

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SERUM BAKIR
VE ÇİNKO DÜZEYLERİNİN VE BAKIR/ÇİNKO ORANININ
HASTALIK SEYRİNDE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HASAN ATMACA
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İSMET AYDOĞDU**

**MALATYA
2005**

İÇİNDEKİLER

	sayfa
TEŞEKKÜRLER.....	İ
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	İİ
KISALTMALAR.....	İİİ
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Multipl miyelom.....	2
Sitogenetik.....	3
Patogenez.....	4
Sitokinler.....	5
Klinik bulgular.....	7
Laboratuar bulguları.....	9
MM alt tipleri.....	11
Tanı.....	12
Evreleme.....	12
Prognoz.....	13
Tedavi.....	14
Çinko.....	16
Bakır.....	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	27
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
ÖZET.....	33
SUMMARY.....	34
KAYNAKLAR.....	35

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimi ve tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. İsmet AYDOĞDU'ya, değerli hocalarım Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU, Doç. Dr. Hülya TAŞKAPAN, Doç. Dr. Murat ALADAĞ, Yrd. Doç. Dr. Emin KAYA, Yrd. Doç. Dr. İrfan KUKU, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA, Yrd. Doç. Dr. Murat HARPUTLUOĞLU'na derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlama aşamasında biyokimyasal parametrelerin ölçümünde önemli katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr.Çağatay TAŞKAPAN'a, Yrd. Doç. Dr. Süleymen HACIEVLIYAGİL'e, Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem Zehra ATMACA'ya, Zeynal, Ata ve Atakan ATMACA'ya ve emeği geçen tüm mesayi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çinko ile bağlantılı enzimler ve Çinko'nun rolü

Tablo 2. Multipl miyelom ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalı serum Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranları

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan kontrol hematolojik parametreleri

Tablo 4. Hastaların tanı esnasındaki İg değerleri

KISALTMALAR :

Alb	: Albumin
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
BK	: Beyaz küre (Lökosit)
Ca	: Kalsiyum
Cre	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif protein
Cu	: Bakır (copper)
Glb	: Globulin
Gc	: Glukokortikoit
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
HL	: Hodgkin lenfoma
IL	: İnterlökin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MM	: Multipl miyelom
NHL	: Non Hodgkin lenfoma
Se	: Selenyum
Sed	: Sedimantasyon
Trb	: Trombosit
Zn	: Çinko (zinc)
ZE	: Çinko eksikliği

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Miyelom (MM), plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ile meydana gelen neoplastik bir hastalıktır. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, hematolojik kanserlerin ise %10'unu oluşturur.

MM etyolojisi 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.

Serum bakır (Cu), çinko (Zn) düzeyleri ve Cu/Zn oranlarının solid ve hematolojik kanserlerde prognostik değer taşıdığına dair yayınlar mevcuttur.

Zn esansiyel eser element olarak DNA transkripsiyon ve replikasyonunda görev aldığından, Zn eksikliğinde DNA replikasyonu ve RNA polimerizasyonu etkilenmektedir (1). Birçok çalışmada Zn eksikliğinin T hücre disfonksiyonuna yol açtığı (2-4), oluşan immun yetmezliğin de kanser gelişiminde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (4, 5). Hematolojik kanserlerde, özellikle akut lösemiler başta olmak üzere, yapılan çalışmalarda serum Cu düzeyi, Zn düzeyi ve serum Cu/Zn oranının prognostik değeri olduğu ve takipte kullanılabileceği belirtilmiştir (6).

Çalışmaya, 2004-2005 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanısı konulan ve tedavisi başlanan 21 MM hastası alındı.

Hastaların tümünden;

A. MM tanısı konulduğunda, tedavi öncesi serum bakır, çinko düzeyleri ve Cu/Zn oranları ölçüldü.

B. Kemoterapi uygulamasından sonra serum bakır, çinko düzeyleri ve Cu/Zn oranları tekrar ölçüldü, tedavi ile bu değerlerin değişimi ve prognozdeki önemi incelendi.

C. MM hastalarına ek olarak kontrol grubu olarak 18 sağlıklı gönüllü seçildi.

GENEL BİLGİLER

MULTİPL MİYELOM

Sıklığı: Multipl Miyelom (MM) plazma hücrelerinin kanseridir. Yıllık görülme sıklığı 100000'de 3-4 olgudur. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Ortalama görülme yaşı 63-65'dir. MM olgularının ancak %2'si 40 yaş altında olmasına rağmen çok genç hastalarda yayınlanmıştır (7). İnsidansı AIDS' li hastalarda %13'e çıkabilmektedir (8). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

Etyoloji: MM etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte literatürde, MM olgularının bir kısmının etyolojisinde genetik, radyasyon, viral, kronik antijenik uyarının ve çevresel faktörler gibi etkenlerin rolü olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır.

Genetik: Bazı ailelerde artmış sıklıkta MM olgularının rapor edilmesi, genetik faktörlerin etyopatogeneizde rolü olabileceğini ortaya koymaktadır (9). Özellikle HLA Cw2 ve HLA Cw5 allellerinin varlığında hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir (10).

Radyasyon: Japonya'da atom bombası sonrası o bölgelerde yaşayanlarda, ankilozan spondilit nedeni ile radyoterapi alan hastalarda ve nükleer santrallerde çalışan işçilerde artmış sıklıkta MM bildirilmiştir (11).

Virüsler: Human Herpes Virüs (HHV-8) ve Human Immunodeficiency Virus (HTV-1) infeksiyonlarında MM hastalığı daha sık görülmektedir (12).

Kronik antijenik uyarı: Retiküloendotelyal sistemin kronik uyarılmasına yol açan; romatoid artrit, gaucher hastalığı, kronik osteomyelit ve tüberküloz gibi kronik seyirli hastalıklarda MM görülme sıklığı normale göre daha yüksektir (13).

Çevresel faktörler: Gübre, aflatoksin, böcek zehiri, hububat tozları ile sık teması olan tarım çalışanlarında ve deri, kağıt, lastik, kozmetik, metal, yün sanayilerinde çalışan işçilerde MM normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (10, 14).

SİTOGENETİK

Plazma hücrelerinin düşük proliferasyon hızları nedeniyle, tanı sırasında klasik yöntemle (giemsa banding) yapılan karyotipik analizlerde kromozomlarda bozukluk görülme sıklığı nispeten düşüktür. Sitogenetik anormallikler sıklıkla evre III'deki veya remisyona girmeyen hastalarda görülür (15). Tanı sırasında kromozomlarda anomali görülme oranı %20-60 iken evre III olgularında bu oran %90'lara kadar çıkabilmektedir (15, 16). Kromozom anomalilerinin progresyonu gösteren bir parametre olduğu düşünülmektedir (17). MM olgularının sadece %10'unda yapısal kromozom anomalileri bulunurken (15), çoğunda yapısal ve sayısal anomaliler birlikte bulunur. Yakın zamanda yapılan oldukça detaylı bir çalışmada; hastaların %90'nda 13. kromozomda delesyon saptanmıştır (18). Yapılan diğer çalışmalarda, 13. kromozomun kısmi yada tam delesyonunun, negatif bir prognostik değişken olduğu ortaya konulmuştur (19). MM olgularında şu ana kadar bildirilen yapısal anomaliler, diğer B hücre neoplazmaları ile ilişkili olanlardır. Anormal karyotip tespit edilen MM olgularının %20-40'ında 14q32 (İğ ağır zincir) bölgesinde translokasyon (20), %30 olguda ise 11q13'deki BCL-1 (siklin D) lokusunun etkilendiği gösterilmiştir (20, 21). Monozomi 13, 9. kromozomun trizomi ve tetrazomisi multipl miyelomanın en sık görülen kromozom anomalilerindendir (22, 23). MM hastalarının %12'sinde, büyük hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olgularında olduğu gibi t(1:6) ve 19. kromozomun yapısal anomalileri görülür (15). Tümör süprese edici p53 genindeki mutasyonlar, özellikle ilerleme görülen ve ileri evredeki MM hastalarında ortaya çıkmakta ve %50 olguda görülmektedir (24).

PATOGENEZ

MM'da görülen plazma hücreleri; B lenfositlerinin farklılaşmasının son dönemini gösterir. Bununla birlikte B hücre farklılaşmasının hangi evresinde dönüşüm sağlayan faktörün ortaya çıktığı henüz bilinmemektedir. Bu dönüşümün stem-cell veya pre-B cell hücrelerinde meydana geldiği bildirilmektedir (25). Aynı şekilde dönüşüm olayının B ve T lenfositleri için ortak olan prekürsör bir hücrede başladığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (26). Bir çok miyelom hücresi hem plazma hem de miyeloid antijenlerini taşımaktadır. MM hastalarındaki anaploid plazma hücrelerinde CALLA, megakaryosit, miyelomonosit ve eritroid yüzey antijenlerinin gösterilmiş olması, transforme edici olayın kemik iliğindeki erken dönem hücrelerinde meydana geldiğini düşündürmektedir (27). p53 tümör süpresyon geninin mutasyonu ileri evre ve hızlı ilerleyen miyelom hastalarında tespit edilmiştir (28).

İg G ve M üreten plazma hücrelerinin çoğu dalak ve periferik lenf nodu kaynaklıdır. Payer plakları ve mezenterik lenf nodlarından kaynaklanan plazmablastların çoğu İg A üretimi ile ilişkilidir (29). Monositler ve T lenfositlerden salgılanan İL-10 plazma hücre değişimi ve İg sekresyonunda önemli role sahiptir, aynı zamanda insan B hücre proliferasyonu için oluşan sinyale kostimulatör rolüne sahiptir (30). Bununla birlikte son yıllardaki çalışmaların sonuçları B hücre farklılaşmasında transforme edici olayın erken dönemlerde gerçekleşmediğini, daha önce belirtilenlerin aksine bu hücrenin, lenf nodundaki germinal merkezde mutasyona uğramış bir B hücresi olabileceğini desteklemektedir (31). Fenotipik olarak bu hücreler CD19 pozitifdir, ayrıca CD56, CD45 RQ ye P-glikoprotein ve yüksek yoğunlukta CD38 taşırlar (32).

Sonuç olarak, MM'nin gelişimi mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar ve belki de belirli viral enfeksiyonlarca tetiklenen çeşitli genetik anormalliklerin etkisini de içeren çok basamaklı bir olaydır (33).

Kronik antijenik stimülasyon; romatoid artritli hastalarda MM daha sık görülmektedir (34).

SİTOKİNLER

Miyelom hücresinin çoğalmasına çeşitli sitokinler katkıda bulunur. Bunlardan en önemlisi İL-6'dır (36). Son çalışmalarda, miyelom hücrelerinin kemik iliğinde stromal hücrelere bağlandığı ve stromal hücrelerden İL-6 yapımını uyardığı gösterilmiştir. Bu durum, miyelom hücrelerinin çoğalmasında parakrin mekanizmaların daha önemli olduğunu desteklemektedir (37). Stromal hücrelerin sadece miyelom hücrelerinin çoğalmasında değil aynı zamanda dolaşımdaki klojenik hücrelerin kemik iliğine yönelmesine de yol açtığı gösterilmiştir (38). CD40 malign plazma hücrelerince yapılır ve anti CD40 antikorları İL-6 salınımını artırır (39). Miyelom 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 (40).

İL-6 ayrıca miyelom 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 (41). 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 uyarak MM'daki osteolitik kemik lezyonları ve hiperkalseminin patofizyolojisinde rol oynar (42). Anti İL-6 monoklonal antikor verilen hastalarda tümör hücre kitlesinde ve klinik semptomlarda azalma görülmüştür

MM olgularında erken dönemlerinde büyük miktarlarda İL-6 üretilir. Bu osteoblast kaynaklı İL-6, miyelom hücre çoğalması yanı sıra, erken kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur (43). Bu durum MM patogenezinde erken klinik basamağı gösterir. Osteoblastlar, miyelom hücresi büyüme faktörü ve osteoklast indükleyici olarak etki gösteren GM-CSF ve İL-3'ü de üretirler. Osteotropik sitokinler olan İL-1 ve TNF-alfa miyelom hücreleri tarafından üretilir ve bu sitokinler osteoblastları aktive ederler (44, 45).

Miyelom hücrelerinde CD19, CD20 ve CD22 gibi çeşitli B hücre işaretleyicilerin ekspresyonunda önemli derecede heterojenite bulunmaktadır (46). MM'da plazmasitoid hücrelerde CD10 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). CD10 antijeni farklılaşmanın pre-B evresi için karakteristik olduğundan, plazma hücrelerinde bu antijenin ekspresyonunun aberan olduğu düşünülmektedir. Miyelom hücrelerinde kök hücre antijeni olan CD34 'ün bulunması, CD10 pozitif hücrelerin erken prekürsörlerini temsil ettiği görüşünü desteklemektedir (48). Plazma hücrelerinin çarpıcı fenotipik özellikleri yüksek yoğunlukta CD38 ekspresyonudur. Normal plazma hücrelerinde CD13, CD16 ve CD33 gibi belirli miyeloid antijenler tespit edilebilmektedir (49). 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. Miyelom hücrelerinde; kemik iliği mikroçevresini belirten adezyon molekülleri VLA-4, VLA-4 ve β 1 integrinlerin yanı sıra LFA-1 ve β 2 gibi integrinler eksprese olur (50, 51). Matür ve immatür plazma hücreleri arasında adezyon molekülleri ekspresyonu bakımından farklılıklar vardır (52).

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 mikroçevresine tutunmasına aracılık eder (53, 54). MM'nin biyolojisinde diğer bir etkileşim, hematopoietik hücrelerin apoptozunu tetikleyen VLA-5'in fibronektine bağlanmasıdır (55). İmmatür hücreler VLA-5 (-) oldukları için apoptotik ölümden kurtulabilirler bu da MM'un daha agresif olmasına neden olabilir. Bu adhezyon moleküllerinin fibronektin ve laminin ile etkileşimi miyelom hücrelerinin yayılmasına ve migrasyonuna katkıda bulunur (56).

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

KLİNİK BULGULAR

MM'da görülen klinik bulgular, artmış plazma hücre kitlesine ve bu hücrelerden salgılanan anormal immunglobulinlere bağlıdır. MM tespit edilen bir duruma gelene kadar değişik uzunlukta asemptomatik bir dönem vardır. Bu sırada sedimantasyon yüksekliği ve sebebi bulunamayan bir proteinüri tespit edilebilir (57).

Kemik ağrısı: Kemik ağrıları en sık bulunan semptomdur ve olguların yaklaşık %70'inde görülür. Ağrı daha sık olarak, sırt, bel ve göğüs bölgelerinde olup ve hareketle şiddeti artar. MM hastalarının %60'ında yaygın osteopeni görülür (58). Osteoklastik aktivite artışı özellikle aktif kemik iliği bulunan bölgelerde belirgin olup, bu kemiklerde yaygın osteoporoz ve "zımba ile delinmiş" gibi tanımlanan lokal osteolitik alanlar oluşur. Bu osteolitik lezyonlar daha sık olarak kafa, pelvis, kostalar ve vertebralar gibi yassı kemiklerde görülür. Yeni kemik oluşumu ve periostal reaksiyonlar nadirdir ama başarılı bir tedaviden sonra bazen düzelebilir (59).

Osteosklerotik miyeloma; insidansı %0.5-3'dür. Osteosklerotik lezyonlar sıklıkla diğer sistemleri de ilgilendiren hastalıklarla ilişkilidir ve Crow Fukase sendromu olarak adlandırılmıştır (60). Son zamanlarda POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri lezyonları) olarak adlandırılmaktadır (61). Bu form osteolitik formlarla karşılaştırılınca daha genç yaşta görülür median sağ kalım daha uzundur (62).

Hiperkalsemi: Hastalarda serum kalsiyumunu artıran en önemli neden kemiklerdeki yaygın osteolizistir. Tanı sırasında olguların yaklaşık %25'inde hiperkalsemi görülür. Hiperkalsemi, özellikle Bence-Jones proteinürisi (BJP) saptanan ve/veya yaygın litik lezyonu olan olgularda daha sıktır. MM olgularında klinik iyileşmesine bağlı olarak, serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyinde artış görülebilir. Bunun dışındaki MM olgularında serum ALP seviyesi normal olarak tespit edilir.

Soliter plazmasitoma: %2-10 hastada tespit edilir (63).

Kardiyovasküler bozukluk: Amiloid birikimine bağlı kardiomiopati olabilir (64). Hiperviskozite bulunan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişebilmektedir.

Böbrek tutulumu: Hastalarının yaklaşık %25'inde tanı sırasında böbrek fonksiyon bozuklukları görülür. Hastalığın seyrinde bu oran çeşitli etkenlere bağlı olarak %50'lere kadar çıkabilmektedir. MM hastalarında böbrek tutulumu, hafif fonksiyon bozukluğundan akut böbrek yetmezliğine kadar değişen bir tablo ile kendisini gösterebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilen hastaların %95'inin etyolojisinde, idrarla atılan hafif zincirler (BJP) ve/veya hiperkalsemiye bağlı gelişen, paroksizmal ve distal tübüllerde obstrüksiyon, dilatasyon ve epitel hücre atrofisi rol oynamaktadır (65). Bunun dışında, hiperürisemi, hiperviskozite, amiloidozis, nefrotoksik antibiyotik ve sitotoksik ilaç kullanımı da böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olabilen diğer etkenlerdir. Böbrek fonksiyon bozuklukları enfeksiyonlardan sonraki en önemli mortalite nedenidir.

Nörolojik bozukluklar: %3-5 hastada amiloidoz ile ilişkide diffüz progressif sensorimotor polinöropati ortaya çıkabilir (66). Multifokal lökoensefalopati görülebilir (67).

Enfeksiyonlara yatkınlık: MM hastalarında mortalitenin en önemli nedeni enfeksiyonlardır. Enfeksiyona eğilimi artıran en önemli faktör, normal immunglobulin (Ig) sentezinde azalmaya bağlı olarak serum seviyelerindeki düşmedir (68). Özet olarak MM'da T ve B hücrelerinin miktar ve kalitesinde bozukluklar mevcuttur (69). Bununla beraber esas defekt intrinsik B hücre anormalliğidir. Kompleman fonksiyonların opsonizasyon ve granülositlerin fonksiyon defekleri tespit edilmiştir (70).

Başta Streptococcus pneumoniae olmak üzere, Haemophilus influenzae ve diğer streptokoklar en sık ajan patojenleri oluştururlar (71). Progresyon gösteren yada kemoterapi alan olgularda, ortaya çıkan septik atakların %80'inden sorumlu ajan Staphylococcus aureus'lardır. Gram negatif enfeksiyonlar genellikle üriner sistemden kaynaklanır ve mortaliteleri nispeten daha düşüktür.

MM'da hiperviskozite görülme sıklığı %10'dan daha azdır. Hiperviskozite ve buna bağlı bulgular primer makroglobulinemide ve IgA tipinde daha sıktır (72). Hiperviskozite oküler, hemostatik, nörolojik ve kardiyak sistem üzerine olan etkileri yanında halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybına da neden olmaktadır.

Bazı hastalarda M komponenti trombosit agregasyonunu ve fonksiyonununu bozabilmektedir (73). Başağrısı, vertigo, ataksi, mental fonksiyonlarda yavaşlama, konvülziyon ve koma hiperviskozitenin neden olduğu bulgulardandır. Aynı şekilde artan plazma hacmi kardiyak fonksiyonlarda nörolojik bozulma ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

Kemik iliği yetmezliği: Tanı sırasında olguların 2/3'ünde normokrom normositer anemi bulunurken, olguların ancak %20'sinde anemi ile ilişkili semptomlar ön plandadır. Anemi, plazma volümünün artması, böbrek yetmezliği, sitotoksik ilaçlar ve kemik iliğinin plazma hücreleri ile infiltrasyonu sonucu meydana gelir. Nötropeni ve trombositopeni sıklıkla hastalığın progresyonu ve uygulanan sitotoksik tedaviye bağlı olarak görülmektedir.

Hastalık süresi uzun olan hastalarda kemik dışı tümör birikimi dalak, karaciğer, lenf nodu ve diğer viseral organlarda meydana gelmektedir (74). MM'lı hastalarda ikincil hematolojik kanserler daha sık görülmektedir (75).

LABORATUVAR BULGULARI

MM hastalığının seyrinde çoğu hastada (%80) orta şiddette anemi gelişir. Retikülosit sayısı genellikle düşüktür. Hemoglobin 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 bağlı demir eksikliği anemisi de görülebilir. M-proteinlerinin eritrosit yüzeylerini kaplaması sonucu eritrositlerin birbirlerinin üstüne yığılarak oluşturdukları "rulo formasyonu" periferik yaymanın tipik bulgusudur.

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 bağlı trombosit yaşam süresi azalmıştır. İleri evredeki hastalarda trombositopeni daha belirgindir. Özellikle ilerlemiş olgularda periferik yaymada lenfoplazmositler ve plazma hücreleri görülebilir. Plazma hücre sayısının 2000 mm³'ün üzerinde olması plazma hücreli lösemi olarak adlandırılır.

Diğer laboratuvar bulguları ile birlikte, KI'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 İg sentezinde rol oynayan sitoplazmik RNA içerikleri fazla olduğu için koyu bazofilik olarak izlenirler.

M proteini olguların %90'ında serum protein elektroforezinde daha çok gama bandında, daha seyrek olarak da beta globulin bölgesinde dar ve yüksek pik şeklinde görülür. Bu birikim protein elektroforezinde tabanı dar ve tepesi sivri dalga olarak belirir ve aynı klondan sentezlenen ve aynı elektrostatik özellikleri taşıyan bir ürünü gösterir. MM' da immünelektroforez ile M-proteinin hangi İg'e ait olduğu belirlenebilir. Tüm MM olgularının %99'uda serumda ve/veya idrarda monoklonal İg artışı tespit edilir. Monoklonal proteinin %55'i İg G, %20 İg A, %15 hafif zincir ve %1'i İg D'dir. İdrarda immünelektroforez veya immünofiksasyon yöntemi ile %75 olguda Bence-Jones proteini bulunabilir. Kantitatif olarak serumda monoklonal bir İg artışı ile birlikte, diğer İg'lerde azalma görülür.

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 ekstraosseöz lezyon sayısı, hiperkalsemi, kısa yaşam süresi ile ilişkilidir (76).

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 (77). 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 (78). β 2 mikroglobulin diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da yükselmiş bulunabilir.

MM'nin ALT TIPLERİ

İg G Miyeloma: Normal immünglobülinler en çok bu tipte baskılanmıştır. Bu nedenle enfeksiyon diğer tiplere göre daha fazla görülür.

İg A Miyeloma: Hiperkalsemi ve hiperviskozite diğer tiplere göre daha sıktır.

İg D Miyeloma: Olguların 2/3'ü 60 yaş altındadır. Erkeklerde daha sıktır. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati, amiloidoz, ekstraosseöz 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 miyelom: Bu tipte serum veya idrarda M-proteini tespit edilemez. MM olgularının %1'ini oluşturur.

TANI

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.

MM'da tanı kriterleri: (Durie ve Salmon)

Major kriterler:

1. Doku biyopsisinde plazmasitom tanısı
2. KI'nde %30 üzerinde plazma hücresi
3. Serum protein elektroforezinde monoklonal globulin piki ; İg G >35 gr/L, İg A >20 gr/L ve idrar ile atılan hafif zincir 1 g/ 24 saat üstünde

Minor kriterler:

1. KI'inde plazma hücrelerinin %10-30 arası olması
2. Kemiklerde litik lezyonlar
3. Monoklonal gamopati (majör kriterlerdeki değerlerin altında)
4. Normal İg M < 0.05g/dl, İg A < 0.1g/dl ve İg G < 0.6g/dl

Tanı için en az bir majör ve bir minör kriter yada en az 3 minör kriter gereklidir. Sadece 1 majör ve 1 minör kriterin varlığında MM tanısı şüphelidir.

MM'da EVRELEME

Durie ve Salmon evreleme sistemi:

Evre I: (aşağıdaki parametrelerin hepsinin olması)

Hemoglobin > 10gr/dl veya hematokrit >%32

Serum kalsiyum düzeyi normal ya da < 12 mg/dl

Normal serum immunglobulin düzeyleri

Kemiklerde litik lezyonların veya osteoporozun bulunmaması

M-proteini; İgG < 50 g/L, İg A < 30g/L, idrarda hafif zincir atılımı < 4 g/24 saat

Evre II:

Evre I ile evre III'e girmeyen hastalar

Evre III: (Aşağıdaki parametrelerden en az bir tanesi yeterlidir)

Hemoglobin < 8.5gr/dl

Serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dl

Yaygın litik lezyonlar (3'den fazla), majör kırıklar

M-proteini; İg G>70 g/L, İg A>50 g/L, idrarda hafif zincir atılımı >12 g/24 saat

Alt sınıflama:

A: Normal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin <2 mg/dl)

B: Anormal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin >2 mg/dl)

PROGNOZ

MM'da yaşam süresi birkaç ay ile yıllar arasında değişir. Ancak %5 hasta 10 yıldan daha uzun bir süre yaşayabilir. Ortalama yaşam süresi 3 yıldır. Prognozu belirleyen en önemli üç parametre tümör yükü, renal fonksiyon durumu ve tümörün proliferasyon hızıdır. Tümör yükünü belirlemede Durie-Salmon evresi ve $\beta 2$ mikroglobulin, proliferasyon hızının tespitinde ise plazma hücrelerinin morfolojik özellikleri (plazmablast), labeling indeksi ve serum CRP düzeyleri en yararlı bilgilerdir. $\beta 2$ mikroglobulin ve labeling indeksi kombinasyonu klinik evrelemeden daha önemli prognostik değere sahiptir (76). Tümör yükü ve proliferasyon hızı yüksek olanlarda ortalama yaşam süresi 6 ay iken, her iki parametrenin düşük olduğu olgularda bu süre ortalama 54 ay bulunmuştur (79). Yüksek İL-2 düzeyi iyi prognozu göstermektedir. Yüksek LDH seviyeleri ekstraosseoz lezyonlarla ilişkili olup yüksek tümör yükünü ve kemoterapiye zayıf cevabı gösterir (80). Serum albumin düzeyi düşüklüğü kötü prognozu gösterir (81). Düşük seruloplazmin düzeyi yüksek tümör yükünü ve/veya böbrek yetmezliğini göstermektedir.

MM'da prognozu etkileyen parametreler;

- 1) Malign klonun proliferasyonunu gösteren faktörler;
 - a) Labeling indeksi
 - 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

TEDAVİ

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. Semptomsuz ve evre I olgularında sistemik tedavi önerilmemektedir. Bu olgular klinik ve laboratuvar olarak yakından izlenmeli, progresyon görüldüğünde tedaviye başlanılmalıdır.

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

Yeni tanı alan ve semptomatik hastaların standart tedavisi oral melphalan ve prednizolon kombinasyonudur (MP). 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 (82). 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 (83).

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 (84). VAD tedavisine alternatif olarak VAMP, C-VAMP, ABCM ve VMCP gibi tedavi protokolleri de kullanılmaktadır (85).

Son yıllarda oral idarubisin ve deksametazon (Z-DEX) kombinasyonunun da VAD tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (86). Bu tedavi protokollerinde yüksek doz steroid (deksametazon) en önemli komponenti oluşturmaktadır (87). VAD tedavisine hastaların yanıtları MP tedavisine oranla daha hızlıdır, %75-80 oranında cevap alınmakta ve bu olguların %20'sinde tam remisyon sağlanmaktadır (88).

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 ışınlaması 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 (91). Dokuz yıl sonunda ise bu hastaların ancak %10'u remisyonda kalmaktadır. OKT'nin ne zaman hastaya uygulanması gerektiğini irdeleyen çalışmalar en uygun zaman maksimum tümör gerilemesinin sağlanmış olduğu plato döneminde olduğunu göstermektedir.

MM'da tek küratif tedavi yöntemi allojenik Kİ veya periferik kök hücre naklidir.

ÇİNKO

Doğal olarak çok önemli proteinlerin yapısına girer, enzimlerin aktif bölgelerinde görev alır veya moleküler interaksyonlarda intraselüler proteinler için yapısal bir destek vazifesi görür. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve integritesini sağlar, steroid hormonların reseptörlerinin fonksiyon ve yapısında, enzimlerin katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Bu element aynı zamanda intrasellüler bir düzenleyicidir (89).

Dr. Prasad tarafından gelişme geriliği, hepatosplenomegali, toprak yeme, demir eksikliği, mental letarji gibi bazı klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (90).

Bugün Zn ile bağlantısı olan 300'ün üzerinde enzim varlığı gösterilmiştir.

Tablo 1. Çinko ile bağlantılı enzimler ve Çinko'nun rolü

AKTİVİTE	ZN ROLÜ	AÇIKLAMA
Alkol dehidrojenaz	Kofaktör, Substrat	Retinol dehidrojenaz
Süperoksid dismutaz	S	Sitozolik antioksidan
Alkalen fosfataz	K,S	İntestinal fitaz
Karbonik anhidraz	K	CO ₂ transportu
Delta aminolevunilik dehidrataz	K	Hem sentezi
Nükleik asit polimeraz	S	Nükleik asit sentezi
Bazı transkripsiyon faktörleri	S	Gen ekspresyonu reg.

K (kofaktör), S (substrat)

DNA sentezinde çinkonun rolü: Böbrek hücreleri kültüründe gösterildiği gibi, DNA sentezi için hücre siklusunun G1, II'nci fazında Zn'ye gereksinim vardır. DNA polimeraz aktivitesi için Zn⁺² esansiyeldir (91).

RNA sentezinde çinkonun rolü: RNA polimeraz, intrinsek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleosid topluluğunu katalize eder. Çinko eksikliği, hücrenin toplam RNA içeriğini değiştirmez, fakat mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir.

Zn ve serbest radikaller: Superoksid dismutaz (Zn, Cu), serüloplazmin (Cu), metallothionein (Zn) gibi bir çok serbest radikalleri engelleyen enzimlerin yapısında görev alır. Zn'nin esansiyel biyokimyasal fonksiyonlarından biri de antioksidan görevidir.

Zn oksijen ve organik moleküllerden elektron transferlerini önler. Organik serbest radikalleri stabilize eder ve nihayet organik serbest radikal fonksiyonlarını sonlandırır.

Zn iki mekanizma ile antioksidan görevini yapar: Oksidasyona karşı sülfhidril gruplarını korur, transisyon metaller tarafından reaktif oksijen oluşumunu inhibe eder (92).

Zn'nin dokularda dağılımı: Bir erişkinde total Zn miktarı 2-3 g civarındadır. Tüm vücut Zn'sinin yaklaşık %85'i iskelet kasında ve kemikte, %11'i deri ve karaciğerde, geriye kalan %2-3 'üde diğer dokularda bulunur. En yüksek konsantrasyon retina, prostat, saç ve deridedir. Labil havuz plazma ve de karaciğerdedir (93).

Deniz ürünleri ve et Zn bakımından zengin kaynaklardır. Hayvansal proteinlerin biyoyararlığı daha fazladır. Bitkisel besinlerde ve hububatta, örneğin; mercimek, buğdayda yüksek konsantrasyonda bulunan fosfat bileşikleri ve fitatlar Zn'yi bağlayarak Zn emilimini olumsuz yönde etkiler. Zn'nin biyoyararlığını belirlemede diyet önemli bir rol oynar. Fitatlar Zn ile çözülmeven kompleks oluşturur ve de yararlılığını azaltır. Ortamda Fe ve Cu bulunması Zn absorpsiyonunu azaltır. Hayvansal proteinlerin ise Zn'nin biyoyararlılığını arttırdığı bilinmektedir.

Zn en fazla duodenumda olmak üzere ince barsak boyunca absorbe edilir. İntestinal rezeksiyon geçirenlerde kolaylıkla Zn eksikliğini gelişebileceği hatırd tutulmalıdır.

Zn'nin atılımı başlıca feçes yolu ile olmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda diyetle alınan Zn miktarının değişmesine karşı (örneğin 10 katı kadar) tüm vücut Zn'si relatif olarak sabit kaldığı gösterilmiştir (94, 95).

Altı aydan daha uzun süren Zn eksikliklerinde efektif bir Zn emiliminin olmamasının nedeni intestinal mukoza hücrelerinin yenilenmemesine bağlanmaktadır. Zn'den fakir diyetin 6 aydan daha uzun bir süreden devam etmesi halinde yukarıda açıklanan Zn emilimide artmadığından, tek başına endojen Zn atılımında adaptasyonu sağlayamayacağından Zn eksikliği meydana gelir (95).

Zn, Cu ve serüloplazminin düzeyini düşürmekte ve tümör anjiyogenezini engellemektedir.

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde annelerin çinko yönünden yetersiz beslenmesi, fetal gelişme geriliğine ve konjenital malformasyonlara neden olmaktadır (96).

A. Yaşamı tehdit eden ağır bir Zn eksikliği:

Nedenler:

1. Akrodermatitis enteropatika
2. Total paranteral nütrisyon
3. Penisilamin tedavi sonrası
4. Akut alkol alımı

Klinik bulgular:

1. Büllöz püstüler dermatid
2. Diare
3. Alopesi
4. Mental bozukluklar
5. Hücrel immun yetmezliğe bağlı infeksiyonlar

Bu gruptaki Zn eksiklikleri tedavi edilmezlerse ölüme neden olabilir.

B. Orta derece Zn eksikliği

Nedenler:

1. Nutrisyonel faktörler
2. Malabsorbsiyon
3. Orak hücreli anemi
4. Talasemi
5. Kronik böbrek hastalıkları

Klinik bulgular:

1. Büyüme geriliği
2. Hipogonadizm
3. Deri değişiklikleri
4. İştah bozukluğu, tat duyusunda azalma, karanlığa adaptasyon bozukluğu
6. Yara iyileşmesinde gecikme

C. Marjinal eksiklik

En sık görülen eksiklik şeklidir. Risk grupları: okul öncesi çocuklar, hamileler, yaşlılardır.

Klinik bulgular:

1. Nörosensoryel değişiklikler
2. Oligospermi
3. Serum testosteronunda azalma
4. Hiperammonemia
5. Serum timulin aktivitesinde azalma
6. İL-2 aktivitesinde azalma
7. Okul öncesi çocuklarda fiziksel ve mental gelişmede duraklama
8. Enfeksiyonlara yatkınlık

Zn suplemantasyonuna cevap: İnsanda Zn eksikliğini göstermede kilit bir testtir.

Plazma ve serumda Zn: Plazma ve serum kolay elde edilebileceği için Zn statüsünde ölçümde yaygın olarak kullanılmaktadır. Plazma Zn konsantrasyonu birçok patolojik ve/veya fizyolojik stresler, enfeksiyon, kardiyak infarktüs, hamilelik, fiziksel eforlar, hormonal değişikliklerde Zn alımına bakılmaksızın değişebilir.

Dikkatli kontrollü deneysel çalışmalarda serum Zn konsantrasyonunun faydalı bir indikator olduğu açıktır, ancak Zn statüsünü göstermede yetersizdir.

A.Çinko tedavisine çok iyi cevap veren hastalıklar;

1. Akrodermatitis enteropatika
2. Total parenteral nutrisyon
3. Prasad sendromu
4. Nutrisyonel Zn eksikliği

B.Çinko desteğinden oldukça yararlanan durumlar;

1. Yara iyileşmesi
2. Karanlığa vizüel adaptasyon
3. Tat ve koku duyusu bozuklukları
4. Talasemi ve orak hücreli anemi
5. Kronik tekrarlayan diare
6. Wilson hastalığı

BAKIR

Metabolizması; vücutta toplam 100 mg kadar bulunur. Özellikle mide ve duodenumdan emilir. Günlük diyetle alınan 2-5 miligramının 0.6-1.6 miligramı emildiği tahmin edilmektedir. Barsaklardaki serbest bakır aminoasitlerle kompleks oluşturarak mukozadan geçerler (97). Emiliminde iki basamaklı enerji bağımlı mekanizmalar görev yapar. Total serum bakırının (114 mikrogram/dl) 7 mikrogram/dl'si albumine, geri kalan kısmı serüloplazmine bağlıdır. Serüloplazmin bazı oksidazlara substrat görevi yapar, bunlardan birisi ferröz demirdir ve demirin hücrelerden plazmaya salınımında ihtiyaç duyulur (98). Plazma bakır başta karaciğer olmak üzere dokulara hızlıca (yarılanma ömrü 10-15 dakika) dağılmaktadır. Serüloplazmin bakırın ikinci faz transportundan sorumludur ve karaciğerden dokulara redistübyasyonu sağlar (99). Serüloplazmine bağlı Cu plazmayı daha yavaş bir şekilde terk etmektedir (yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat). Cu metabolizmasında karaciğer önemli bir role sahiptir. Bakırın vücuttan atılımı safra yolu ile olmaktadır.

Cu eksikliğinde anemiye ek olarak büyük damarlarda intramural hemoraji ve anevrizmaya sebep olabilecek elastin sentez anormallikleri görülmektedir (100).

Hiperkupremi ile sıkça karşılaşmaktadır. Normal gebeliğin 3. trimesterinde, subakut ve kronik enfeksiyonlarda, hodgkin lenfoma, akut lösemi, aplastik anemi, hipertiroidi ve hemakromatozis gibi birçok hastalıkta oluşabilir. Daha az sıklıkla da kronik lösemiler, lenfosarkoma, pernisiyöz ve demir eksikliği anemisi, kollajen doku hastalıklarında görülebilir (101). Bu artış diğer akut faz reaktanları gibi seviyesi yükselen kan seruloplazmin artışına bağlıdır.

Hipokupremi ise daha az sıklıktadır. Sebepleri arasında; diyetle yetersiz alım, kwashiorkır, çölyak hastalığı, tropical ve nontropikal şuprular, idiyopatik hipoproteinemiler, nefrotik sendrom, wilson hastalığı, menkes kinky hair sendromu sayılabilir. İnsanlarda nadir bir hastalık olan ve X'e bağlı resesif geçen menkes kinky hair sendromudur. Bu sendrom Xq13.3 geninde yer almaktadır (102).

Uzun dönem parenteral besleme uygulanan hastalarda bakır eksikliği bulguları saptanmıştır. Sendrom hiperferremi, sideroblastoz, ilikte matür granulosit eksikliği, granülosit ve eritrosit prekürsörü hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve megaloblastoid değişiklikler ile bağlantılı bulunmuştur.

Zn aşırı kullanımına bağlı Cu eksikliği ve sideroblastik anemi vakası bildirilmiştir. Hastanın aldığı aşırı Zn, Cu emilimini engellemiş ve bakır eksikliğine neden olmuştur. Zn alımı kesildikten sonra hastanın anemisi düzelmiştir (103).

İnorganik Cu'nun eritrositlerdeki direkt etkisine bağlı olarak hemolitik anemi gelişebilmektedir (104). İnorganik Cu hemoglobin oksidasyonunu hızlandırmakta, pentoz fosfat ve glikolitik yoldaki enzimleri inaktive etmekte ve hücre membranını hasarlandırmaktadır. Buna bağlı membran permeabilitesi ve ozmotik fragilite artmaktadır (105). Wilson hastalığındaki hemolitik anemi de bu yolla gerçekleşmektedir (106).

Cu fibroblast ve endotel growth faktörün kofaktörü olarak anjiyogenezi artırmakta ve kanserin ilerlemesine sebep olmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hasta seçimi;

Haziran 2004–Ağustos 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniği'ne başvuran ve ilk defa multipl miyelom tanısı alan 21 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 21 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 sonuçları hakkında bilgi verildi. Yapılacak olan çalışma Helsinki bildirgesi, yeni TCK kanunları ve İnönü Üniversitesi Etik Kurulu önerilerine uygun planlandı ve devamında da bunlara dikkatle uyuldu.

Yeni MM tanısı alan 21 tane hastanın tedavi öncesi kan tetikleri serum Cu, Zn düzeyleri ve diğer prognostik değeri olan parametreler (CRP, β 2-Mikroglobulin, sedim, LDH) ve hastaların evreleri tespit edildi. Hastalara tanı sonrası tedavileri başlandı, tedavilerinin devam ettiği ve hastalığın gerileme tespit edildiği dönemlerde kontrol kanları serum Cu, Zn düzeyleri ve diğer prognostik değeri olan parametreler yeniden çalışıldı. 18 sağlıklı, ek hastalığı olmayan gönüllülerden, sadece serum Cu, Zn düzeyleri çalışıldı. Hastalardan serum Cu, Zn düzeyleri ile beraber diğer prognostik parametrelerin çalışmasının sebebi; elde edilen serum Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının prognozdeki değerleri kanıtlanmış parametrelerle karşılaştırarak sonuçların ilişkili olup olmadığını tespit etmektir.

Hasta grupları olarak 21 tane yeni tanı alan MM hastasının tedavi sonrası 18 tanesinden kontrol serum Cu, Zn değerleri, Cu/Zn oranı ve diğer prognostik değeri olan parameter çalışıldı. 3 hasta takip sırasında öldü. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun tanıda ve de tedavi sonrasında Cu ve Zn preparatları kullanmadıkları teyid edildi.

B. Serum örneği toplanması

7 cc kan örneği sabah saatlerinde üst ekstremite periferik venden steril stainless steel iğne uçlu plastik enjektörlerle alınarak BD vacutainer kuru (eser elementlerden arındırılmış) kırmızı kapaklı tüplere bırakıldı. Her kan örneği alındıktan sonra, en geç 40 dakika içinde 4000 devir/dakikada 5 dakika boyunca santrifüj edilerek serumu ayrıldı, yeni bir BD vacutainer kuru (eser elementlerden arındırılmış) kırmızı kapaklı tüpe bırakıldı. Hemolizli kan örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Toplanan serumlar çalışma için -20 santigrad derecede dolapta saklandı.

C. Analitik metod

Cu normal serum seviyesi 70-120 mcg/dl, Zn normal serum seviyesi 70-150 mcg/dl olarak kabul edildi. Kan serum Cu, Zn seviyeleri tespit için Perkinelmer atomic absorpsiyon spektrofotometre A Analyst 800 cihazı ve firmanın onayladığı orjinal kitleri kullanıldı. CRP seviyesi tespiti için DADE Behring cihazı ve orjinal kitleri, β 2 mikroglobulin tespiti için BN 100 Behring cihazı ve orjinal kitleri kullanıldı. Kitlerin kullanımından önce cihazlarda kontrol ayarları yapıldı. Toplanan serumlardan Cu, Zn düzeyleri, atomic absorpsiyon spektrometresi (perkin elmer) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda kontrol analizleri yapıldıktan sonra, serum örneği analizi yapıldı.

D. İstatistiksel Metodları:

Sonuçlar SPSS 11.0 programı kullanılarak ve ortalama \pm standart sapma olarak değerlendirilmiştir. MM tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmak için wilcoxon metodu kullanılmıştır. Sağlıklı gönüllüler ve MM hastaları arasındaki serum Cu, Zn değerleri ve Cu/Zn oranı student t-testi ile karşılaştırılmıştır ve $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Tedavi öncesi serum Cu, Zn değerleri ve Cu/Zn oranı ile diğer prognostik değeri olan parametreler arasındaki ilişkiler pearson korelasyon metodu kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 21 hastanın 10'u erkek ve 11'i kadındı, 18 tane de sağlıklı gönüllü kontrol grubu seçildi. Durie-Salmon sınıflamasına göre hastaların 3 tanesi evre 1A (% 14.3), 3 tanesi evre 2A (%14.3), 8 tanesi evre 3A (%38.1), 7 tanesi evre 3B (%33.3) idi. Yaş ortalaması 61 (44-78) olan hastaların dokuzunda litik lezyon mevcut değildi, 1 hastada (%4.5) plazmasitom mevcuttu, kalan 11 hastanın 2'sinde (%9.1) 3'den az litik lezyon, 9'unda (%31.8) 3'den fazla litik lezyon mevcuttu. Tanısı konan ve tedavisi başlanan 21 hastanın özgeçmiş sorgulamalarında eşlik eden başka bir kanseri olmadığı teyid edildi. Hastalardan 3 tanesi böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz programındaydı ve bu hastalarda böbrek yetmezliğine sebep olabilecek ek bir hastalık tespit edilemedi ve multipl miyelom komplikasyonuna bağlı oluştuğuna karar verildi ve çalışmaya alındı. Multipl miyelom tanısı alan 21 hastanın takipleri sırasında 2 hasta enfeksiyon sebebiyle (menenjit, sepsis) öldü. Ölen 2 hastanın her ikisi de evre 3B idi. Ölen hastalardan 1 tanesinin serum Cu değeri (246) diğer hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre çok yüksekti, serum Zn değeri (40) ise düşüktü, Cu/Zn oranı (6) yüksekti, KI'de % 100 plazma hücre infiltrasyonu vardı, sedim değeri 175, LDH değeri 1356 U/L'ydi, diğerinin ise Cu/Zn oranı yüksekti (1, 23). Ölen 3. hastanın kan serumu iki defa çalışılmasına rağmen ayrıştırılamadı ve kontrol serumu çalışılmadı. Bunun sebebi olarak hastada artmış M proteini düşünüldü ve plazmaferez planlandı tedaviyi kabul etmeyen hasta kendi isteğiyle taburcu edildi ve evde öldüğü öğrenildi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan ve prognostik değeri olduğu kabul edilen serum CRP ve β 2 mikroglobulin değerleri arasında ($r=0.508$, $p=0.019$), MM evresi (durie-salmon sınıflaması) ve β 2 mikroglobulin değerleri arasında ($r=0.590$, $p=0.005$) beklendiği gibi pearson korelasyon metoduyla pozitif ilişki tespit edildi. Serum Cu değerleri açısından hastalar (ort. 98) ve sağlıklı kontrol grubu (ort. 100.5) arasında student-t testi ile anlamlı bir değer elde edilememesine rağmen serum Cu ve β 2 mikroglobulin değerleri arasında ($r=0.611$, $p=0.03$) pearson korelasyon metoduyla pozitif ilişki tespit

edildi . MM’da prognostik değeri olan parametrelerden LDH düzeyi ile Ca ($r=0.490$, $p=0.24$) ve serum Cu ($r=0.458$, $p=0.37$) değeri arasında pearson korelasyon metoduyla pozitif ilişki tespit edildi. Tedavi öncesi ve tedaviden sonraki serum Zn değerleri karşılaştırıldığında değerlerde artış olduğu tespit edildi. Hastalarda serum Zn düzeyi ortalama değeri 98.9 iken tedavi sonrasında ortalama 109.7’ye yükseldi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.005$) bulundu. Hastalar (ortalama 60.6) ve sağlıklı kontrol grubu (ortalama 78.4) arasında serum Zn değerlerinin yapılan karşılaştırmasında ise serum Zn düzeyi Student-t testi ile istatistiksel olarak hastalarda daha düşük bulundu ($p=0.04$).

Serum Cu değerleri hastalar (ortalama 98) ve sağlıklı kişiler arasında (ortalama 100.5) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

MM hastalarında serum Cu/Zn oranı 1.8 iken sağlıklı kişiler arasında bu değer 1.3 olarak daha düşük tespit edildi.

Tablo 2. Multipl miyelom ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalı serum Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranları

	GRUP	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.
CU	Multipl miyelom	21	98.9048	40.48445	8.83443
	Sağlıklı kontrol	18	100.5556	30.05724	7.08456
ZN	Multipl miyelom	21	60.6667	22.24710	4.85471
	Sağlıklı kontrol	18	78.4444	10.98781	2.58985
CU/ZN	Multipl miyelom	21	1.8905	1.20424	0.26279
	Sağlıklı kontrol	18	1.3133	0.46711	0.11010

Hastaların tanıda bakılan hematolojik parametrelerinde tedavi sonrası bir miktar düzelme olduğu tespit edildi; serum LDH düzeyi (ortalama 603, ortalama 461, sırayla), sedimantasyon hızı (ortalama 114, ortalama 92, sırayla), serum β 2 mikroglobulin düzeyi (ortalama 17, ortalama 19, sırayla).

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan kontrol hematolojik parametreler

	N	Ortalama	Std. Sapma
K.İ. Plazma H. Oranı	21	24.4948	29.39709
Sedim.	21	114.8571	38.94006
Sedim. (kontrol grubu)	18	92.5000	38.62124
β 2 mikroglobulin	21	17.3724	28.82925
β 2 mikroglobulin (kontrol grubu)	18	9.2569	21.32904
CRP	21	24.4948	29.3970
CRP (kontrol grubu)	18	35.3056	48.01634
LDH	21	603.2381	588.94965
LDH (kontrol grubu)	18	461.7500	248.07351

Tablo 4. Hastaların tanı esnasında İg değerleri

İg Değerleri	N	Ortalama	Std. Sapma
İg Lambda	21	2,6371	5,48410
İg G	21	36,7843	43,46420
İg A	21	5,0429	10,49266
İg M	21	1,0167	2,98795
İg Kappa	21	8,8205	10,07567

TARTIŞMA

Çinko eksikliğinde lenfopoez ve miyelopoezde apopitoz bozulur (107). Bazı laboratuvarlarda yapılan çalışmalarda diyetle gereğinden az Zn alımının insan, fare ve primatlarda hücre hasar onarımında eksiklik ve antikor bağımlı cevapta bozukluğa neden olduğu tespit edilmiştir (108-110). Zn eksikliğinde çocuk ve yetişkinlerde enfeksiyon sıklığı ve süresinde artma olduğu görülmüştür (111). Ayrıca immün sistem yaşlanması artmıştır. Zn eksikliği stres olarak algılanmakta ve hipotalamus-pituiter-adrenal aks devreye girerek glukokortikoid yapımını artırmakta böylece glukokortikoid aracılıklı apopitoz lenfopeni ve timik atrofide anahtar rolü üstlenmektedir. Zn eksikliğinin lenfopoez yetersizliğine ve fonksiyonunda bozukluğa sebep olduğu açıkça görülmüştür. ZE'de kemik iliğinde B hücre kompartmanı azalmakta ve bu hücrelerin çoğu bcl-2 eksprese etmektedir. ZE pre-T ve B hücrelerinin apopitozisini hızlandırmakta, farelerde ZE'nde timus atrofisi gelişmektedir (112). Bu hızlanmış apopitoz lenfopeninin ve konak savunmasının zayıflamasının nedenini açıklamaktadır. Zn alımı orta derece ZE olan hastalarda immün sistemin gelişmesini sağlamaktadır (113, 114). Çocuklarda Zn tedavisiyle CD3, CD4 ve CD4/CD8 oranında artış tespit edilirken CD8 ve CD20 de değişiklik gösterilememiştir (115). Bu bilgiler ışığında MM hastalarının neden daha fazla enfeksiyona meyilli olduğunu ve enfeksiyondan ölen 2 hastamızdan birinde tespit ettiğimiz çok yüksek serum Cu değeri (240) ve düşük olan serum Zn (40) değerinin hastanın enfeksiyona ne kadar eğilimli olduğunu göstermiştir. Enfeksiyondan ölen diğer hastada da benzer şekilde, ama çok belirgin olmayan serum Cu yüksekliği ve düşük serum Zn düzeyi tespit edildi.

Bucher ve Jones erişkin malign lenfomalı hastalarda serum Cu, Zn değerlerini ve Cu/Zn oranlarını ölçmüşler ve Cu/Zn oranını malign lenfomalar ve HL'da hastalık aktivasyonuna karar vermede kullanılabilecek bir kriter olduğuna karar vermişlerdir (116). Benzer bir çalışma da pediatrik yaş grubunda Ankara Üniversitesi pediatri kliniğince NHL hastalarında yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (117). Yine aynı merkezde yapılan

çocuk akut lösemi tanısı alan hastalarda serum Cu yüksekliği ve serum Zn düşüklüğü tespit edilmiştir ve serum Zn düzeyinin 70 mcg altında olanlarda yaşam süresinin daha kötü olduğu gösterilmiştir (118). Hodgkin lenfomalı 135 hastada bakılan serum Cu, Zn değerleri hastalıklı kişilerde sağlıklı kişilerle karşılaştırılınca serum Cu ve Cu/Zn oranının daha yüksek ve Zn oranının daha düşük olduğu bulunmuştur . Tedavi ile bu hastalarda Cu oranı düşmüş ve Zn oranı yükselmiştir. HL'da serum Cu değeri ve Cu/Zn oranı histopatolojik değişim, klinik evre ve prognozla kuvvetli korelasyon göstermiştir (119). Biz çalışmamızda serum Zn değerlerini hastalıklı grupta daha düşük olarak bulduk. Bu da HL, NHL gibi bir hematolojik malignite olan MM'da da serum Zn değerlerinin düşüşü benzer bulgular sergilemekte olduğunu gösterir. Serum Cu değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmasada bizim elde ettiğimiz sonuçlarda serum Cu değerlerinde kontrol grubuna göre bir miktar yükseklik mevcuttu. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Yüksek serum Cu değerleri lenfoproliferatif hastalık, over, meme, gastrointestinal kanserler, sarkomalar ve diğer birçok malign tümörlerde de yüksek bulunmuştur (120). Raphael ve ark. Solid tümörü olan 138 hasta ve 70 sağlıklı kişide çalıştıkları serum Cu, Zn, eritrosit Cu, Zn düzeylerini çalışmıştır. Sonuç olarak kanserli hastalarda serum Cu ve eritrosit Zn düzeyinin yükseldiğini ve hepatik metastazı olan hastalarda daha da yüksek seviyelere ulaştığını göstermiştir (121). Serum seruloplazmininin akut faz reaktanı olduğu göz önüne alınırsa serum Cu düzeyindeki artışın seruloplazmine paralel olduğu hatırlanmalıdır. Serumda bulunan Cu'nun %95'i seruloplazmin ile taşınmaktadır ve mevcut yöntemle kliniğimizde bakılan Cu değerinin büyük kısmını da bu seruloplazmine bağlı Cu tarafından oluşturulmaktadır.

F. Martin Lagos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 20 kanser, 21 kardiyovasküler hastalığı olan toplam 41 hasta ve 80 sağlıklı kontrolden serum Cu, Zn düzeyleri bakılmıştır. Serum Cu, Zn düzeyleri yaş grupları (65 yaş altı ve 65 yaş üstü) ve cinsiyet (erkek ve kadın) arasında fark göstermezken jinekolojik malignensisi olan 7 hastada serum Zn düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (0.74 ± 0.22 , $p < 0.05$). Kardiyovasküler hastalığı olan 21 hastanın koroner hastalığı olan 9 hastada da

serum Zn düzeyi kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (0.71 ± 0.23 , $p < 0.05$). Diğer kanser tiplerinde de serum Zn düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (122). Bazı çalışmalarda malignensisi olan hastalarda serum Zn değerleri yüksek bulunmasına rağmen F. Martín-Logos ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları da malignensisi olan hastaların serum Zn değerlerinde düşüş vardı ve sonuç olarak ZE'de malignensiye eğilim artmaktaydı, Zn koruyucu bir rol üstlenmekteydi. Bu da muhtemelen Zn'nin vitamin A'yı karaciğerden mobilizasyonunu aktive etmesine bağlıdır. Bu vitaminin serbest radikallere karşı koruyucu olduğundan karsinogenik gelişimi engelleyebileceği ileri sürülmüştür (Syzmonsha et al. 1991). Zn ve Cu beraber birçok kimyasal reaksiyonlarda rol oynamakta özellikle süperoksit dismutaz enziminde kofaktör görevini üstlenmektedir (Yücel et al., King and Keen 1994). Aynı zamanda kanser oluşumundan ve ilerlemesinden sorumlu olan serbest radikal oluşumuna sebep olan anyon süperoksitten korunmayı sağlarlar (Mc Grath et al. 1995., Johnson and Fischer 1992). Birçok çalışmada meme kanseri (Yücel et al. 1994, Grupta et al. 1991) ve prostat kanseri (Picurelli et al 1991, Likili et al. 1991) sağlıklı kontrollere göre belirgin düzeyde serum Zn düzeyini düşük bulmuştur. Serum Zn düzeyine yönelik yapılan birçok çalışmada kanserli hastaların çoğunda yüksek düzeyler tespit edilmiştir. Meme kanseri (Grupta et al. 1991), gastrik kanser (Liu 1991), kolorektal kanser (Grupta et al. 1993), jinekolojik kanserde (Chan et al. 1993), serum Zn düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmesine rağmen, servikal kanser (Arumanayagam et al. 1993) ve beyin meningiomasında (Yashida et al. 1993) sağlıklı kontrol ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (122).

MM'lı 14 hastada yapılan bir çalışmada eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz düzeyinin tedavi sonrası seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (123). Bilindiği gibi eser elementlerden Zn, Cu ve demir, selenyum yapısına girdikleri enzimler aracılığıyla (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz...) antioksidan etkiye sahiptirler. Böylece Zn, Cu, Se yaşlanmadan kansere kadar değişen geniş bir spektrumda rol oynayan serbest radikalleri tahrip ederler. Oksijen radikallerinin olumsuz etkilerinin bertaraf edilmesi, hücre membran integrasyonunu sağlayarak kanser riskini azaltır ve

yaşlılığı da yavaşlatabilir (124). Ayrıca Zn metallathionein kompleksi de hücre tamirini hızlandırır, lipid peroksidasyonunu azaltır, hücrel organellerin membran stabilitesini sağlar ve DNA hasarını engelleyerek kansere karşı koruyucu etki yapar.

Bazı kanserli hastalarda Zn durumu ile tümör hacmi ve tümör evreleri ile ilişki kurulabilmiştir (125). Yaşama sürelerini Zn durumu yeterli olan veya Zn desteği alan hastalarda çok daha uzun olduğu görülmüştür. Diğer bir özelliğe Zn'nin Zn fingerler aracılığıyla tümör süpresör genlere p53 gibi olumlu etki yapmasıdır (126, 127). Türkiye'de eser elementlerde Zn, Fe ve Se'nin nutrisyonel eksikliği araştırmalarla gösterilmiştir. Bu elementlerden bazı kanser türlerinde (çocukluk malign lenfoması, akut lösemiler) düşük olduğu Cu'nun yüksekliği ile bereber araştırmalarla saptanmıştır (126).

ALL'li 12 ve lenfomalı 26 çocukta yapılan bir çalışmada serum Zn düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($P<0.05$) düşük bulunmuştur (128). Birçok çalışmada Zn eksikliğinin T hücre disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (2). Diğer yandan bozulmuş hücrel immun fonksiyonlar malignite oluşumunda anahtar rol oynamaktadır (4). Pre B Cell ALL, HL, NHL'de serum Zn düzeyi düşük bulunurken T-ALL ve Burkitt lenfomada anlamlı bir düşme tespit edilememiştir (128).

Pizzolo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hematolojik malignitesi olan 267 hastada serum Fe, plazma fibrinojen, sedim, serum Cu, alfa 2 globulin ve diğer hematolojik parametreler bakılmış. Bu hastalarda HL, NHL, ALL ve meme kanseri olan hastalarda serum Cu düzeyi ve sedimentasyon değerlerinde benzer özelliklerde anormallikler tespit edilmiştir. Diğer hastalarda KLL, MM ve KML'de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (129). Bizim MM hastalarında yaptığımız çalışmada da sedim, serum Cu değerleri arasında ve Cu değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edemedik bu da benzer sonuçlar elde ettiğimizi göstermektedir.

Rosas R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 17 lenfoma, 15 akut lösemi, 12 kronik lösemi ve 95 sağlıklı kontrol grubunda serum Cu, Zn seviyeleri çalışılmıştır. Akut ve kronik lösemisi olan hastalarda serum Cu düzeyi sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksekti [(80.6 ± 15.6), (95.7 ± 28.9), (54.4 ± 8.9), sırasıyla ($P<0.05$)]. Serum Zn düzeyleri ise akut lösemi (66 ± 15.6), kronik lösemi (74.8 ± 14.7), ve lenfoma (77.2 ±

22.6) hastalarının sağlıklı (100.4 ± 14) kişilere göre anlamlı derecede daha düşüktü ($P < 0.05$). 23 hasta 13 aylık takip sırasında ölmüş olup ve bu hastaların serum Zn düzeyleri (68 ± 21) sağlıklı kişilerle (76 ± 15) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($P < 0.05$) düşük bulunmuştur (130). Bu sonuç bizim çalışmamızda enfeksiyon sebebiyle ölen ve ileri evre (evre 3B-durie-salmon sınıflaması) olan serum Zn düzeyi düşük, Cu düzeyi yüksek iki hastamızda da benzer durum sergilemektedir. Bu çalışmada göstermiştir ki; kanserli hastalarda tanı ve tedavi sırasında Cu ve Zn düzeylerinde değişiklikler olmaktadır. Gelecekte risk gruplarının belirlenerek, bu elementlerin verilmesi ile kanser önlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı gündeme gelecektir. Ayrıca bu hastalara Zn verilmesinin enfeksiyonları önlemedeki etkisi araştırılmaya açıktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MM hastalarında serum CRP, LDH, β 2 mikroglobulin, sedim düzeyleri sağlıklı kişilere göre daha yüksek seviyelerde tespit edildi.
2. CRP, LDH, β 2 mikroglobulin, sedim düzeyi ile prognoz arasında negatif korelasyon bulundu ve bu parametrelerin prognostik değerleri olduğu görüldü.
3. MM hastalarında serum β 2 mikroglobulin-CRP, β 2 mikroglobulin-Cu, LDH-Cu, LDH-Ca²⁺, hastalık evresi- β 2 mikroglobulin değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.
4. MM hastalarında serum Cu değerlerinde tedavi öncesi, sonrası ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen serum Cu değerleri MM'lı hastalarda daha yüksek tespit edildi.
5. Serum Zn değerlerinin istatistiksel olarak analizi yapıldığında tedavi öncesi (ortalama 98.9) ve tedavi sonrası (ortalama 109.7) anlamlı olarak ($P < 0.05$) artış tespit edildi.
6. Serum Zn değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası MM hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmasında ise sağlıklı olanlarda (ortalama 60.6) hasta olanlara göre (ortalama 78.4) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.05$) daha düşüktü.
7. MM hastalarında serum Cu/Zn oranı sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek tespit edildi (1.8 ve 1.3 sırasıyla)
8. Serum Zn düzeyi düşük hastalara Zn desteği yapılarak hastalığın prognoz ve hastalıkta görülen enfeksiyon sıklığını önlemedeki etkili olup olamayacağı başka çalışmalarla tespit edilmelidir.

ÖZET

MULTIPL MYELOM HASTALARINDA SERUM BAKIR VE ÇİNKO DÜZEYLERİNİN VE BAKIR/ÇİNKO ORANININ HASTALIK SEYRİNDE PROGNOSTİK ÖNEMİ

GİRİŞ VE AMAÇ: MM plazma hücrelerinin malign çoğalmasına bağlı olarak artmış monoklonal İg düzeyleri, böbrek bozuklukları, kemik lezyonları, hiperkalsemi ve anemi ile seyreden hematolojik kanserdir. Çalışmamızın amacı MM hastalarında serum Cu, Zn düzeylerini ve Cu/Zn oranlarının hastalığın prognozundaki önemini ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma için yeni tanı konmuş 21 tane MM hastasının tanı esnasındaki serum Cu, Zn düzeyleri, Cu/Zn oranları ölçüldü. 18 hastanın tedavi sonrası bu parametrelerinin kontrollerine bakıldı. Aynı hastalarda eş zamanlı olarak MM'da prognostik önemi olan diğer hematolojik parametreler de (sedim, LDH, CRP, β 2 Mikroglobulin) bakıldı. Herhangi bir hastalığı olmayan 18 sağlıklı, gönüllü kontrol grubu seçildi.

BULGULAR: MM hastalarında serum Cu düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Serum Zn değerleri MM'lı hastalarda daha düşük tespit edildi (ortalama 98.8). Tedavi sonrası serum Zn değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi (ortalama 109.7), ($P<0.05$). Serum Zn düzeyleri karşılaştırıldığında MM hastalarında (ortalama 60.6), sağlıklı kontrollere göre (ortalama 78.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($P<0.05$) daha düşük bulundu.

SONUÇ : Serum Zn değerleri MM hastalarında prognostik değere sahip diğer parametrelerle (LDH, CRP, β 2 Mikroglobulin) karşılaştırıldığında pozitif korelasyon göstermektedir. MM hastalarında Cu düzeyi ve Cu/Zn oranının prognozu belirlemede yetersiz kalmasına rağmen bu parametreler prognozu tahmin etmede yol gösterici olabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Multipl miyelom, Cu/Zn oranı, serum Cu, Zn düzeyleri

S U M M A R Y

THE PROGNOSTIC VALUE OF SERUM COPPER, ZINC LEVELS AND CU/ZN RATIO IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

INTRODUCTION: MM is a haematologic malignancy with increased monoclonal Ig levels, renal lesions, hypercalcemia and anemia due to the malign increase of plasma cells. The aim of our study is to define the prognostic value of serum Cu, Zn levels and Cu/Zn ratio in MM patients.

MATERIALS AND METHODS: In this study we measured serum Cu, Zn levels in selected 21 patients that had MM diagnosis for the first time. In 18 MM patient the controls of these parameters were evaluated after the therapy. Also in these patients the parameters (such as sedim, LDH, CRP, β 2 Microglobulin) that have prognostic value in MM were studied. We selected 18 healty volunteer control group that have any diagnosed disease.

RESULTS: Serum Zn levels were lower in patients with MM (mean 98.9). After therapy it is detected statistically significant increase in serum Zn levels (mean 109.7), ($P < 0.05$). When we compare the MM patients with healty volunteer group we detected statistically significant low levels of serum Zn in MM patients (mean 60.6) than healty volunteer group (mean 78.4), ($P < 0.05$).

CONCLUSION: It shows positive correlation when serum Zn levels were corresponded with other haematologic parameters (such as LDH, CRP, β 2 Microglobulin). Although serum Cu levels and Cu/Zn ratio is not sufficient to determine the prognosis in MM patients, these parameters may be a guide to guess it.

KEYWORDS: Multiple myeloma, Cu/Zn ratio, serum Cu, Zn levels

KAYNAKLAR

1. Castro CE. Micronutrients, chromatin alterations and cancer. In Nutrition and Origins of edited by C.E Castro, California. Academic press 1989;31-45
2. Keen. C. L. Zinc deficiency and immune function. Annu Rev Nutr 1990.10.415-431
3. Wellinghausen, N, Kirchner, H, Rink, L (1997). The immunobiology of zinc immunol. 1997;18.519-521
4. Prasad A.S. Zinc and immunity in Trace Elements in Humans, edited by A.O. Çavdar Ankara TÜBİTAK Printing unit. 1997;1-11
5. Çavdar A., O. Yavuz G., Babacan E., Gödaşoglu S., Ünal E., Ertem U., Parnir A., Yücesan S., Gökçora H., Uluoğlu Ö., İkinciogulları E., (1994) Burkitt's Lymphoma in Turkish children: Clinical. Viral (EBV) and molecular studies.1994;4-14
6. Ma EL, Jiang ZM Ion-exchange chromatography in simultaneous determination of serum, copper and levens in patients with cancer of digestive tract. Chim. Med. J. Engl. 1993;106:118-121
7. İshida T, Dorfman HD. Plasman cell myeloma in unusually young patients: a report of two cases and rewiev of the literature. Skeletal Radiol 1995;24:47-51
8. Crapper RM, Deam DR, McKay IR.Paraproteinemia in homosexual men with HIV infection. Amj Clin. Pathol. 1987;88:348
9. Bergsagel D. The Incidence and epidemiolgy of plazma cell neoplasms. Stem Cells 1995;13 (suppl 2): 1-9.
10. Pottern LM, Gait JJ, Nam JM et al. LILA and multiple myeloma among black and whitemen: evidence of a genetic association. Cancer Epidemiol Biomarkers Prey 1992;1:177-182.
11. Preston DL, Kusumi 5, Tomonaga M etal. Cancer incidence in atomic-bomb survivors. Part m: Leukemia, lymphoma and multiple miyeloma. 1950-1987. Radiat Res 1994;137 (Suppl 2): S68-S97.
12. Konrad RI, Kricka U, Goodman DPR, et al. Brief report: myeloma-associated paraprotein directed against the 1-IIIV-1p24 antigen in an HIV-1 seropositive patient. N Engl. J. Med. 1993;328:1817-1819.
13. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and multiple myeloma in patients with rheumatoid arthritis. J. Chron Dis 1978; 31:691-696.
14. Riedel DA, Pottern LM, Blattner WA. Epidemiology of multiple myeloma. In: Wiemik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds. Neoplastic Diseases of the Blood Vol.1 NewYork: Churchill Livingstone, 1991;1:347-372.
15. Zandecki M, Lai IL, Facon T. Multiple Myeloma: Almost all patients are cytogenetically abnormal. Br. J. Haematol. 1996;94:217-227.
16. Moscinski LC, Ballester OF. Recent progress in multiple myeloma Hematol. Oncol. 1994;12:111-113.
17. Zandecki, M, Lai JL. Facon T. Multiple Myolama: Almost all patients are cytogenetically abnormal Br. J. H aematol. 1996-94: 21-227
18. Shaughnessy J., Tian E, Bell T., etal. Molecular cytogenetic analysis of chromosome 13q14, site of a putative tumor suppressor gene in multiple myeloma. Blood 92 (suppl 1), 1998:259 a: 2-23

19. Seong C, Delasalle K, Hayes K, et al. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998;101:189,
20. Hallek M, Leif Bergsagel P, Anderson KC: Multiple Myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91:3
21. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia or amyloidosis. *Blood* 1985;66(2):380,1 .
22. Lai JL, Zandecki M, Mary J. Y. et al. Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood* 1995;85:2490-2497
23. Sawyer J. R., Waldron JA, Jagannath S, Barloing B, Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1995;82:41-49
24. Portier M, Moles J-P, Mazars G-R, et al. P53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992;7:2539,
25. Bakkus MHC, Vanriet I, Vancamp B, et al. Evidence that the clonogenic cell in multiple myeloma originates from a pre-switched but somatically mutated B-cell. *Br J Haematol.* 1994;87:68-74.
26. Bergsagel DE. Plasma cell myeloma: Biology and treatment. *Ann. Rev. Med.* 1991;42:167.
27. Epstein B. et al. Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1990;322:664.
28. Portier M, Moles JP, Mazars gr, ET AL. P53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992;7:2539-2543
29. Weinstein PD, Cebra JJ. The Preference for switching to IgA expression by Peyer's patch germinal center B cells is likely due to the intrinsic influence of their microenvironment. *J. Immunol.* 1991;147:4126-4135
30. Briere F, Servet-Delprat C, Brion JM, Saint-Remy JM, Banchererau J. Human interleukin 10 induces naïve surface immunoglobulin D+(sIgD+) B cells to secrete IgG1 and IgG3. *J. Exp Med.* 1994;179:757-762
31. Ralph QM, Brisco MJ, Joshua DE, Brown R, Gibson J, Morley AA. Advancement of multiple myeloma from diagnosis through plateau phase to progression does not involve a new B-cell clone: evidence from the Ig heavy chain gene. *Blood* 1993;82:202-206.
32. Bergsagel PL, Smith AM, Szczepek A, et al. In multiple myeloma, clonotypic B lymphocytes are detectable among CD19 (+) peripheral blood cells expressing CD38, CD56, and monotypic Ig light chain. *Blood* 1995;85:436-447.
33. Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997;276: 1851-1854.
34. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J. Chron Dis* 1978;31:691-696
35. Shiran A, Brenger B, Laor A, et al. Increased risk of cancer in patients with Gaucher's disease. *Cancer* 1993;72:219-224
36. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995;85:863-872.

37. 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.
38. Caligaris-Cappio F, Bergui L, Gregotetti MG, et al. Role of bone marrow stromal cells in the growth of human multiple myeloma. *Blood* 1991; 77:2688-2693.
39. Westendorf JJ, Ahmann GJ, Armitage RJ, et al. CD40 expression in malignant plasma cells. Role in stimulation of autocrine IL-6 secretion by a human myeloma cell line. *J. Immunol.* 1994;152:117-128
40. Lokhorst HM, Lamme T, de Smet M, et al. Primary tumor cells of myeloma patients induce interleukin-6 secretion in long-term bone marrow cultures. *Blood* 1994; 84:2269-2277.
41. Solary E, Guiguet M, Zeller V, 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;39:163-171.
42. 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.
43. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. IL-6 produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J. Immunol.* 1990;145:3297-3303.
44. Zhang XG, Bataille R, Jourdan M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor synergizes with interleukin-6 in supporting the proliferation of human myeloma cells. *Blood* 1990;76:2599-2605.
45. Cazzolino F, Torcia M, Aldinucci D, et al. Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 1989;74:380-387.
46. King MA, Nelson DS. Tumor cell heterogeneity in multiple myeloma: antigenic, morphologic and functional studies of cells from blood and bone marrow. *Blood* 1989;73:1925-1935.
47. Dune BG, Grogan TM. CALLA-positive myeloma: an aggressive subtype with poor survival. *Blood* 1985;66:229-232.
48. Takishita M, Kosaka M, Goto T, Saito S. Cellular origin and extent of clonal involvement in multiple myeloma: genetic and phenotypic studies. *Br. J. Haematol.* 1994;87:735-742.
49. Terstappen LW, Johnsen S., Segers-Nolten IM, Loken MR. Identification and characterization of plasma cells in normal human bone marrow by high-resolution flow cytometry. *Blood* 1990;76:1739-1747.
50. Harada H, Kawano MM, Huang N, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993;81:2658-2663.
51. Uchiyama H, Barut BA, Chauhan D, Cannistra SA, Anderson KC. Characterization of adhesion molecules on human myeloma cell lines. 1992;80:2306-2314.
52. Kawano MM, Huang N, Harada H, et al. Identification of immature and mature myeloma cells in the bone marrow of human myelomas. *Blood* 1993;82:564-670.
53. Ryan DH, Nuccci BL, Abboud CN, Winslow JM. Vascular cell adhesion molecule-1 and the integrin VLA4 mediate adhesion of human B cell precursors to cultured bone marrow adherent cells. *J Clin Invest* 1991;88:995-1004.

54. 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.
55. Sugahara H, Kanakura Y, Furitsu T, 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.
56. Shibayama H, Tagawa H, 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.
57. Norgaard O. Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years. *BR. J. CANCER* 1971;25:417
58. Garrett JR, et al. Production of lymphostatin, a bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:526.
59. Hodler J. Über das Vorkommen osteoplastischer Knochenveränderungen bei der Kahlerschen Krankheit. *Schweiz Med Wochenschr* 1958;88:1056
60. Schey, S Osteosclerotic myeloma and "POEMS" Syndrome. *Blood Reviews* 1996;10:75-80
61. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. *Medicine* 1980;59:311-322
62. Miralles GD, O Fallon JR, Talley NJ. Plasma cell dyscrasias with polyneuropathy: the spectrum of POEMS Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992;327(27):1919-1923
63. Osserman EF. Plasma cell myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1959;261:952-1006
64. Dubrey S, Mendes L, Skinner M, Falk RH. Resolution of heart failure in patients with AL amyloidosis. *Ann Intern Med* 1996;125:481-484
65. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:1845.
66. Hind CRK, Baitz ML, Pepys MB. Amyloidosis in multiple myeloma and other paraproteinaemias, edited by W Delamore, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986;234
67. McCarthy J, Proctor SJ. Cerebral involvement in multiple myeloma. *Cancer* 1991;67:1900
68. Ullrich S, Zolla-Pazner S. Immunoregulatory circuits in myeloma. *Gun Hematol* 1982;11:87.
69. Petersan J, et al. B lymphocyte function in multiple myeloma: Analysis of T cell-dependent and monocyte-dependent antibody production. *Eur J Hematol* 1989;42:193
70. Cheson BD, et al. Defective opsonization in multiple myeloma. *Blood* 1980;55:602
71. Savage DG, Lindenbaum J, Garret T. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47.
72. Chandy KG, Stockley RG, Leonard RCF, et al. Relationships between serum viscosity and intravascular IgA polymer concentration in IgA myeloma. *Gun Exp Immunol* 1981;46:653.
73. Cohen I, et al. Plasma cell myeloma associated with an unusual myeloma protein causing impairment of fibrin aggregation and platelet function in a patient with multiple malignancy. *Am. J. Med.* 1970;48:766

74. Pasmantier MW, Azar HA. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma cancer 1969;23:167
75. Law IP, Blom J. Secondary malignancies in patients with multiple myeloma. *Oncology* 1977;34:20
76. Bataille R, Grenier J. Serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma. A Critical review. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1829
77. Barlogie B, et al. High serum levels of lactate dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann. intern. MED.* 1989;110:521
78. Joshua DE, Brown RD, Gibson J. Prognostic Factors in Myeloma: What They Tell Us About the Pathophysiology of the Disease. *Leuk. Lymph.* 1994 ;15:375-381
79. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C reactive protein and serum β 2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992;80:733-737.
80. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.* 1991;115:931-935
81. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975;36:842
82. Sporn JR, McIntyre OR. Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients. An analysis of recent treatment results. *Semin. Oncol.* 1986;13:3-18.
83. Medical Research Council. Myelomatosis: Comparison of melphalan and cyclophosphamide. *Br. J. Haematol.* 1971;1:640.
84. Alexanian R, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 1995 ;32(1):20-30
85. Alexanian R, Dimopoulos MA. The treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:484-489.
86. Cook G, Sharp R, Tansey P, Franldin JM. A phase I/II trial of Z/Dex (oral idarubicin and dexamethasone) an oral equivalent in multiple myeloma. *Br. Haematol.* 1996;93:931-934.
87. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.* 1984;310:1353.
88. 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.
89. Green A, Parker M et al. Zinc Finger Proteins: A Bridge Between Transition and Gene Regulation. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1998;11:103
90. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Schulert A, Sanstead HH. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism, and dwarfism. *J. Lab. Clin. Med.* 1963;61:537-49
91. Ploysangam A, Falciglia GA, and Brehm BJ. Effect of marginal Zinc Deficiency on Human Growth and Development. *J. Trop. Pediatr.* 1997;43:192
92. Bhutta ZA, et al. Zinc investigators collaborative group: Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: Pool analysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr.* 1990;115:689
93. Ageet PJ. Zinc. *Annales Nestle* 1994 ;52:91

94. Kirchgessner M. Homeostasis and homeorheis in trace element metabolism in Anke M, Meissner D, Millis CF (eds) Trace Elements in Man and Animals-TEMA 8. Verlag Media Touistik, Gerstorf. pp 1993;8:4-21
95. Jackson MJ, Janes DA, Edwards RHT et al :Zinc homeostasis in man: studies using a new stable isotope dilution technique. Br. J. Nutr. 1984;51:199
96. Hambidge M., et al. Zinc, diarrhea, and pneumonia. J. pediatr. 1999;135:661
97. Evans GW. Copper homeostasis in the mammalian system. PYSIOL Rev 1973;53:535
98. Lee GR, et al Role of copper in iron metabolism and heme biosynthesis, in Prasad A, editor: Trace elements in human health and disease, New York : Academic Press. 1976;40-52
99. Linder MC, Hezogh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am. J. Clin. Nutr. 1996;63:797-811
100. Coulson WF., et al. Cardiovascular studies on copper deficient swine..Lab. invest. 1965;14:303-372
101. Blumberg WE, Esinger J. Physial and chemical studies on ceruloplasmin. J. Biol. Chem. 1963;238:1675, 1964;239:1042
102. Monaco AP, Chelly J. Menkes and Wilson diseases. Adv. Genet. 1995;33:233-253
103. Petterson WP, Winkelman M, Pery MC. Zinc-induced copper deficiency: Megamineral sideroblastic anemia. Ann. Inter. Med. 1985;103:385
104. Oski F. Chickee, the copper. Ann. Inter. Med. 1970;73:485
105. Sarg MJ, Pitchumoni CS, Hypophosphatemic hemolytic syndrome of alcoholics: a common city hospital problem. Am. J. Med. Sci. 1978;276:231
106. Deiss A, Lee GR, Cartwright GE. Hemolytic anemia in Wilson's disease. Ann. Intern. Md. 1970;73:413
107. Pamela J. Fraker and Louis E. King a distinct role for apoptosis in the changes in lymphopoiesis and myelopoiesis created by deficiencies in zinc The FASEB journal 2001;15:2572-2578).
108. Fraker P., King L, Laakko, T, Vollmer, T. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J. Nutr. 2000;130:1399-1406.
109. Keen., Grereschiwin, M (1990) Zinc deficiency and immune function. Annu. Rev. nutr. 1990;10:415-431
110. Fernandes, G, Nair, N, Onoe, K, Tanaka, T, Floyd R, Good. R. impairment of cell mediated immunity function in dietary zinc deficiency in mice. Proc Natl. Acad. Sci, USA 76, 1979;76:457-461)
111. Casillo Duran, C, Heresi, G, Fisberg M, Uauy, R. controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function Am. J. Clin. Nutr. 1978;60:602,608, abstract
112. Merino, R., Ding, L., Veis, D., Korsmeyer, S., Nunez, G., Development regulation of the bcl-2 protein and susceptibility to cell death in B lymphocytes. EMBO. J. 1994;13:683-691
113. Cabellero-salcedo A, Viverros Rogel M, Savetierra B. et al: seroepidemiology of amebiasis in Mexico. Am. J. med. Hyg. 1994;50:412-419.
114. Hossain MM, Ljungstrom I, Glass RI, Ludin L, Stoll BJ, Hudt G: Amebiasis and giardiasis in Bangladesh: parasitological and serological studies. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1983;77:552-554,

115. Sazawal S, Jalla S, Mazumder S, Sinha A., Black RE, Bhan MK: Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children. *Indian Pediatr.* 1997;34:589-597
116. W. C. Bucher and S.E.Jones, Serum copper-zinc ratio (CZR) in patients with malignant lymphoma. *Am. J. Clin. Path.* 1977; 68:104-105
117. S. Gözdaşoğlu, A. O. Cavdar, A. Arcasoy and N. Akar, Serum copper and zinc levels and copper/zinc ration in pediatric non-Hodgkin's lymphoma, *Acta. Haemat.*, 1982;67:67-70
118. S. Gözdaşoğlu, A. O. Cavdar, and E. Babacan, Serum copper and zinc values and copper/zinc ratio in acute leukemia and relation to prognosis. 1981 *International Istanbul Symposia on Haematology. Proceeding Book*, 1981: 191-501
119. Han c., Jing J., Z., classification and prognostic value of serum copper /zinc ratio in hodgkin's disease , *Biological trace element research* 2001;83:133-138
120. Y.Y.Cheng,C, Z,Han,J,X, Jing,et al, The correlaton of trace elements with ovarian canacer and clinical application value. *J.Shanxi A. med.* 1997;26:493-495
121. Raphael G., MSc ZVI FUKS, Aaron S., correlation of erythrocyte and plasma levels of zinc , copper, and iron with metastatic spread in cancer patients, *cancer* 1985;55:779-787).
122. F Martín-Lagos, M. Navarro-Alarcon, C. Terres-Martos, serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease, *The Science of the Total Environment* 1997;204: 27-35
123. İrfan Kuku, İsmet Aydoğdu, Nihayet B., Emin K., oxidant/antioxidant parameters and their relationship with medical treatment in MM , *Cell Biochem. Funct.* 2005;23: 47-50
124. Chan.S. Person,B: Subraminian,S, The role of copper, selenium, zinc and molybdenium in Nurution and Health. *Clin Lab. Med.* 1998;8:673-85. Krebs-Smişth S.M: Progres in improving to reduce cancer risk,*Cancer*,1999; 83:425-32
125. Kedar,PN, Cole,WC, Kuncar,b, Piasad, KC: Scentific rational for using high-doje multiple micronitruions as ana adjunct to standart and experimental cancer the Tapijes. *J. Am. Coll. Nutrit* 2001;20:4505-4635
126. Çavdar. A. O. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk kanserleri. (Araştırma Monografisi). (TÜBİTAK), 1997
127. Doerr,TD, Marks SC, Prasad AS: Effects of zinc and nutritional status on cilincal aoutcomes in liead and neck cancer. *Anutrition, Kiningham. K. and Kasarskirs. E: Antoxidant Functon of metal jothioneisns, J. Trace Elem. Exp Medicine.* 1988;11:219-226
128. Gürses ŞAHİN, Ulya E., Feride D., High prevelance of chronic magnesium deficiency in T Cell Lymphoblasatic leukemia and chronic zinc deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma., *Leukemia and Lymphoma* 2000;Vol 39 (5-6):555-562
129. Pizzolo G.,Savarin T., Molino AM., Ambrosetti A., Todesechini G., Vettore. L.The diagnostic value of serum copper levels and other hematochemical parameters in malignancies, *Tumori.*1978 Feb 28;64(1):55-61
130. Rosas R., Poo JL., Montemayor A et al.Serum copper and zinc levels and Cu/Zn ration in lymphoma and acute and chronic leukemia.*Rev Invest Clin* 1995;47(6):447-452

