Hepsidin'in kötü prognoz göstergesi olabileceği speküle edilebilir ancak Hepsidin'in prediktif değerinin sorgulanması araştırılmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. Ishida T, Dorfman HD. Plasma cell myeloma in unusually in young patients: a report two cases and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1995;24:47-51.
2. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res.* 1990;121(2):120-41.
3. Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Graunon DJ et al. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br J Ind Med.* 1991;48(8):515-30.
4. Olsen JH, Dragsted L, Autrup H. Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer.* 1998;58(3):392-6.
5. Flodin U, Fredriksson M, Persson B. Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood, and creosote: A case-referent study. *Am J Ind Med.* 1987;12(5):519-29.
6. Morris PD, Koepsell TD, Daling JR, Taylor JW, Lyon JL, Swanson GM et al. Toxic substance exposure and multiple myeloma: A case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76(6):987-94.
7. McLaughlin JK, Malker HS, Linet MS, Ericsson J, Stone BJ, Weiner J et al. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health* 43:7,1988.
8. Siemiatycki J. *Risk Factors for Cancer in the Workplace.* Boca Raton, Florida. CRC Press, 1991.
9. Goldstein BD. Is exposure to benzene a cause of human multiple myeloma? *Ann N Y Acad Sci.* 1990;609:225-30.

10. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon TG, Young RJ, Okun AH et al. Benzene and leukemia: An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med.* 1987;316:1044-50.
11. Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol.* 1986;15:424-6.
12. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case-control study of multiple myeloma in whites: Chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. *Cancer Res.* 1987;47:2978-81.
13. Konrad RJ, Kricka LJ, Goodman DB, Goldman J, Siberstein LE. Brief report: Myeloma associated paraprotein directed against the 1-IV-1p24 antigen in an HIV seropositive patient. *N Engl J Med.* 1993;328:1817-9.
14. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and multiple myeloma in patient with rheumatoid arthritis. *J Chron Dis.* 1978;31:691-696.
15. Grosbois B, Jegou P, Attal M, Payen C, Rapp MJ, Fuzibet JG et al. Familial multiple myeloma: Report of fifteen families. *Br J Haematol.* 1999;105:768-70.
16. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: A family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1479-83.
17. Tricot G. New insights into role of microenvironment in the multiple myeloma. *Lancet.* 2000;355:248-50.
18. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood.* 1995;85:863-872.

19. Uchiyama H, Barut BA, Mohrbacher AF, Chauhan D, Anderson KG. Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion. *Blood*. 1993;82:3712-3720.
20. Caligaris-Cappio F, Bergui L, Gregoret MG, Gaidano G, Gaboli M, Schena M et al. Role of bone marrow stromal cells in the growth of human multiple myeloma. *Blood*. 1991;77:2688-2693.
21. Westendorf JJ, Ahmann GJ, Armitage RJ, Spriggs MK, Lust JA, Greipp PR et al. CD 40 expression in malignant plasma cells. Role of stimulation of autocrine IL-6 secretion by a human myeloma cell line. *J Immunol*. 1994;152:117-128.
22. Lokhorst HM, Lamme T, de Smet M, Klein S, de Weger RA, Van Oers R et al. Primary tumor cells of myeloma patients induce IL-6 secretion in long term bone marrow cultures. *Blood*. 1994;84:2269-2277.
23. Solary E, Guiguet M, Zeller V, Casasnovas RO, Caillot D, Chavanet P et al. Radioimmunoassay for the measurement of serum IL-6 and its correlation with tumor cell mass parameters in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1992;36:163-171.
24. Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GJ. IL-6 stimulates osteoclast like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol*. 1990;144:4226-4230.
25. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y et al. IL-6 produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145:3297-3303.
26. Zhang XG, Bataille R, Jourdan M, Saeland S, Banchereau J, Mannoni P et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor synergizes with IL-6 IN

supporting the proliferation of human myelom cells. *Blood*. 1990;76:2599-2605.

27. Cozzolino F, Torcia M, Aldinucci D, Rubartelli B, Miliani B, Shaw AR et al. Production of IL-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood*. 1989;74:380-387.
28. King MA, Nelson DS. Tumor cell heterogeneity in multipl myeloma: antigenic, morphologic and functional studies of cells from blood and bone marrow. *Blood*. 1989;73:1925-1935.
29. Dune BG, Grogan TM. CALLA-pozitive myeloma: an aggressive subtype with poor survival. *Blood*. 1985;66:226-232.
30. Takishita M, Kosaka M, Goto T, Saito S. Cellular origin and extend of clonal involvement in multipl myeloma. Genetic and phenotypic studies. *Br J Haematol*. 1994;87:735-742.
31. Terstappen LW, Jhonsen S, Segers-Nolten IM, Loken MR. Identification and characterization of plasma cell in normal human bone marrow by high resolution flow cytometry. *Blood*. 1990;76:1739-1747.
32. Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwata K, Tanabe O et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood*. 1993;81:2658-2663.
33. Uchiyama H, Barut BA, Chauhan D, Cannistra SA, Anderson KC. Charecterization of adhesion molecules on human myelom cell lines. *Blood*. 1992;80:2306-2314.
34. Kawano MM, Huang N, Harada H, Harada Y, Sakai B, Tanaka H et al. Identification of immature and mature myeloma cells in the bone marrow of human myelomas. *Blood*. 1993;82:564-670.

35. Ryan DH, Nucei BL, Abboud CN, Winslow JM. Vascular cell adhesion molecule-1 and the integrin VLA-4 mediate adhesion of human B cell precursors to cultured bone marrow adherent cells. *J Clin Invest.* 1991;88:995-1004.
36. Roldhan E, Garcia Pardo A, Brieva JA. VLA-4 fibronectin interaction is required for the terminal differentiation of human bone marrow cells capable of spontaneous and high rate immunoglobulin secretion. *J Exp Med.* 1992;75:1739-1747.
37. Sugahara H, Kanakura Y, Furitsu T, Ishihara K, Oritani K, Ikeda H et al. Induction of programmed cell death in human hematopoietic cell lines by fibronectin via its interaction with very late antigen 5. *J Exp Med.* 1994;179:1757-1766.
38. Shibayama H, Tagawa S, Hattori H, Inoue R, Katagiri S, Kitani T. Laminin and fibronectin promote the chemotaxis of human malignant plasma cell lines. *Blood.* 1995;86:719-725.
39. Kyle RA. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. *Oncologist.* 1996;1:315-323.
40. Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition: Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6:323-46.
41. Fattori E, Della Rocca C, Costa P, Giorgio M, Dente B, Pozzi L et al: Development of progressive kidney damage and myeloma kidney in interleukin-6 transgenic mice. *Blood.* 1994;83:2570-9.
42. Niesvizky R, Warrell RP Jr. Pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Cancer Invest.* 1997;15:85-90.

43. Alexanian R, Fraschini G, Smith L. Amyloidosis in multipl myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med.* 1984;144:2158-60.
44. Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough B, Waldron T, Jagannath S, Siegel D et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multipl myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma.* 1997;27:315-9.
45. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell tranplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002;99:4276-82.
46. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennet JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multipl myeloma. *Am J Med.* 1996;100:624-8.
47. Musto P, Carotenuto M. Vaccination aganist influenza in multipl myeloma. *Br J Haematol.* 1997;97:505-6.
48. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multipl myeloma: A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:34255.
49. Barlogie B, Alexanian R, Jagannath S. Plasma cell dyscrasias. *JAMA.* 1992;268:2946-51.
50. Kyle RA. Diagnostic criteria of multipl myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6:347-58.
51. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma: Implications for progression to overt multipl myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11:71-87.

52. Latreille J, Barlogie B, Jonston D, Drewinko B, Alexanian R. Ploidy and proliferative characteristics in monoclonal gammopathies. *Blood*. 1982;59:43-51.
53. Kyle RA: Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In Hoffman R (ed): *Hematology: Basic and Principles and Practice*, 2nd ed Churchill Livingstone, New York, 1995.
54. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3:255-9.
55. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood*. 2002;101:2496-506.
56. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Taberero MD, Blade J, Moro MJ et al. Primary plasma cell leukemia: Clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood*. 1999;93:1032-7.
57. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian A. Primary plasma cell leukemia. *Br J Haematol*. 1994;88:754-9.
58. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet-Bauchu E, Terre C, Lafage-Pochitaloff M et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: A study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myeloma and the Groupe Francais de Cytogenetique hematologique. *Blood*. 2001;97:822-5.
59. Durie BG, Stock-Novak D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J et al. Prognostic value of treatment serum B2 microglobulin in myeloma: A Southwest Oncology Group study *Blood*. 1990;4:823-30.

60. Bataille R, Durie BG, Grenier J, Sany J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: A reappraisal. *J Clin Oncol.* 1986;4:80-7.
61. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and B-2 microglobulin produce a simple and powerful multiple myeloma staging system. *Blood.* 1992;3:733-7.
62. Salmon SE, Dalton WS, Grogan TM, Plezia P, Lehnert M, Roe FJ et al. Multidrug-resistant myeloma: Laboratory and clinical effects of verapamil as a chemosensitizer. *Blood.* 1991;78:44-50.
63. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood.* 1993;81:3382-7.
64. San Miguel JF, Garcia-Sanz RG, Gonzalez M, Moro MJ, Hernandez JM, Ortega F et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number S-phase plasma cell. *Blood.* 1995;85:448-55.
65. Kyrtsolis MC, Dedoussis G, Zervas C, Perifanis V, Baxevanis C, Stamatelou M et al. Soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R), a new prognostic factor in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1996;93:398-400.
66. Vacca A, Di Loreto M, Ribatti D, Di Stefano R, Gadaleta-Caldarola G, Iodice G et al. Bone marrow of patients with active multiple myeloma: Angiogenesis and plasma cell adhesion molecules LFA-1, VLA-4, LAM-1, and CD-44. *Am J Haematol.* 1995;50:9-14.
67. Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1994;87:503-8.

68. Schreiber S, Ackermann J, Obermair A, Kaufman H, Urbauer E, Aletaha K et al. Multipl myeloma with deletion of chromosome 13q is charecterized by increased bone marrow neovascularization. *Br J Haematol.* 2000;110:605-9.
69. Pruneri G, Ponzoni M, Ferreri AJ, Decalli N, Tresoldi M, Raggi F et al. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multipl myeloma patients. *Br J Haematol.* 2002;118:817-20.
70. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillardi JP, Klein B, Stewart JA et al. Plasmablastic morphology- an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlaetes: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood.* 1998;91:2501-7.
71. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multipl myeloma. *Blood.* 1996;88:1780-7.
72. Seidel C, Sundan A, Hjorth M, Turesson I, Dahl IM, Abildgaard N et al: Serum ayndecan-1: A new independent prognostic marker in multipl myeloma. *Blood.* 2000;95:388-92.
73. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, et al: High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med.* 1989;110:521-5.
74. Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E et al. Myelomaof the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J haematol.* 2002;117:103-8.
75. Kyle RA, Rajkumar SV. Multipl myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-73.

76. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1980;302:1347-9.
77. UK myeloma forum. British Committee for Standards in Haematology. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2001;115:522-30.
78. He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD004023.
79. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: The experience of the Intergroupe Francophone du Myeloma. *Blood.* 2007;109:3489-95.
80. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Krömer E et al. Deletion 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood.* 2000;95:1925-30.
81. Blade J, Lopez-Guillermo A, Bosch F, Cervantes F, Reverter SC, Montserrat E et al. Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma: Results in a series of 243 patients. *Br J Haematol.* 1994;88:117-121.
82. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted?. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:7-15.
83. Sporn JR, McIntyre OR. Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients. An analysis of recent treatment results. *Semin Oncol.* 1986;13:318-25.

84. Medical Research Council. Myelomatosis: Comparison of melfalan and cyclophosphamide. *Br J Med.* 1971;1:640-7.
85. Alexanian R, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma. *Semin Hematol.* 1995;32(1):20-30.
86. Alexanian R, Dimopoulos MA. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1994;330:484-489.
87. Cook G, Sharp R, Tansey P, Franldin JM. B phase trial I/II of Z/Dex (oral idarubicin and dexamethasone) an oral equivalent in multiple myeloma. *Br Hematol.* 1996;93:931-934.
88. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med.* 1984;310:1353-6.
89. Dune BGM, Giles F. Myelomatosis (multiple myeloma). In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate Haematology*, 4. Edition, Oxford; Butterworth-Heinemann International Edition. 1999;462-478.
90. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol.* 2001;113:1020-34.
91. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of intergroup trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006;24:929-36.
92. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein B, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101:2461-3.

93. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leyoner P, Turlin B, Brissot P et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001;276:7811-9.
94. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn B et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:8780-5.
95. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102:783-8.
96. Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayon V, Sorensen OE, Ganz T. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood.* 2005;105:1797-802.
97. Weizer-Stern O, Adamsky K, Margalit O, Ashur-Fabian O, Givol D, Amariglio N et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol.* 2007;138:253-62.
98. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:4596-601.
99. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schümann K et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood.* 2004;103:3940-4.
100. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:835-44.

101. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariana M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006;107:4142-8.
102. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-6.
103. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 2005;106:1864-6.
104. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108:3204-9.
105. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110:1037-44.
106. Muckenthaler M, Roy CN, Custodio AO, Miriana B, deGraaf J, Montross LK et al. Regulatory defects in liver and intestine implicate abnormal hepcidin and *Cybrd1* expression in mouse hemochromatosis. *Nat Genet*. 2003;34:102-7.
107. Roy CN, Mak HH, Akpan I, Losyev G, Zurakowski D, Andrews NC. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood*. 2007;109:4038-44.
108. Frazer DM, Inglis HR, Wilkins SJ, Millard KN, Steele TM, McLaren GD et al. Delayed hepcidin response explains the lag period in iron absorption following a stimulus to increase erythropoiesis. *Gut*. 2004;53:1509-15.

109. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100:3776-81.
110. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet*. 2003;361:669-73.
111. Kimmel el PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Eihls KL, Alleyne S et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54:236-44.
112. Goodnough LT, Dubois RW, Nissenson AR. Anemia not just an innocent bystander? *Arch Inter Med*. 2003;163:1400-1404.
113. Cartwright GE. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 1996;3:351-375.
114. Coenen MP, Van Dieijen-Vesser J, Van Pelt. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in the anemia of chronic disease. *Clin Chem*. 1991;37:560-563.
115. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma*. 2003;4:23-9.
116. Silvestris F, Tucci M, Quatraro C, Dammacco F. Recent advances in understanding the pathogenesis of anemia in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2003;78:121-5.
117. Linkesch W, Ludwig H. Serum ferritin and beta 2-microglobulin in patients with multipl myeloma. *Cancer Detect Prev*. 1983;6:297-301.

118. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:25-33.
119. Beguin Y. Erythropoiesis and erythropoietin in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 1995;18(5-6):413-21.
120. Means RT, and Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80:1639-1647.
121. Means RT. Pathogenesis of the anemia of chronic disease *Stem Cells*. 1995;13:32-37.
122. Means RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*. 1999;70:7-12.
123. Barille S, Bataille R, Amiot M. The role of interleukin-6 and interleukin-6/interleukin-6 receptor alpha complex in the pathogenesis of multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw*. 2000;11:546-51
124. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 2003;97:2440-52.
125. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-6.
126. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MD, Donovan A, Ward DM et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090-3.
127. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn B et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream

stimulatory actor 2 (usf2) knockout mice. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2001;98:8780–85.

128. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Albert F, Girelli D, Christakis J et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2003;33:21–22.
129. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein B, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood*. 2003;101:2461–63.
130. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Investig*. 2002;110:1037–44.
131. Cucuianu M, Plesca L, Bodizs G, Colhon D, Brudaşca I. Acute phase reaction and the hemostatic balance. *Rom J Intern Med*. 1996;34:13–8.
132. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Lerayer P, Turlin B, Brissot P et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276:7811-9.
133. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002;99:3505-16.
134. G Dallalio, T Fleury and RT Means. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol*. 2003;122:996–1000.
135. Laftah AH, Sharma N, Brookes MJ, McKie AT, Simpson RJ, Iqbal TH et al. Tumour necrosis factor alpha causes hypoferraemia and reduced intestinal iron absorption in mice. *Biochem J*. 2006;397:61-7.

136. Alschuler EL, Kast RE. Using histamine (H1) antagonists, in particular atypical antipsychotics, to treat anemia of chronic disease via interleukin-6 suppression. *Med Hypotheses*. 2005;65:65–7.

137. Cucuianu A, Patiu M, Rusu A. Hepcidin and multiple myeloma related anemia. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):352-4.