



**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL MYELOM HASTALARINDA C-REAKTİF  
PROTEİN DÜZEYİNİN IL-2 VE IFN- $\gamma$  İLE KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Feyyaz BAY**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK**

**HATAY – 2019**

**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL MYELOM HASTALARINDA C-REAKTİF  
PROTEİN DÜZEYİNİN IL-2 VE IFN- $\gamma$  İLE KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Feyyaz BAY**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK**

**HATAY – 2019**

**Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19.U.001 proje numarası ile desteklenmiştir.**

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TEZ ONAY SAYFASI

TEZİN ADI : “Multipl Myelom Hastalarında C-Reaktif Protein Düzeyinin IL-2 ve IFN- $\gamma$  İle Korelasyonu “

Dr. Feyyaz BAY

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekan

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....  
Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

Doç . Dr. Muhammet Murat ÇELİK

Doç. Dr. Gül İLHAN

Doç. Dr. Adnan TAŞ

..... (İmza)  
..... (İmza)  
..... (İmza)

### III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	iv
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	v
VI. RESİM LİSTESİ.....	vi
VII. KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vii
VIII. TEŞEKKÜR.....	ix
IX. ÖZET.....	1
X. ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Multipl Myelom .....	6
2.1.1. Epidemiyoloji .....	15
2.1.2. Patogenez.....	16
2.1.3. Evreleme.....	17
2.1.4. Tedavi .....	20
2.2. C-Reaktif Protein (CRP) .....	30
2.3. İnterferon Gama (IF- $\gamma$ ) .....	33
2.4. İnterlökin-2 (IL-2) .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKÇA.....	48
8. EKLER.....	56
9. ÖZGEÇMİŞ.....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Plazma hücre diskrazileri tanı kriterleri-1.....	10
Tablo 2: Plazma hücre diskrazileri tanı kriterleri-2.....	12
Tablo 3: Multipl myelom tanı kriterleri.....	13
Tablo 4: Multipl myelomda klinik belirtiler.....	14
Tablo 5: MGUS tanı kriterleri.....	15
Tablo 6: Durie-Salmon evreleme sistemi.....	18
Tablo 7: Uluslararası evreleme sistemi.....	19
Tablo 8: Multipl myelomda tanı anında istenecek tetkikler.....	19
Tablo 9: Cinsiyet Dağılımı .....	40
Tablo 10: Yaş Dağılımı.....	40
Tablo 11: Hasta grubundaki bireylerin CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$ düzeyleri.....	41
Tablo 12: Hasta grubundaki bireylerin CRP, IL-2ve IFN- $\gamma$ düzeylerinin korelasyon analizi.....	41

#### IV. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> İnterferon gama interlokin lineer regresyon modeli.....	42
---	----



## V. RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1:</b> Multipl myelomda rulo formasyonu.....	9
<b>Resim 2:</b> Kemik iliği myelom hücre morfolojisi.....	17
<b>Resim 3:</b> Yeni tanılı multipl myelom tedavi şeması.....	27
<b>Resim 4:</b> Multipl myelom tedavi değerlendirilmesi.....	29



## VI. KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen Fosfataz

AL: Hafif Zincir Amiloidozu

$\beta$ 2 MG: Beta-2 Mikroglobulin

CRP : C-Reaktif Protein

ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt

Del: Delesyon

eGFR: Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı

ELİSA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FISH: Floresan İnsitu Hibridizasyon

FLC: Hafif Serbest Zincir

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktor

Hb: Hemoglobin

HMKÜ:Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Ig: İmmünglobulin

Ig A: İmmünglobulin A

Ig D: İmmünglobulin D

Ig G: İmmünglobulin G

Ig M: İmmünglobulin M

IFN- $\gamma$ : İnterferon Gama

IL-1Y: İnterlökin-1Y

IL-2: İnterlökin 2

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin 6

IMWG: International Myeloma Working Group, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu

ISS: International Staging System, Uluslararası Evreleme Sistemi

KY: Kısmi Yanıt

KT: Kemoterapi

KRd: Carfilzomib + Lenalidomid + Deksametazon



LAF: lenfosit Aktivasyon Faktörü  
LDH : Laktik Dehidrogenaz  
M: Monoklonal  
MDRD: Modified-Modification of Diet Inrenal Disease  
MGUS : Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance  
MM: Multipl Myelom  
MTY: Mükemmel Tam Yanıt  
NK : Natürel Katil Hücreler  
OKİT: Otolog Hematopoetik Hücre Nakli  
Rd: Lenalidomid + Deksametazon  
SMM : Smoldering Multiple Miyeloma  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
Td: Talidomid + Deksametazon  
TCGF : T-Hücre Büyüme Faktörü  
TCR : T Hücre Reseptörü  
Th : T Helper  
Treg : Timik Düzenleyici  
TY: Tam Yanıt  
VCd: Bortezomib + Siklofosamid + Deksametazon  
Vd : Bortezomib + Deksametazon  
VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü  
VMP: Bortezomib + Melfalan + Prednizon  
VLA4-5: Very Late Antijen 4-5  
VRd: Bortezomib + Lenalidomid + Deksametazon  
VTd: Bortezomib+ Talidomid + Deksametazon

## VII. TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, beceri ve deneyimlerini aktaran, tezimin hazırlanmasında yol gösteren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Hasan Kaya'ya, danışman hocam, sayın Doç. Dr. Muhammet Murat Çelik'e iç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini sabır ve özveri ile benimle paylaşan değerli hocalarım sayın Doç.Dr. Gül İlhan'a, Prof.Dr. Faruk Hilmi Tutgut'a Prof.Dr. Edip Uçar'a, Dr.Öğr. Üyesi Eren Gürkan'a ve Dr.Öğr.üyesi. Müge Özsan Yılmaz'a değerli arkadaşlarım Dr. Damla Demir ve Dr. Ümran Gezici Güneş'e

Asistanlık eğitimim süresince zor şartlarda da olsa sıkıntılarımızı ve sevinçlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline,

Birçok sıkıntılar çekerek bugünlere gelmeme vesile olan, maddi ve manevi her türlü fedakârlığı gösteren anneme, babama teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Feyyaz BAY

HATAY 2019

## VIII. ÖZET

**Amaç:** Multipl myelom (MM), anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal protein artışı, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve böbrek yetmezliği ile karakterize neoplastik bir plazma hücre diskrazisidir. Lenfomadan sonra en sık görülen hematolojik neoplazmdır. Ortalama yaşam 3-7 yıldır.

Multipl myelom patogenezi tam olarak bilinmemektedir. MM bilindiği üzere B hücre kökenli tek klondan gelişmektedir. MM'nin gelişiminde T lenfositin rolü olduğu düşünülmektedir. T lenfosit, yabancı bir madde ile karşılaştığında lenfokin denen interferon-gama (INF- $\gamma$ ) gibi farklı mediyatörler üretmeye başlamaktadır. INF- $\gamma$  daha sonra monosit ve makrofajları uyarmaktadır. İnterlökin-2 (IL-2) yapımını da artırmaktadır. Ayrıca IL-2 tek başına bir sitokin ölçümünün aksine tüm immün sistemin aktivitesini ve hücreler arası ilişki ile ilgili bilgiyi vermektedir. Biz bu çalışmamızda MM'de yüksek saptanan C-Reaktif Protein (CRP) değerlerinin T Lenfositlerin ürettiği IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin birbiriyle ilişkisine bakarak ve ayrıca ölçtüğümüz IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerini değerlendirerek T lenfositlerin plazma hücresi üzerindeki dolaylı etkilerini görmeyi amaçladık. Ve böylece Multipl myelom oluş mekanizması hakkında fikir sahibi olmayı hedefledik.

**Yöntem:** Bu araştırma için gerekli olan kan örnekleri, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Hematoloji servisinde yeni tanı almış 50 MM hastasından alınmıştır. IL-2 ve IFN- $\gamma$  antikor varlığı Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile CRP ise nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. Hesaplanan veriler yüzdelik ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular :** Çalışmamızda CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$ ' nin MM ile ilişkisinin ortaya konulması amacıyla MM tanısı almış 26 (%52) erkek, 24 (%48) kadın toplam 50

kişiden oluşan hasta grubu oluşturulmuştur. Hasta grubunun yaşları 42-87 arasında değişmektedir, yaş ortalaması ise 65,9 bulunmuştur.

Hasta grubunda CRP düzeyi 3-113 mg/l arasında, IL-2 düzeyi 5,2-246 pg/ml ve IFN- $\gamma$  ise 3,3-200 pg/ml arasında bulunmuştur.

Plazma hücreli malignite olan MM'de yaptığımız değerlendirmede tanı anında hastaların serum CRP ölçümlerinin herkeste yüksek bulunmadığı ve IL-2, IFN- $\gamma$  düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonun pozitif yönde yüksek anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). CRP düzeylerinin IL-2 ve IFN- $\gamma$  ile korelasyonun anlamsız olduğu belirlenmiştir ( $P > 0.05$ ).

**Sonuç:** İlk tanı anında CRP'nin yüksek olmaması durumunda tanının ekarte edilemediği ve MM hastalarında IL-2, IFN- $\gamma$  düzeylerinin CRP değerlerinden bağımsız olarak birbirleri ile korele olduğu belirlenmiştir. Yüksek bulunan IL-2 ve IFN- $\gamma$  seviyelerinin plazma hücresi üzerinde etkisi olabileceği ve yüksek gelen değerlerin MM tanısında faydalı olabileceği fikrini sağlamıştır. Bizim bu çalışmamızda elde ettiğimiz bilgiler doğrultusunda, MM'de serum sitokin seviyelerinin değerlendirilmesi ile hastalığın gelişim mekanizması hakkında yeni bir bakış açısı elde edilebileceği ve belki de hedefe yönelik yeni tanı tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Myelom, C-Reaktif Protein (CRP), İnterlökin-2 ( IL-2), İnterferon- Gama (INF- $\gamma$ )

## IX. ABSTRACT

**Objective :** Multiple myeloma (MM) is a neoplastic plasma cell dyscrasias with anemia, increased monoklonal protein levels in serum and / or urine, osteolytic bone lesions, hypercalcemia, recurrent diseases and renal failure. The most common views after lymphoma are hematologic neoplasms. The average survey is 3-7 years.

The pathogenesis of multiple myeloma is not completely known. As we known MM develops from a single B cell-derived clone. T lymphocyte is thought to play a role in the development of multiple myeloma. When the T lymphocyte encounters a foreign substance, it begins to produce different mediators such as interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) called lymphokines. Increases the production of interleukin-2 (IL-2). IL-2 also provides information about the activity of the whole immune system and the intercellular relationship, as opposed to a cytokine measurement alone. We aimed to see the indirect effects of high levels of C-reactive protein (CRP) in multiple myeloma on the plasma cell of T lymphocytes by looking at the relationship between IL-2 and IFN- $\gamma$  levels produced by T lymphocytes and also evaluating IL-2 and IFN- $\gamma$  levels. And so we aimed to get an idea about the mechanism of multiple myeloma formation.

**Methods:** Blood samples required for this study were taken from 50 patients with newly diagnosed multiple myeloma at the Department of Internal Medicine, Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty Hospital. The presence of IL-2 and IFN- $\gamma$  antibody was studied by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method and CRP by nephelometric method. Calculated data were evaluated as percentage and statistical.

**Results:** In this study, we aimed to determine the relationship between C-reactive protein (CRP), IL-2 and IFN- with total of 50 patients with MM 26 (52%) male and 24 (48%) female) were diagnosed. The age of the patient group ranged between 42-87 years and the mean age was 65.9 years.

CRP level was between 3-113 mg / l, IL-2 level was between 5.2-246 pg / ml and IFN-3,3 was between 3.3-200 pg / ml in the patient group.

In the evaluation of MM with plasma cell malignancy, it was found that serum CRP measurements were not high in all patients at the initial diagnosis and IL-2, IFN- $\gamma$  levels were positively correlated ( $p < 0.001$ ). The correlation of CRP levels with IL-2 and IFN- $\gamma$  was found to be insignificant ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** It was found that the diagnosis could not be ruled out if CRP was not elevated at the first diagnosis and IL-2, IFN- $\gamma$  levels were correlated with each other regardless of CRP values in MM patients. High levels of IL-2 and IFN- $\gamma$  may have an effect on the plasma cell and high values may be useful in the diagnosis of MM. Based on the information we obtained in this study, it was thought that by evaluating serum cytokine levels in multiple myeloma, a new perspective on the developmental mechanism of the disease was obtained and perhaps contributed to the creation of new targeted diagnostic treatment options.

**Keywords:** Multiple Myeloma, C-Reactive Protein (CRP), Interleukin-2 (IL-2), Interferon-Gamma (INF- $\gamma$ )

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM) anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal protein artışı, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve böbrek yetmezliği ile karakterize neoplastik bir plazma hücre diskrazisidir. Multipl myelom tamamen kür olan bir malignite değildir. Bu plazma hücre diskrazisi de hastalığın ortaya çıkışında T lenfosit ilişkisini dolaylı olarak gösteren IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerini ölçerek bilgi sahibi olmayı amaçladık. Ek olarak sitokin düzeyleri de değerlendirildiğinde kendi aralarındaki korelasyonun anlamlılığına da bakılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl myelom

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde B hücre kaynaklı olan plazma hücrelerinin monoklonal artışı ile giden malign hastalıktır (1). Bu hücreler farklılaşmış olgun B lenfositlerdir. Multipl miyelomda B lenfositler lenf nodlarının germinal merkezine göç ettiklerinde, plazma hücrelerindeki immünglobulinin değişken bölge genlerinde somatik mutasyon gelişir. Bu mutasyon sonucunda da B lenfositlerde malign değişim gözlenir. Malign hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesiyle MM ortaya çıkar (2, 3).

Multipl myelom ortalama sağkalım 3-7 yıl arasındadır. Erişkin tüm kanserlerin %1 oluşturur. MM görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar (4).

Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve sıklıkla osteolitik lezyonlar, osteopeni ve / veya patolojik kırıklarla birlikte geniş iskelet tahribatına neden olur. MM tanısında sıklıkla aşağıdaki klinik sunumlarda birinin olması (veya daha fazlası) durumunda şüphelenilir (5):

- Rutin iskelet filmlerinde veya diğer görüntüleme yöntemlerinde keşfedilen litik lezyonlarla kemik ağrısı
- Artmış toplam serum protein konsantrasyonu ve/veya idrarda veya serumda bir monoklonal proteinin varlığı
- Açıklanamayan anemi gibi malignite düşündürülen sistemik belirtiler veya semptomlar
- Semptomatik olan veya tesadüfen keşfedilen hiperkalsemi
- Eşzamanlı immünglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu nedeniyle idrar tahlili veya nadiren nefrotik sendrom ile akut böbrek yetmezliği gibi durumlarda MM araştırılmalıdır (6).

Myelom hastasına kemik taramaları yapmak gerekmektedir. Osteolitik lezyonlar özellikle kafada, pelviste, vertebrada, kostada, klavikülada, humerus başında olabilir ve uzun kemikleri de kapsayabilir. Hastaların %3'ünde kemik lezyonları POEMS sendromunda olduğu gibi ostoesklerotik vasıfta da olabilir. (POEMS sendromu;



polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişikliklerinin olduğu multisistemik hastalık) (6, 7).

Multipl myelom'lu hastaların çoğu, plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara sızmasına bağlı ya da aşırı hafif zincirlerden kaynaklanan böbrek hasarına bağlı belirti veya semptomlar gösterir. Örnek olarak, tek bir kurumda MM tanısı alan 1027 ardışık hastanın retrospektif bir analizde, çoğunlukla şu belirtiler ve işaretiler bulunmuş (8):

- Anemi
- Kemik ağrısı
- Yüksek kreatinin
- Yorgunluk/genel zayıflık
- Hiperkalsemi
- Kilo kaybı

daha azında görülen semptom ve bulgular şunlardır; parestezi, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve ateş olmuştur. Plazma hücresi infiltrasyonuna bağlı plevral efüzyon ve yaygın pulmoner tutulum nadirdir ve genellikle ilerlemiş hastalıkta görülür. Rutin kan işlerinin kullanımı daha yaygın hale geldiğinden, hastalıklar hastalığın seyri sırasında daha erken teşhis edilmekte ve ileri dönem komplikasyonlar daha az görülmektedir (8).

### **Anemi**

Normositik, normokromik bir anemi (hemoglobin  $\leq 12$  g/dL) tanı sırasında bulunur. Bu anemi, kemik iliği replasmanı, böbrek hasarı ve/veya büyük bir monoklonal (M) proteini durumunda dilüsyondan kaynaklanabilir. Anemi genellikle fizik muayenede görülen yorgunluk ve solgunluk şikayetleriyle belirir (8). Ayrıca, art arda plazma hücre diskrazisilerinde başka çalışmalarda görülen B12 vitamini eksikliği de eşlik etmiştir (9).

### **Kemik ağrısı**

Kemik ağrısı, özellikle sırt veya göğüste ve daha az sıklıkta ekstremitelerde, tanı anında hastaların yaklaşık %60'ında mevcuttur. Ağrı genellikle hareket ile uyarılır ve pozisyon değişikliği dışında geceleri oluşmaz. Vertebra çöküşü nedeniyle hastanın boyu birkaç santimetre azalabilir. Kaburga plazmastomları meydana gelebilir ve genişleyen kostal lezyonlar veya yumuşak doku kitleleri olarak ortaya çıkabilir (8).

### **Böbrek hastalığı**

Serum kreatinin konsantrasyonu, tanı konan hastaların neredeyse yarısında artmıştır (yaklaşık %20' de  $>2$  mg/dL [177 mikromol/L]); böbrek yetmezliği MM sebebiyle olur (8, 10). MM'li hastalarda böbrek yetmezliğinin iki ana nedeni, hafif zincir nefropatisi (ayrıca miyelom böbrek olarak da bilinir) ve hiperkalsemidir. Hafif zincir salgılayan hastalar, myelom böbrek için risk altında değildir. Diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin yokluğunda, yüksek miktarda hafif serbest zincir (FLC) seviyelerinin (tipik olarak  $>1500$  mg/L) belirlenmesinde hafif zincir nefropatinin varsayımsal bir teşhisi yapılabilir. Buna karşılık, şüpheli nefropatili hastalarda (özellikle serum içeren FLC seviyesi  $<500$  mg/L) tipik histolojik değişiklikleri belgelemek için renal biyopsi yapılmalıdır (11).

### **Hiperkalsemi**

Hiperkalsemi, tanı anında MM'li bir hastaların %28'inde bulunur; ve serum kalsiyum seviyesi ise  $\geq 11$  mg/dL (2.75 mmol/litre) üzerindedir (8). Hastanın serum kalsiyum seviyesi yüksek, ancak hiperkalsemi belirtileri yoksa, iyonize kalsiyum ölçülmelidir. Serum kalsiyum seviyesinin yükselmesi, monoklonal proteinin kalsiyumla bağlanmasına bağlı olabilir (12).

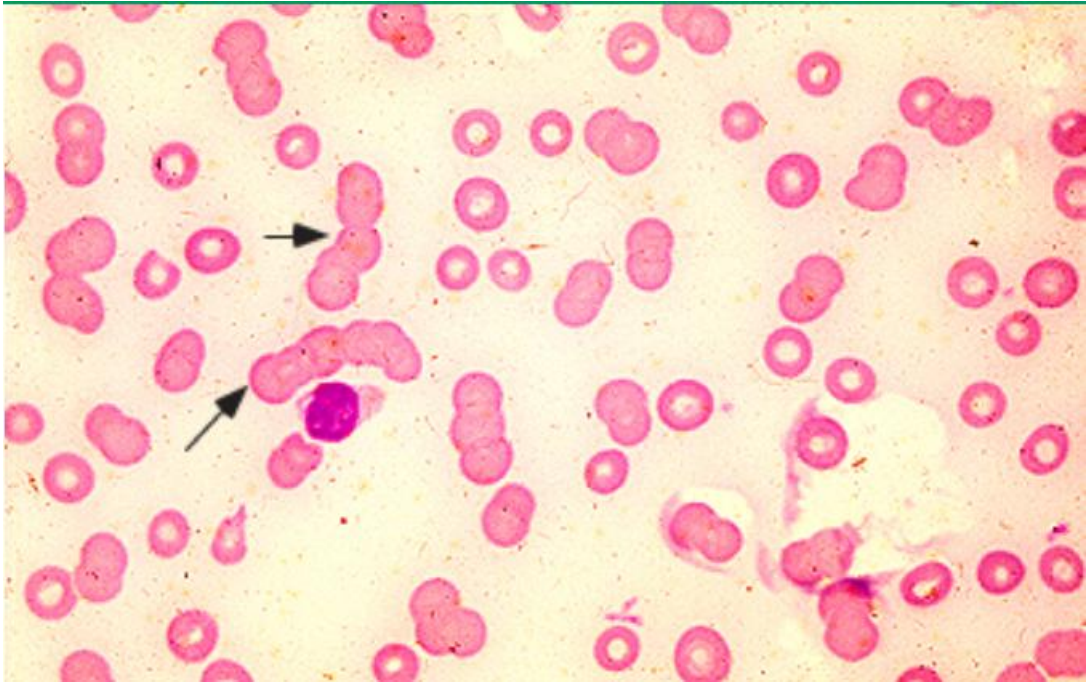
## Nörolojik hastalık

Genellikle torasik veya lumbosakral bölgede radikülopati, MM'nin en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Sinirin bir paravertebral plazmasitom tarafından veya nadiren daraltılmış kemiğin kendisi tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanabilir (8).

Serum ve/veya idrarda bakılan immün elektroforez ve serum protein elektroforezi yöntemi kullanılarak plazma hücrelerin salgıladığı M-protein düzeyi gösterilerek tanı konur (8). Serum immünofiksasyonu, bir M-proteinin varlığını doğrular ve türünü belirler.

## Periferik yayma

Periferik yaymada en sık rastlanan bulgular rulo oluşumu (>%50), lökopeni (%20) ve trombositopenidir (%5)(Resim-1). Rulo oluşumu, kırmızı hücrelerin kanın seyreltilmiş süspansiyonlarında bir sikke yığını gibi ortaya çıkması serum protein seviyesinin yüksek olduğunun periferik yaymadaki göstergesidir. Lököeritroblastik reaksiyon nadiren görülebilir (8).



**Resim 1.** Multipl myelomda rulo formasyonu

## Değerlendirme

Multipl myelom olduğundan şüphelenilen hastalar başlangıçta tam bir öykü ve fizik muayeneden geçmelidir. Kemik ağrısı, kontitüsyonel semptomlar, nörolojik semptomlar ve enfeksiyon şikayetlerine özellikle dikkat edilmelidir. Fizik muayene ayrıntılı bir nörolojik muayene içermelidir. Ek olarak, MM'yi saptamak için aşağıdaki laboratuvar çalışmalarını yapmalıyız (13-16):

- Tam bir kan sayımı ve periferik kan yayması,
- Serum kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrojenaz, beta-2 mikroglobulin ve CRP ölçümlerini içeren bir kimya taraması,
- Serum hafif zincir (FLC) analizi,
- Serum protein elektroforezi ve İmmünofiksasyon ile immünglobulinlerin miktar tayini,
- Bir rutin idrar tahlili , idrar protein elektroforezi ve immünfiksasyon için 24 saatlik idrar toplama,
- M-protein konsantrasyonu yüksekse (yani >5 g/dL) veya hiperviskoziteyi düşündüren semptomlar varsa serum viskozitesi ölçülmeli,
- İmmünfenotipleme, konvansiyonel sitogenetik ve Floresan insitu Hibridizasyon (FISH),
- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi,
- Kesin görüntüleme, MM için değerlendirilen hastalarda kemik tutulumunun tespiti için düz radyografiler yapılmalıdır.

Tanı kriterleri, MM tanısı için Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterleri baz alınmıştır (tablo 1) (15).

**Tablo 1:** Plazma hücre diskrazileri tanı kriterleri-1 (17)

<b>Plazma Hücre Diskrazisi</b>	<b>Tanı Kriterleri</b>
<b>MGUS</b>	<p>Aşağıdakilerden en az 3 kriterin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Serum M protein &lt; 3 gr/dl</li><li>○ Kemik iliğinde sitolojik anomali gösteren plazma hücresi &lt; %10</li><li>○ İdrarda Bence- Jones proteini &lt; 1 gr/ 24 s</li><li>○ Normal poliklonal Ig</li><li>○ Kemik lezyonu yok (BT veya MRI ile kanıtlanmış)</li><li>○ Anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği yok</li></ul>
<b>Smoldering Miyelom (SMM)- Asemptomatik MM</b>	<p>Aşağıdakilerden hepsinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Serum monoklonal protein &gt; 3 gr/dl veya</li><li>○ Kemik iliğinde &gt; %10 plazma hücresi veya</li><li>○ Kemik iliği biyopsisinde agregatlar veya ikisi birden</li><li>○ Anemi, böbrek yetmezliği veya hiperkalsemi yok</li></ul>

**Tablo 2:** Plazma hücre diskrazileri tanı kriterleri-2 (17)

<b>Multipl Myelom</b>	<p>Aşağıdakilerden 3 kriterin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Serum ve idrarda monoklonal protein</li><li>○ Kemik iliğinde &gt; %10 plazma hücresi veya plazmasitom</li><li>○ Ek olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlası</li><li>○ Anemi</li><li>○ Litik kemik lezyonu ve/ veya osteoporoz</li><li>○ Kemik iliği plazma hücre labeling indeks &gt; %1</li><li>○ Kemik iliğinde <math>\geq</math> 30 plazma hücresi</li><li>○ Böbrek yetersizliği</li><li>○ Hiperkalsemi</li></ul>
<b>Waldenström's Makroglobülinemi</b>	<p>Aşağıdakilerden hepsinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ IgM monoklonal gammopati</li><li>○ Kemik iliğinde <math>\geq</math> %10 lenfoplazmasitik infiltrasyon</li></ul>
<b>Soliter Plazmasitom</b>	<p>Aşağıdakilerden hepsinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Kemikte biopsi ile kanıtlanmış soliter lezyon ya da yumuşak dokuda klonal plazma hücreleri varlığı</li><li>○ Klonal plazma hücresi bulunmayan normal kemik iliği</li><li>○ Normal kemik surveyi</li><li>○ Uç organ hasar varlığı</li></ul>
<b>Sistemik AL*Amiloidozis</b>	<p>Aşağıdakilerden hepsinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Amiloid ilişkili sistemik sendrom varlığı</li><li>○ Herhangi bir dokuda Kongo kırmızısı ile pozitif amiloid işaretleme</li><li>○ Direk amiloid incelemesi ile amiloidin hafif zincir olduğunun kanıtlanması</li><li>○ Monoklonal plazma proliferatif hastalık varlığı</li></ul>
<b>POEMS sendromu</b>	<p>Aşağıdakilerden hepsinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Monoklonal plazma hücre hastalık varlığı</li><li>○ Periferik nöropati</li><li>○ Osterosikleratik kemik lezyonu, Castleman hastalığı, organmegali, endokrinopati, ödem, tipik deri değişiklikleri ve papilla ödemi bulgularında en az birinin varlığı</li></ul>

**Tablo 3:** Multipl myelom tanı kriterleri(17)

<b>Multiple Myelom Tanı Kriterleri*</b>	
<b>Major Kriterler</b>	o Doku biyopsisinde plazmositom varlığı
	o Kemik iliğinde > %10 plazma hücresi
	o Serum elektroforezinde monoklonal globülin pik seviyesi IgG >3.5 g/dl ya da IgA >2.0 g/dl veya 24 saatlik idrar elektroforezinde $\kappa$ ve $\lambda$ hafif zincir sekresyon seviyesi 1.0g/24 h
<b>Minör Kriterler</b>	o Kemik iliği plazmasitozu %10-30
	• Monoklonal globülin pik seviyesi varlığı fakat düzeyinin Major kriterlerdekinden daha az olması
	o Litik kemik lezyon varlığı
	o Normal IgM <0.05 g/dl, IgA <0.1g/dl ya da IgG<0.6 g/dl

\*MM tanısı semptomatik hastada en az bir major ve bir minör kriter olduğunda veya en az 3 minör kriter varlığında konur.

**Tablo 4:** Multipl myelomda klinik belirtiler(17)

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>Klinik Bulgu Nedenleri ve Patogenezi</b>
<b>Hiperkalsemi, osteoporoz, patolojik fraktürler,</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Tümör yükü</li><li>○ Tümör hücreleri tarafından salgılanan osteoklast aktive edici faktörün üretimi</li><li>○ Osteoblast inhibitör faktörleri</li></ul>
<b>Böbrek yetmezliği</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hiperkalsemi</li><li>○ Hafif zincir birikimi</li><li>○ Amiloidozis</li><li>○ Nefropati</li><li>○ İlaç toksisitesi</li></ul>
<b>Anemi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kemik iliği infiltrasyonu</li><li>○ İnhibitör faktör üretimi</li><li>○ Hemoliz</li><li>○ Kırmızı kan hücrelerinin üretiminin azalması</li><li>○ Eritropoetin düzeylerinin azalması</li></ul>
<b>Tekrarlayan Enfeksiyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hipogamaglobülinemi</li><li>○ Düşük CD4 düzeyleri</li><li>○ Nötrofil migrasyonunun azalması</li></ul>
<b>Nörolojik Semptomlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hiperviskozite</li><li>○ Krioglobülinemi</li><li>○ Amiloid birikimi</li><li>○ Hiperkalsemi</li><li>○ Sinir basısı</li><li>○ Antinöronal antikorlar</li><li>○ POEMS sendromu</li><li>○ Tedavi ilişkili toksisite</li></ul>
<b>Bulantı ve Kusma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Böbrek yetmezliği</li><li>○ Hiperkalsemi</li></ul>
<b>Kanama ve Koagülasyon Bozuklukları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Pıhtılaşma faktörlerinin inhibisyonu</li><li>○ Endotelin amiloid hasarı</li><li>○ Trombosit disfonksiyonu</li><li>○ Tedavi ilişkili hiperkoagülasyon bozuklukları</li></ul>



### 2.1.1. Epidemiyoloji

Multipl myelom ileri yaş hastalığı olup, tanı yaşı erkeklerde ortalama 66, kadınlardaysa 64'tür. Ancak hastaların %2'sinde tanı yaşı 40 yaş altında olabilmektedir. Erişkinlerdeki tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. MM görülme sıklığı yaşa bağlı olarak yükselmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülen insidans 4:100000'dir. Sağkalım oranları konvansiyonel tedaviden sonra 3-4 yıl, yüksek doz kemoterapi (KT) sonrası olog kök hücre transplantasyon tedavisinden sonra ise 3-7 yıldır (18).

Multipl myelom sebebi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Diğer kanserlerde olduğu gibi radyasyon, meslek ve hayat tarzı ile ilişkilendirilmek istenmiştir, fakat burda çelişkili veriler söz konusu olmuştur. Geçirilmiş enfeksiyon, inflamasyon, otoimmün ve alerjik hastalıklar myeloma yol açabileceği düşünülmüştür. Kuşkusuz myelom etyolojisi için en önemli medikal durum, sebebi bilinmeyen monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy undetermined significans-MGUS ) olmuştur (19).

MGUS; MM, amiloidoz, makroglobinemi ve diğer proliferatif plazma hücre hastalıkları olmaksızın monoklonal proteinin olmasıdır (18).

**Tablo 5:** MGUS tanı kriterleri(17)

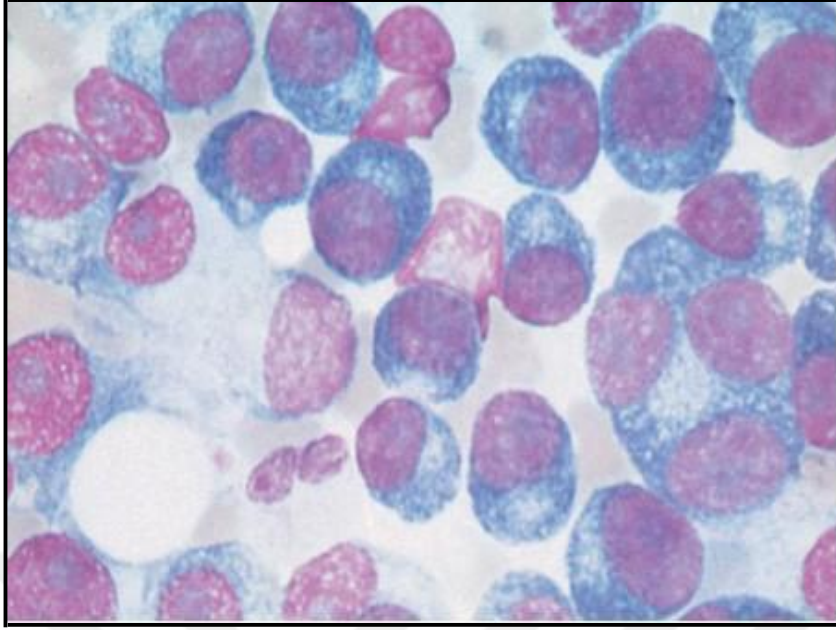
<b>MGUS – Sebebi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati Kriterleri</b>
Serum M protein düzeyi < 30 g/l
Kemik iliği klonal plazma hücresi <%10
Başka bir B hücreli proliferatif hastalığın bulunmaması
Miyelom ilişkili uç organ ve doku hasarının bulunmaması

### 2.1.2. Patogenez

Bir çok B hücre kaynaklı kanserde olduğu gibi myelom plazma hücre diskrazileri de germinal merkez veya post germinal merkez kaynaklıdır. MM patogenezinde moleküler değişikliklerin yanı sıra kemik iliği çevre ilişkileri önemli katkı sağlamaktadır (20).

Myelom plazma hücrelerinin büyümesinde antiapoptotik faktör olan interlökin-6 (IL-6) sorumlu tutulmuştur. IL-6 ise çevre stromal hücrelerinden salgılanır. Myelom hücrelerinde interlökin 1Y (IL-1Y), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), insülin büyüme faktörü (IGF), IL-6 salgılar. Bunlar stroma hücrelerini uyararak stroma hücrelerinden IL-6 salınımına yol açar. Plazma hücrelerinden salgılanan VEGF endotel hücrelerini proliferere ederek anjiogeneze neden olurken, eş zamanlı endotel hücrelerinden IL-6 salınımına neden olur(17).

Plazma hücrelerinin çoğu CD56, very late antijen 4-5 (VLA4-5) ve Y1 integrin gibi adhezyon molekülü denenen sitokinleri salgılar. Myelom hücreleri bu sitokinlerle birbirine hem de stroma hücrelerinden IL-6 salınımına yol açarlar. Kemik iliği matriksin salgıladığı hyaluronin ile de stroma hücrelerinden de IL-6 salgısına neden olmaktadır . Bu şekilde stroma hücresi ve endotel kaynaklı IL-6 myelom hücresinin apoptozunu önleyerek myelom hücre kitlesi yıkımını engelleyerek sayıca artmasını sağlar. CD56 aktif plazma hücreleri osteoblastlarla interaksiyonu osteoblastları yapıcı etkisini ortadan kaldırarak yeni kemik yapılmasını engeller. Bu durum multipl myelomda osteoporozu neden olur (Resim-2). Y1 integrin myelom hücrelerinden salgılanan IL-1Y ile birlikte osteoklastları aktive ederek kemik yıkımına, yani litik kemik lezyonlarına sebep olur (17, 18).



**Resim 2:** Kemik iliği myelom hücre morfolojisi (11)

### 2.1.3. Evreleme

Multipl myelom evrelemedesinde için iki tür adet sistem mevcuttur. Bunlardan birincisi myelom hücre sayısı, hemoglobin seviyesi, serum kalsiyum seviyesi, kemik lezyon varlığı, M protein seviyesi, elektroforozde hafif zincir seviyesi ve serum kreatinin seviyelerine bakılarak oluşturulan Durie-Salmon Evreleme Sistemidir (21). Diğer sistemse serum  $\beta$ -2 mikroglobulin ve serum albumin değerlerine göre ayırım yapıldığı Uluslararası Evrelendirme Sistemidir (ISS) (22).

Durie-Salmon Evreleme Sistemi myelom hücre sayısı, hemoglobin değeri, kalsiyum değeri, kemik lezyon değerlendirilmesi, M proteini değerleri, elektroforezde hafif zincir değeri ve serum kreatinin değerlerini kapsanarak oluşturulmuştur (22).

**Tablo 6:** Durie-Salmon Evreleme Sistemi (17)

<b>Evre</b>	<b>Parametre</b>
<b>Evre I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hemoglobin &gt; 10 gr/dl</li><li>○ Serum kalsiyum &lt; 12 mg/dl</li><li>○ Kemik lezyonu yok veya soliter kemik plazmositomu</li><li>○ IgG &lt; 5 gr/dl, IgA &lt; 3 gr/dl</li><li>○ İdrar hafif zincir &lt; 4 gr/24 saat</li></ul>
<b>Evre II</b>	Evre I ve III dışında kalanlar
<b>Evre III</b>	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası mevcut: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Hemoglobin &lt; 8.5 gr/dl</li><li>○ Serum kalsiyum &gt; 12 mg/dl</li><li>○ Litik kemik lezyonları</li><li>○ IgG &gt; 7 gr/dl, IgA &gt; 5 gr/dl</li><li>○ İdrarda hafif zincir <math>\geq</math> 12 gr/24 saat</li></ul>

Uluslararası Evrelendirme Sistemi (ISS) ise serum  $\beta$ -2 mikroglobulin ve serum albumin değerlerine göre oluşturulmuştur (22) .

**Tablo 7.** Uluslararası Evreleme Sistemi (17)

Evre	Parametre
Evre 1	<ul style="list-style-type: none"><li>○ <math>\beta</math>2 MG &lt; 3.5 mg/dl</li><li>○ ALB<math>\geq</math>3.5 g/dl</li></ul>
Evre 2	<ul style="list-style-type: none"><li>○ <math>\beta</math>2 MG &lt; 3.5 mg/dl</li><li>○ ALB &lt; 3.5 g/dl</li></ul> veya <ul style="list-style-type: none"><li>○ <math>\beta</math>2 MG 3.5-5.5 mg/dl</li></ul>
Evre 3	<ul style="list-style-type: none"><li>○ <math>\beta</math>2 MG &gt; 5.5 mg/dl</li></ul>

Myelomlu hastaların %18-30'unda delesyon (Del), anaploidi ve translokasyon gibi sitogenetik anomaliler mevcuttur. Del 13q ve t(4:14) tüm tedavi seçeneklerine rağmen kötü prognoz ifade eder. p53 gen kaybı da kötü prognostik bir sitogenetik anomalidir. Del 13q varlığı  $\beta$ 2 mikroglobulin miktarı ve plazma hücre “labelling indeks” artışı ile korelasyon göstermektedir (19).

**Tablo 8.** Multipl myelomda tanı anında istenecek tetkikler

Multipl myelomda istenecek tetkikler
Hemogram
Biokimya (sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ALT, kreatinin, glukoz)
Demir ve B12 (Nutrisionel açıdan istenebilir.)
Total protein-albumin-LDH
B2-mikroglobulin
Serum immünfiksasyon elektroforezi
Protein elektroforezi
Kantitatif immünglobulin seviyeleri
Serbest hafif zincirler
24 saatlik idrarda protein elektroforezi-Serum immünfiksasyon elektroforezi

#### 2.1.4. Tedavi

Asemptomatik myelomda, erken tedavinin hastalık gidişini üzerine etkisi olmaması sebebiyle, tedavisiz izlem yeterlidir. En çok kök hücre transplantasyonuna sebep olarak bilinen malignite olarak MM'dir. Myelom Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre semptomatik hastalık mutlak tedavi edilmelidir. Myelomda tedavi stratejisi temel olarak yaşa göre belirlenir. "Genç hasta" terimi, 65 yaşından genç hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaş üzerindeki hastalar için de otolog nakil yapılabilmektedir. Tanı sırasında performans ve organ fonksiyonların düzeyi yetersiz olan hastalarda belli sayıda belirlenmiş kemoterapi kullanılarak sonradan bu parametreler nakil için uygun hale getirilir (23).

Otolog kök hücre destekli, melfalan kullanılarak yapılan yüksek doz kemoterapi, 65 yaşın altındaki hastalar için standart tedavidir. Performansı iyi olan 65 yaşın üstündeki hastalarda da az bir riskle uygulanabilir. Yaş gibi çok belirleyici bir parametreye ilave olarak mutlaka yapılması gerekenler; komorbiditelerin belirlenmesi, ISS'nin belirlenmesi, tüm kemiklerin, kardiyak ve nörolojik sistemin değerlendirilmesi, kreatinin klirensi, FISH/sitogenetik inceleme, trombotik yatkınlık ve öykü bakılmalıdır (24).

Myelomun premalign dönemlerinden, yani MGUS'nin ve MM'den ayırt edilmesi gerekir. MGUS'nin aksine, MM'li hastalar tedavi gerektirir. MM'li hastalara, diğer komplikasyonların önlenmesi amacıyla altta yatan plazma hücresi klonuna yönelik tedaviler verilir. Hem otolog hematopoetik hücre nakli (OKİT) için aday olan hastalar hem de OKİT için uygun olmayan hastalar da KT alır. MM'nin tedavisi için birçok ilaç rejim kullanılmıştır. OKİT adayı olan hastalarda geleneksel olarak kullanılan melphalan içermeyen rejimler, OKİT için uygun olmayan hastalarda da ilk seçenek olarak kullanılır. Fakat hastanın risk sınıflaması dikkate alınmalıdır (25).

Aşağıda tartışılan üç ilaç rejimi, MM'li hastaların çoğunda başlangıç tedavisinin temelini oluşturur. Bu rejimler arasında bir seçim aşağıda daha ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

### **Bortezomib + Lenalidomid + Deksametazon (VRd)**

VRd kombinasyonu MM için tercih edilen tedavi seçeneklerimizden biridir. VRd prospektif faz 2 çalışmalarında tolere edilebilirliği ve etkinliği gösterilmiştir . Ek olarak, bir faz 3 çalışmasından elde edilen sonuçlarda, VRd'nin, artmış toksisitesine rağmen, lenalidomid + deksametazon (Rd) ile karşılaştırıldığında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (26). Pratikte yaygın olarak kullanılan dozlama programı, nörotoksisiteyi ve deksametazonla ilişkili toksisiteyi azaltmak için klinik deneylerde kullanılan bir modifikasyon olmuştur. VRd'nin başlıca toksisiteleri, periferik nöropati, geçici sitopeniler, yorgunluk ve gastrointestinal sistem rahatsızlığını içerir. Tromboprofilaksi ve antiviral profilaksi gereklidir. Lenalidomid teratojeniktir ve artmış ikinci primer malignite riski ile ilgili endişeler ortaya çıkmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalar lenalidomid kullanımı ile daha fazla nötropeni yaşamıştır (27). Genel toksisiteler, böbrek yetmezliği olan hastalarda VRd kullanımı ve tromboembolizm profilaksisi için seçenekler ayrı ayrı tartışılmalıdır.

### **Bortezomib + Siklofosfamid + Deksametazon (VCd)**

Bortezomib + siklofosfamid ve deksametazonun (ayrıca CyBorD olarak da adlandırılan VCd) kombinasyonu, yeni tanı almış MM hastalarının tedavisinde tolere edilebilirlik ve etkinlik göstermiştir. Genel olarak, Rd ile karşılaştırıldığında VRd için potansiyel sağkalım yararına göre VRd'yi tercih ediyoruz. Şu anda, VRd mevcut değilse ve akut böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda VCd makul bir alternatiftir. Tipik olarak pratikte kullanılan VCd dozaj programı, nörotoksisiteyi ve deksametazonla ilişkili toksisiteyi azaltmak için klinik deneylerde kullanılan bir modifikasyondur (25).

### **Bortezomib + Talidomid + Deksametazon (VTd)**

Bortezomib + talidomid ve deksametazonun (VTd) kombinasyonu , eğer VRd mevcut değilse ve akut böbrek yetmezliği olan hastalarda makul bir alternatiftir. Bu koşullarda, VTd ve VCd iki ana seçenektir ve ikisi arasındaki seçim, rejim ve ilaç kullanılabilirliği konusundaki yaklaşımlar deneyime dayanmaktadır; Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), VCd genellikle VTd' ye tercih edilir (25).

### **Carfilzomib + Lenalidomid + Deksametazon (KRd)**

Carfilzomib, MM hastalarında aktivite gösteren ikinci nesil seçici bir proteazom inhibitörüdür. Relaps veya refrakter myelomun yönetimi için düzenleyici kurumlar tarafından onaylanmıştır. KRd etiket dışı kullanımı, OKİT için uygun yeni tanı almış yüksek riskli MM hastaları için tercih ettiğimiz tedavi seçeneklerimizden biridir (25).

Relaps durumunda yapılan randomize çalışmalar sonucunda , carfilzomib + deksametazon (Kd), bortezomib + deksametazondan (Vd) daha etkili olduğunu göstermiştir (28, 29). En sık görülen yan etkiler yorgunluk, anemi, bulantı, trombositopeni, dispne, diyare ve pireksidir. İnfüzyon uygulamasından hemen sonra veya en geç 24 saat sonra aşırı duyarlılık reaksiyonu da gözlenebilir (30-33).



Aşağıda tartışılan ikili ilaç rejimleri sık kullanılmaz, ancak tarihsel bağlamı sağlamak için sunulur. Ek olarak, bu rejimler standart üç ilaç rejimlerini tolere edemeyen, performans skoru düşük hastalarda hala önemlidir.

### **Lenalidomid + Deksametazon (Rd)**

Lenalidomid + düşük doz deksametazon (Rd), MM' nin ilk tedavisi için etkili bir oral rejimdir. MM olan performans skoru düşük hastalar için tercih edilen ilk tedavi rejimidir. Bu ortamda, önemli toksisite olmadığı sürece, Rd ile KT'ye devam edilir. Prospektif çalışmalar, Rd'nin transplant uygun ve transplant uygun olmayan hastaların ilk tedavisinde, deksametazon ve melphalan verilen hastalar, prednizon ve talidomid alan hastalarla karşılaştırıldığında etkinliği gösterilmiştir (34-36). Bununla birlikte, hasta OKİT için uygunsa, üç ilaç rejimiyle ilk tedaviyi tercih ederiz. Lenalidomid, hematolojik toksisiteler, tromboembolizm ve doğum kusurları yönünden uyarılar içermektedir (37). İkinci primer malignite riskinde artış konusunda yeni endişeler ortaya çıkmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalar lenalidomid kullanımı ile daha fazla nötropeniye neden olur (27). Genel toksisiteler, böbrek yetmezliği olan hastalarda Rd kullanımı ve tromboembolizm profilaksisi için seçenekler ayrı olarak tartışılmaktadır.

### **Bortezomib + Deksametazon (Vd)**

Vd kombinasyonu, OKİT'den önce indüksiyon tedavisi olarak çalışılmıştır. Mümkün olduğunca, üç ilaç rejimi olarak VRd'yi tercih ediyoruz (25) Uzmanlar, MM'nin ilk tedavisi için tercih ettikleri kemoterapi rejiminde farklılık gösterir. Genel olarak seçimin, hastalığın genetik özellikleri, OKİT için uygunluğunu, hasta komorbiditeleri durumunu ve risk sınıflamasını dikkate alması gerektiği konusunda bir anlaşma vardır (25). OKİT'in ardından yüksek doz kemoterapi, yeni tanı almış MM olan uygun hastalar için standart tedavi olarak kabul edilir. Tanı anı değerlendirilmeli ve OKİT için uygun aday olan hastalara verilen ilk kemoterapi, kök hücrelere zarar verebilecek ajanlar olmamalıdır (örneğin, melphalan) (25).

OKİT'e uygun hastalar tipik olarak üç ila dört döngü indüksiyon tedavisi ve ardından otolog kök hücre ile tedavi edilir. Daha sonra, OKİT ile devam edip etmeme konusunda (erken OKİT stratejisi) veya ilk nüks için OKİT aynı kemoterapi rejimine devam edilip edilmeyeceğine (gecikmeli OKİT stratejisi) karar verilir. Bu nedenle, seçim hasta ve doktor tercihinin dayanmaktadır; kök hücreleri depolamak için kaynakların mevcudiyeti; hasta yaşı; klinik özellikler; ve risk sınıflandırması değerlendirilmelidir. OKİT'e uygun olmayan hastalar, sadece kemoterapi ile tedavi edilir .

Multipl myelomlu hastalarda kullanılan immünmodülatör ilaçların çoğu (örneğin, lenalidomid) ve proteozom inhibitörleri (örneğin; bortezomib), başlangıçta OKİT adayı olan hastalarda çalışılmıştır. Yüksek yanıt oranları ve iyi tolere edilebilirliği göz önüne alındığında, birçok klinisyen bunları OKİT için uygun olmayan hastalar için başlangıç tedavisi olarak kullanmaya yöneltmiştir (25). Komorbiditeler, OKİT için uygunluğu etkiler ve tedavi rejiminin seçimini doğrudan etkiler.

Aşağıdaki komorbiditeler rejim seçimini doğrudan etkileyebilir:

- Nöropati: Genellikle ağrılı periferik nöropati, haftada iki kez bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> alan hastaların yaklaşık %40'ında gelişir (38). Bortezomib intravenöz yerine subkutan olarak uygulandığında daha az sıklıkta ve daha az görülmektedir (39-41). Daha önce nörotoksik tedavi alanlarda ve önceden var olan nöropatisi olanlarda daha sık ve ağırdır (42).

- Venöz tromboembolizm (VTE): Profilaksi yapılmazsa lenalidomid içeren rejimler ile tedavi edilen hastaların %10'undan fazlasında tromboz geliştirir. Rutin antitrombotik profilaksi endikedir. Lenalidomid içermeyen rejimler (örneğin VCD), VTE öyküsü olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilebilir (25).

- Böbrek yetmezliği: Lenalidomid böbrek yetmezliği olan hastalarda uygun değildir(25).

Üç ilaç rejimi ile artan toksisite göz önüne alındığında, Rd çoklu komorbiditeleri olan zayıf yetişkinlerde tercih edilebilir.

Standart risk MM'li hastaların çoğu için VRd ile ilk tedaviyi öneririz. Bu tercih, lenalidomid+deksametazon (Rd) ile karşılaştırıldığında VRd ile üstün sağkalım gösteren, randomize bir faz 3 çalışmasının ilk raporlarına dayanmaktadır (26). VRd'nin Rd'den daha fazla toksisite ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, Rd, önceden mevcut nöropatili olanlar dahil, performans skoru düşük yetişkinler için kabul edilebilir bir alternatiftir (25).

Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCd), lenalidomid ile komplikasyon riski yüksek olan hastalar için (örn, akut böbrek yetmezliği, artmış tromboembolik risk) ve lenalidomidin başlangıçta onaylanmadığı ülkeler için kabul edilebilir bir alternatiftir. Bireysel bir hasta için kullanılan döngü sayısı, hastanın hemen OKİT ile devam etmeyi planlayıp planlamamasına, rejimi ne kadar iyi tolere ettiğine ve tedaviye cevabına bağlıdır. İlk tedavinin ardından, ilerleyene kadar lenalidomid bazlı tedavi uygulanır (25).

Yüksek riskli MM'li hastalar, klinik çalışmalara katılmaya teşvik edilmeli ve geleneksel tedavi seçeneklerinin etkileri ağır olduğundan yeni tedavi stratejileri düşünülmelidir. Klinik çalışma dışında, proteazom inhibitör içeren bir rejim ile ilk tedaviyi öneriyoruz. Bu tercih, bir proteazom inhibitörünün kullanılmasının, bu yüksek riskli genetik markırların en azından bazılarının prognostik etkisini ortadan kaldırdığını gösteren düşük kaliteli verilere dayanmaktadır. Tercih edilen rejimimiz, hastanın OKİT'e aday olup olmamasına, bulunan spesifik genetik anormallik ve komorbiditelere bağlıdır (25).

OKİT aday olmayan yüksek riskli MM hastalarında bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) ile ilk tedaviyi tercih ediyoruz. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCd), lenalidomid ile komplikasyon riski yüksek olan hastalar için (örn., Akut böbrek yetmezliği, artmış tromboembolik risk) ve lenalidomidin başlangıçta onaylanmadığı ülkeler için kabul edilebilir bir alternatiftir (43).

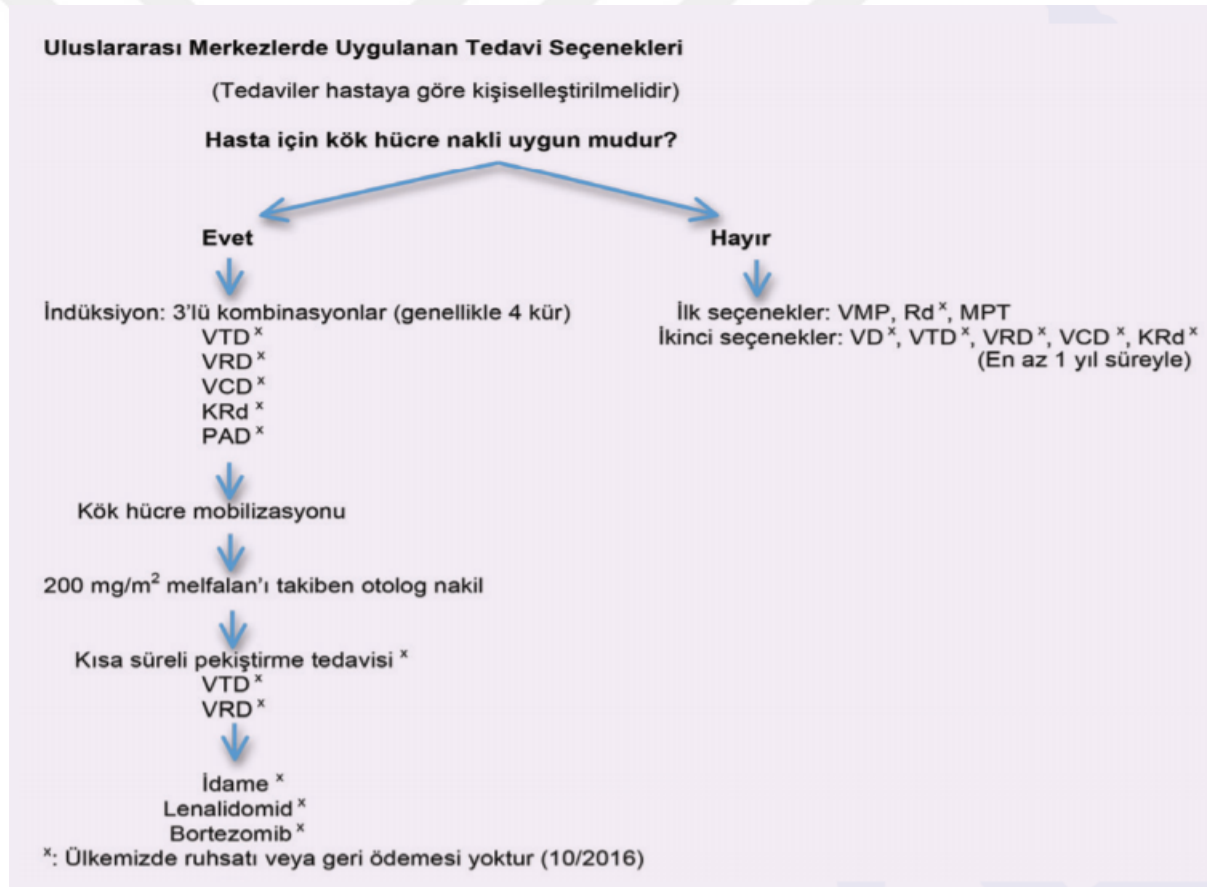
OKİT'e aday olan yüksek riskli MM hastaları için dört kez proteazom inhibitör içeren bir rejim uygulanır. Daha sonra kök hücreleri toplanır ve OKİT ile ilerlenir, ardından progresyona kadar proteazom-inhibitör bazlı tedavi ile devam edilir.

Pekiştirme tedavisi; transplantasyon sonrası kısa bir süre uygulanan ve genellikle 2 siklus verilen, remisyonun kalitesini amaçlayan tedaviye, idame tedavisi ise; transplantasyon sonrası uzun bir süre uygulanan ve remisyonun kalitesini amaçlayan tedaviye denilmektedir. 6 adet faz 3 çalışmasında, OKİT sonrası talidomid verilen hasta grubunda hastaliksız sağ kalım oranında artış görülmüş ancak sadece 2 çalışmada tüm sağkalımda artış gözlenmiştir. %7-19 oranında grade 3-4 polinöropati ve ortalama %52'sinde yan etki nedeniyle talidomide devam edilememiş (44, 45). Lenalidomide pekiştirme tedavisinde güvenli profili nedeniyle en iyi seçim gibi gözükmektedir. OKİT sonrası verilen lenalidomid ile 2 randomize çalışma yapılmış. İlacın hastaliksız sağkalıma her 2 çalışmada yararı tesbit edilirken tüm sağkalıma McCarthy ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada belirgi yarar sağlamadığı tesbit edilmiştir (46). Benzer sonuçlar Kanadalı grubun 332 hasta üzerinde talidomid-deksametazon (Td) vermesiyle de elde edilmiştir. Pekiştirme tedavisi almayan gruba göre hastaliksız sağ kalım oranında artış görülürken, tüm sağkalımda belirgin artış gözlenmemiştir (47). OKİT sonrası Bortezomib verilenlerde tüm sağkalım, talidomid alanlara göre daha iyi tesbit edilmiştir. Bu sonuçlara birçok çalışmada da ulaşılmış (Nordic Myelom Çalışma Grubu, DSMM, IFM) (48). Del(17p13) saptananlarda Bortezomib bazlı rejimlerden belirgin fayda görülmüş (49). OKİT sonrası 370 hastalık bir gruba 20 doz Bortezomib verilerek konsolidasyon tedavisi verilmemiş grupla karşılaştırılmış. Hastaliksız sağ kalım sırasıyla 27 ve 20 ay olarak saptanmıştır. Tüm sağkalımlar arasında fark saptanmasa da bu çalışmaya göre nakil sonrası Çok İyi Kısmi Yanıt (ÇİKY) elde edilememişse Bortezomib verilmesi öneriliyor (resim 3) (50).

Yaşlılarda bir randomize faz 3 çalışmasında, Bortezomib +Melfalan+Prednizon (VMP) alan grup ile MP alan grup kıyaslanmış. Sırasıyla tam remisyon oranı %30-%4, hastaliksız sağkalım 23/16 ay, tüm sağkalım 56/43 ay olarak saptanmıştır (51).

511 kişilik nakil için uygun olmayan multipl myelom grubunda yapılan bir faz 3 çalışmada, dördü ilaç kombinasyonu olan bortezomib + melphalan + prednisone + talidomid-bortezomib + talidomid idamesi (MPVT-VT ), MPV'den daha etkili bir rejim olduğu kanıtlamış ancak yan etki MPVT-VT alan grupta daha fazla gözlenmiştir (52).

İkinci jenerasyon proteazom inhibitörü olan carfilzomib ve immünomodülatör ajanı olan pomalidomid de yeni kullanıma giren ajanlardır. Anti-CD38 antikoru Daratumumab, anti-CS1 antikoru olan Elotuzumab ve histon de-asetilaz (HDAC) inhibitörleri olan Vorinostat, Panobinostat ümit vaat edici ajanlardır. Mayo Klinik'te bağımsız moleküler sitogenetik belirteçleri esas alıp hastalık agresifliğini değerlendiren bir risk sınıflama modeli geliştirilmiştir. Bu model; yeni tanı hastaları standart, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayırmaktadır. Standart riske sahip hastaların toplam sağkalım süresi 8-10 yıl, orta risk grubunda bu süre 4-5 yıl, yüksek risk grubunda 3 yıl civarındadır (53).



**Resim 3.** Yeni tanıli multipl myelom tedavi şeması

## **Multipl Myelom ve Radyoterapi**

Multipl myelomda radyoterapi bölgesel palyatif olarak semptomatik olarak kullanılmaktadır. Myelomdaki radyoterapinin endikasyonları;

- Patolojik fraktürlü yada olmayan kemik ağrıları,
- Spinal kord basısı durumlar,
- Direk spinal kord basısı,
- Sinir kökü basısı,
- Kranial sinir tutulumunun eşlik ettiği durumlarda uygulanır.

Büyük kemiklerde önce ilgili bölüm tarafından değerlendirilmelidir. Vertebralarda kırık olan hasta vertebroplasti işlemi gerekebilir (54).

Yanıt	Hastalık Progresyonu veya Nüks
<p><b>Tam yanıt (TY):***</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serumda ve idrarda immünfiksasyon negatif</li> <li>Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında</li> <li>Yumuşak doku plazmositoları yok</li> </ul> <p><b>Mükemmel tam yanıt (mTY):</b> Tam yanıt kriterlerine ek olarak;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal serbest hafif zincir oranı</li> <li>Kemik iliğinde immünohistokimya veya immüno Floresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi*</li> </ul> <p><b>Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY):***</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immünofiksasyonda saptanabiliyor veya</li> <li>Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteinin &lt;100 mg/24 saat olması</li> </ul> <p><b>Kısmi yanıt (KY):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi</li> </ul>	<p><b>İlerleyici (Progresif) Hastalık;</b> Elde edilmiş en derin yanıtla kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 artış varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum M-komponenti ve/veya (mutlak artış <math>\geq 0,5</math> g/dL)**</li> <li>İdrar M-komponenti ve/veya (mutlak artış <math>\geq 200</math> mg/24 saat)</li> <li>Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark: Mutlak artış 10 mg/dL üzerinde olmalı</li> <li>Kemik iliği plazma hücre yüzdesi: Mutlak <math>&gt;10</math> olmalıdır</li> <li>Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositolarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositolarının boyutlarında artış olması</li> <li>Sadece proliferatif plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyumu <math>&gt;11,5</math> mg/dL)</li> </ul> <p><b>Klinik nüks;</b> Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa</li> <li>M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması</li> <li>Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositolarında %50 azalma</li> </ul> <p><b>Durağan (stabil) hastalık (DH):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yeni yumuşak doku plazmositoları veya kemik lezyonlarının gelişmesi</li> <li>Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır</li> <li>Hiperkalsemi (<math>&gt;11,5</math> mg/dL)</li> <li>Hemoglobinde <math>\geq 2</math> g/dL azalma</li> <li>Serum kreatininde 2 mg/dL veya fazla artış</li> </ul> <p><b>Tam yanıtlı hastada nüks;</b> Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması</li> <li>Kemik iliğinde %5 plazma hücresinin saptanması</li> <li>Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi</li> </ul>

**Resim 4.** Multipl myelom tedavi değerlendirilmesi (23)

## 2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz cevabı olarak adlandırılan bu fenomenin farkındalığı, ilk olarak pnömokokal pnömoninin akut fazı sırasında hastaların serumunda C-Reaktif Protein (CRP) keşfi ile ortaya çıkmıştır (55, 56). Akut faz tepkisi sırasında, normal olarak homeostatik mekanizmalar tarafından tutulan normal plazma protein seviyeleri önemli ölçüde değişebilir. Bu değişikliklerin ev sahibi savunmaya ve diğer uyarlanabilir yeteneklere katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

CRP birçok inflamasyon aşamasını etkileyebilir ve CRP hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilere sahiptir, ancak primer etki antiinflamatuvar olabilir (55, 57). CRP patojenlerin tanınmasını ve yok edilmesini destekleyebilir ve nekrotik ve apoptotik hücrelerin klirensini artırabilir (58, 59). Protein, merkezi bir gözenek etrafında simetrik olarak düzenlenmiş, her biri yaklaşık 23 kD moleküler ağırlığa sahip, aynı kovalent olmayan beş alt birimden oluşur (60). CRP ve bu yapıya sahip ilgili proteinler, doğal immün tepkisi içinde yer alan bir model tanıma molekülleri ailesi olan pentraksinler; diğerleri ise serum amiloid P ve uzun pentraksinler olarak adlandırılan bir dizi örüntü tanıma molekülünü içerir (61, 62).

CRP' nin temel bir işlevi, fosfokolini bağlama kabiliyetidir, böylece hem hasarlı hücrelerin bu kısmını hem de fosfolipit bileşenlerini gösteren yabancı patojenlerin tanınmasına izin verir (59). CRP ayrıca kompleman sistemini aktive edebilir ve Fc reseptörleri yoluyla fagositik hücrelere bağlanabilir, bu da hem humoral hem de hücrel infektör sistemleriyle etkileşime girerek patojenlerin ve hedeflenen hücrelerin ortadan kaldırılmasını başlatabileceğini öne sürer (63). CRP' nin bu fonksiyonlarının bazı ayarlarda olumsuz etkileri olabilir. Örnek olarak immün trombositopenisi (ITP) olan hastalarda CRP seviyeleri artar, burada CRP, antiplatelet antikoru tarafından tetiklenen oksidasyondan sonra ortaya çıkan fosfokoline bağlandığında antikor aracılı trombosit yıkımını artırabilir (64).

CRP' nin proinflamatuvar etkileri, kompleman sisteminin aktivasyonunu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, doku faktörünü monositlerinde indüksiyonu ve IL-6 reseptörünün saçılmasını içerir. Sonuç olarak, doku hasarına CRP yanıtı bazı ortamlarda doku hasarını kötüleştirebilir .



CRP'nin yükselmeleri, bulaşıcı hastalıklar ve bulaşıcı olmayan enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden dolayı akut ve kronik enflamasyonla birlikte ortaya çıkar. Yüksek hassasiyete sahip testlerle tespit edilen CRP seviyelerinde çok küçük değişiklikler, geleneksel olarak görüldüğü üzere, akut veya kronik enflamatuvar durumların yokluğunda metabolik streslerle birlikte de ortaya çıkabilir (65).

### **Normal CRP düzeyleri**

Gerçekten normal veya klinik olarak zararsız olan CRP seviyesi bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 21.000'den fazla insanın Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi tarafından yapılan bir araştırmadan elde edilen veriler, CRP seviyelerinin yaş, cinsiyet ve ırka göre, yaş arttıkça, kadın cinsiyete ve Afrika'ya oranla biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir.

CRP seviyelerini bildirmek için kullanılan birimlerde tekdüzelik olmadığını not etmek çok önemlidir. Bazı laboratuvarlar CRP konsantrasyonlarını mg/dL olarak bildirirken, diğerleri mg/L kullanır. Standart CRP tayinleri, mg/dL birimleri veya mg/L birimleri cinsinden raporlanırken, genel olarak yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) olarak adlandırılan oldukça hassas bir tahlil kullanan tayinler, mg/L halinde rutin olarak rapor edilir (65).

Referans popülasyonlardan alınan numunelerin yaklaşık %70 ile 90'ı, 0.3 mg/dL (3 mg/L) altında CRP konsantrasyonlarına sahiptir, ancak bazı kişiler 1 mg/dL (10 mg/L)' ye kadar rakamlara sahiptir. CRP için genellikle normal aralıklar (uygun referans aralıkları olarak adlandırılır) dediğimiz şey, bir laboratuvardan diğerine biyolojik ya da teknik olarak açıklanamayan bir dereceye kadar değişir. Bu nedenle yüksek olarak kabul edilen şey çoğu zaman yanıltıcıdır. CRP konsantrasyonlarının >1 mg/dL (10 mg/L) olduğu düzeyleri klinik olarak anlamlı bir enflamasyonu belirtmek açısından kabul etmek en iyisi olacaktır (66).

## **Yüksek CRP seviyesi**

Çoğu enflamatuvar durumlarda, CRP akut faz yanıtının bir parçası olarak yükselir. Belirgin derecede yükselmiş CRP seviyeleri, enfeksiyonla güçlü şekilde ilişkilidir (67, 68). CRP düzeyleri ayrıca, viral enfeksiyonlu hastalarda, genellikle bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda görülen dereceye kadar olmasa da yükselebilir (69, 70).

## **Yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP)**

‘Yüksek hassasiyetli CRP’ ifadesi yaygın kullanımı nedeniyle bazı karışıklıklar ortaya çıkmıştır (71). Yaygın bir yanlış anlaşılma, hs-CRP'nin yıllardır ölçülen CRP'den bir şekilde farklı olduğu yönündeki yanlış inançtı. ‘Yüksek hassasiyet’ sadece, CRP konsantrasyonunun, çok düşük CRP seviyelerini ölçmek ve ayırt etmek için tasarlanmış bir tahlil olarak kullanıldığı belirlendiği anlamına gelir. Ölçülen CRP düz eski CRP' dir, yeni veya benzersiz bir özelliği yoktur (72).

Küçük CRP yükselmesi (3 ila 10 mg /L arasındaki konsantrasyonlar) genellikle düşük dereceli iltihap denilen şeyin bir işareti olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazen mini enflamasyon veya subklinik inflamasyon olarak adlandırılan bu zayıf tanımlanmış durum, geleneksel olarak anlaşıldığı gibi inflamasyonun aksine, obezite ve insülin direnci gibi küçük derecelerde metabolik disfonksiyonun olduğu birçok durumda ortaya çıkar (65).

### 2.3. İnterferon Gama (IF- $\gamma$ )

İnaktif virüslara maruz kalındığında, solubl maddelerin tespit edilmesi ile bunların replikasyonu durdurduğu ilk kez 1957 yılında gözlenmiş ve bunlara interferon (IFN) adı verilmiştir.

İmmünomodülatör ve antiproliferatif etkileri yanında interferonların hedef hücrede metabolik aktivite ve spesifik gen ekspresyonunu düzenleme özelliği de vardır (73-76). Moleküler ve biyolojik yapılarının birbirinden farklı olduğu bir çok interferon tipi tanımlanmıştır. Bunlar aminoasit sırasına göre sınıflandırılmıştır. Tip I'de IFN-alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) ve omega ( $\omega$ ) yer alır. Bu gruptaki IFN'ların antiviral etkinlikleri fazladır. Tip II'de ise hemen tamamı farklı olan IFN- $\gamma$  yer alır ki immün interferon olarak da adlandırılır (74, 77).

IFN- $\gamma$ , viral ve hücre içi bakterilere karşı ve de tümör kontrolünde kritik bir sitokindir. Anormal IFN- $\gamma$  ekspresyonu çeşitli otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. IFN- $\gamma$ 'nın immün sistem üzerinde oldukça önemli etkileri vardır. Viral replikasyonu direk olarak inhibe eder ve daha da önemlisi güçlü bir immünstimülatör ve immünomodülatördür. IFN- $\gamma$  doğal immün yanıtta t lenfosit ve natürel katil (NK) hücrelerince üretilir. Özellikle antijen spesifik immün yanıtta, CD4 ve CD8 sitotoksik T lenfositlerden üretilir (78).

## 2.4. İnterlökin-2 (IL-2)

İnterlokın 2 (IL-2), immün sistem hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasını kontrol eden önemli bir sitokindir. İnterlökin 2'nin ismi 1979'da duyurulmuştur ancak faaliyetleri ve özellikleri hakkındaki çalışmalar çok daha önce başlamış ve klinik immünolojinin gelişiminde önemli etkiler yaratmıştır (79, 80). Morgan ve arkadaşları tarafından 1976 yılında bulunan bir moleküle T-hücre büyüme faktörü (TCGF) adı verilmiştir. T lenfositlerin büyüme ve proliferasyonu makrofajlarca üretilen lenfosit aktivasyon faktörü (LAF) tarafından düzenlenir. Ancak LAF bu fonksiyonunu, T lenfositleri tarafından TCGF üretimini kuvvetlendirerek yerine getirmektedir. 1979'da yeni bir bilimsel adlandırma duyuruldu, takiben LAF İnterlokın-1 (IL-1) adını aldı ve TCGF de IL-2 adını aldı. İnterlökin ismi molekülün, lökositler arasındaki sinyal transferinde görev aldığını belirtmektedir. Vücuttaki aktivitelerin sekansını yansıtan bu iki bileşenin arasındaki numerik farka rağmen, aslında ilk belirlenen, tamamen karakterize edilen ve ayrıştırılan insan interlokini IL-2'di (81, 82).

### Yapısal ve Moleküler Özellikleri

IL-2 yapısal olarak interlökin-4 (IL-4) ya da granülosit makrofaj koloni stimulan faktöre (GM-CSF) benzeyen, 15.5 kDa'nın globüler glikozil bir proteindir. IL-2 fonksiyonlarının uygulanmasında vazgeçilmez olan bir kuaternar (dördüncül) yapı oluşturan 4 antiparalel, amfipatik  $\alpha$  yapılarından oluşur. IL-2 cDNA 1983 yılında klonlanmıştır. İnsan IL-2 geni 4.ncü kromozomun kısa q dalında 26-28 pozisyonundadır (4q26-28) (83, 84).

## Fonksiyonları

IL-2 genel olarak aktive edilmiş T yardımcı (Th-CD4) lenfositleri tarafından üretilir ve IL-2 invitro'da T hücre büyümesini sağlar. Invivo'da ise Th hücre türevidir. IL-2'nin rolü tartışmalıdır. IL-2 aynı zamanda T (CD8) lenfositleri, dendritik hücreler ve timik düzenleyici T (Treg) hücrelerinde gösterilmiştir (83, 84). Dinlenmiş T lenfositlerinin antijenlerce aktivasyonu, T hücrelerin IL-1 tarafından stimülasyonu ve lenfositlerin alloantijen veya konkanavalin A veya fitohemaglutin gibi çeşitli mitojenlerle etkileşiminden sentezlenirler.

IL-2 reseptörünün T lenfositler üzerindeki tanımı antijen uyarımlı T hücre reseptörü (TCR)'nin sıkı kontrolü altındadır. TCR aktivasyonu sitokin genlerinin ve T lenfositleri tarafından üretilen ve salgılanan sitolitik moleküllerin tanımını artırır. Etkin olduğunda bu IL-2 etkili hücre proliferatif cevap, immün tepkinin miktarını etkileyen belirleyici bir anahtardır (85, 86).

Bir inflamatuvar yanıt esnasında IL-2'nin çeşitli ve bazen birbiriyle çelişen görevleri vardır. T hücre proliferasyonu ile T-yardımcı 1 (Th1) ve T-yardımcı 2 (Th2) etkin T hücre farklılaşmalarında potansiyel uyarıcıdır ve T hücrelerine uzun süreli rekabetçi bir avantaj sağlayarak optimum sağ kalım ve bellek hücrelerinin çalışmasına neden olur. Düzenleyici olarak, IL-2 düzenleyici T hücrelerinin gelişimi, sağ kalımı ve işlevi için önemlidir ve inflamatuvar Th hücrelerinin gelişimini engeller. Bu ikili yapıcı etkisi sayesinde, IL-2 inflamatuvar immün yanıtlarının hem indüksiyonuna hem de sonlandırılmasına katılır. IL-2'nin çalışması ve onun immün yanıtların aktivasyonu ve düzenlenmesine olan çok yönlü etkileri zaman içerisinde değişmiştir. Başlangıçta IL-2 antijen uyarımlarını takip eden T hücrelerinin klonal ekspansiyonlarını tetikleyen T hücre büyüme faktörü olarak görülüyordu. öncelikli olarak bir otokrin büyüme faktörü olarak çalışır, ancak çevre hücrelerde parakrin şeklinde de etki edebilir. CD4 ve CD8 T hücrelerindeki etkisine ek olarak, IL-2 natürel katil hücrelerin (NK) hızlı çoğalmasını tetikler ve NK'ların sitotoksik hücrelere, farklılaşmasını sağlar, buna ek olarak NK hücrelerinin aktivitelerini artırır.

B lenfositlerinin büyümesini ve farklılaşmasını ve antikor üretimini tetikler. IL-2 periferik kandan izole olarak monositlerin dendritik hücre farklılaşmasını da artırabilir. Aynı zamanda sitotoksik baskılayıcı T lenfositlerinin gelişimini etkiler. Genelde, IL-2 fonksiyonu büyümenin uyarılması ve yardımcı T lenfositlerinin

farklılaştırılması ile sınırlandırılmamıştır. IL-2 periferel kandan izole olarak monositlerin dendritik hücre farklılaşmasını da artırabilir (87-93) . IL-2 T lenfositlerini apoptoz geçirmeye programlayarak büyümenin inhibisyonunu sağlayabilirler.

Th hücre türevi IL-2 in vivo'da paradoksal bir şekilde bir tümör/ şahsi antijene olan hem toleransı hem de bağışıklığı kontrol eder. Araştırmacılar in vivo'daki Th türevi IL-2 'nin ana rolünün, şahsi toleransın rehabilite edilmesi sonucuna varan Treg hücre homeostaz ve fonksiyonlarını desteklemek olduğunu varsaymışlardır.

IL-2 aynı zamanda oligodendroglial hücrelerin proliferasyonu ve olgunlaşmasını etkileyerek bazı lenfosit hücrelerde de faaliyet göstermektedir (90, 91, 94). IL-2'nin öncelikli olarak düzenleyici Treg 'in varlığı vasıtasıyla çalışacağı düşünülmüş olsada, belki aynı durum Th'in etkin hücre farklılaşmalarının baskılanması ve Fas kaynaklı hücre ölümlerinin geliştirilmesi ile de sağlanabilir. Bu durumda IL-2 İnflamatuvar immün yanıtların hem uyarılmasında hem de çözülmesinde kritiktir. Rekombine olmuş IL-2, özellikle renal karsinom, akut lösemi, melanom ve edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu hastalarının tedavisinde hızla terapotik uygulama alanı bulmuştur (95).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma için onay alınmıştır (2018-19 karar sayılı) (**EKLER**). Ayrıca çalışmamız HMKÜ Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:19.U.001).

Bu araştırma 20.09.2018 -01.03.2019 tarihleri arasında için gerekli olan kan örnekleri, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Hematoloji servisinde yeni tanı almış 50 myelom hastasından alınmıştır.

Gerek tanı anındaki kontrolünde gerekse tedavi sonrası kontrolünde:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen,
- 18 yaşından küçük,
- Gebeliği olanlar,
- Akut faz reaktanlarını yükseltecek ek malignite, ek hastalık (enfeksiyon,

kontROLSÜZ diabetes mellitus, kontROLSÜZ hipertansiyon kronik böbrek yetmezliği ve ek otoimmün hadisesi) hastalığı olanlar özellikle CRP, IL-2 ve IF- $\gamma$  seviyelerini etkileyebileceği için çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce araştırma yöntemi anlatıldı. Sonrasında tüm katılımcılardan çalışmaya katılımları için yazılı onayları alındı.

Biyopsi ve kılavuz önerileri doğrultusunda multipl myelom tanısı kesinleşmiş 50 hastadan, eş zamanlı olarak kan örnekleri alındı. Tanı anında, hastaların hastane sistemindeki CRP (referans aralığı 3-5 mg/L) sonuçları bakılarak kaydedildi. Eş zamanlı rutin tanı için alınan kan örnekleri 1500 G ve 10 dakika santrifüj sonrası hemen serum kısmı ayrılarak -80 derecede saklandı. Serumlar çalışmanın yapılacağı gün oda ısısında çözdürüldü ve çalışma yapıldı. Çalışma örnekleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi le Thermo scientific/MultiscanGo UV (Finlandiya) cihazında çalışıldı. CRP düzeyleri tanı anında hastanemizde nefelometrik yöntem ile halihazırda mevcut değerler sonradan istatistiksel verilerde

kullanılmak üzere kayıt edildi. alışmalar kit içerisinden çıkan kullanım kılavuzuna uygun olarak yapıldı.

**Çalışmamızda kullandığımız kitler:**

İnterlökin-2 (IL-2): Elabscience (ABD) firmasının ‘Interleukin-2 (IL-2) ELISA’ (Katalog no: E-EL-H0099) kiti kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak kaydedildi. Bu testin analitik duyarlılığı 4,69 pg/ml ve ölçüm aralığı 7.81-500 pg/ml olarak belirtilmişti.

İnterferon-gama (IF-γ): Elabscience (ABD) firmasının ‘İnterferon-gama (IF-γ) ELİSA’ (Katalog no: E-EL-H01108) kiti kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak kaydedildi. Bu testin analitik duyarlılığı 9.38 pg/ml ve ölçüm aralığı 15,63-1000 pg/ml olarak belirtilmişti.



## **İstatistiksel Analiz**

Verilerin bilgisayara girilmesi ve hesaplanmasında istatistiksel istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for Windows 22.0) kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U (Kolmogorov –Smirnov) testi kullanıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde (demografik özellikler, CRP, IL-2 ve İFN- $\gamma$  ) elde edilen değerler, Shapiro Wilks testi ile normal dağılıma uygunluğu test edildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında nonparametrik testler kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U (Kolmogorov –Smirnov) testi kullanıldı. Spearman korelasyon ile ölçülen değerler arasında korelasyon durumuna bakıldı. Anlamli korelasyon bulunan değerler için lineer regresyon modeli çizildi. Ve  $p < 0,005$  değeri anlamli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Hasta grubunda bireylerin ortalama yaşları  $65,94 \pm 10,14$  olarak bulunmuştur. Hasta grubunun yaşları 42-87 arasında olduğu belirlenmiştir. Hastaların çoğu 60 yaşından büyük olup, tanı anında ortalama yaş 66 olarak belirtilmiştir (96). Biz bu çalışmamızda da literatürle belirtilen ortalama yaşa benzer bulduk.

Hasta grubunda multipl myelom tanısı almış 26 (%52) erkek, 24 (%48) kadın toplam 50 kişiden oluşan hasta grubu oluşturulmuştur. Grupların demografik özellikleri Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzdelerik (%)
E	26	52,0
K	24	48,0
Total	50	100,0

**Tablo 10:** Yaş Dağılımı

	Minimum	Maximum	ortalama	Standart sapma
YAŞ	42,00	87,00	65,94	10,14

Hasta grubundaki bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde 3-113 mg/L arasında ve ortalama CRP düzeyi 23,61 mg/L olduğu, IL-2 düzeyi incelendiğinde 5,2-246,91 pg/ml arasında ve ortalama IL-2 düzeyinin 69,37 pg/ml olduğu IFN- $\gamma$ 'nın düzeyinin ise 3,38-200 pg/ml ve ortalamasının 68,53 olduğu belirlenmiştir. Değerler tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 11:** Hasta grubundaki bireylerin CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri

	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
CRP	3,00	113,00	23,61	26,67
IL2	5,20	246,91	69,37	62,09
IFN- $\gamma$	3,38	200,00	68,53	48,85

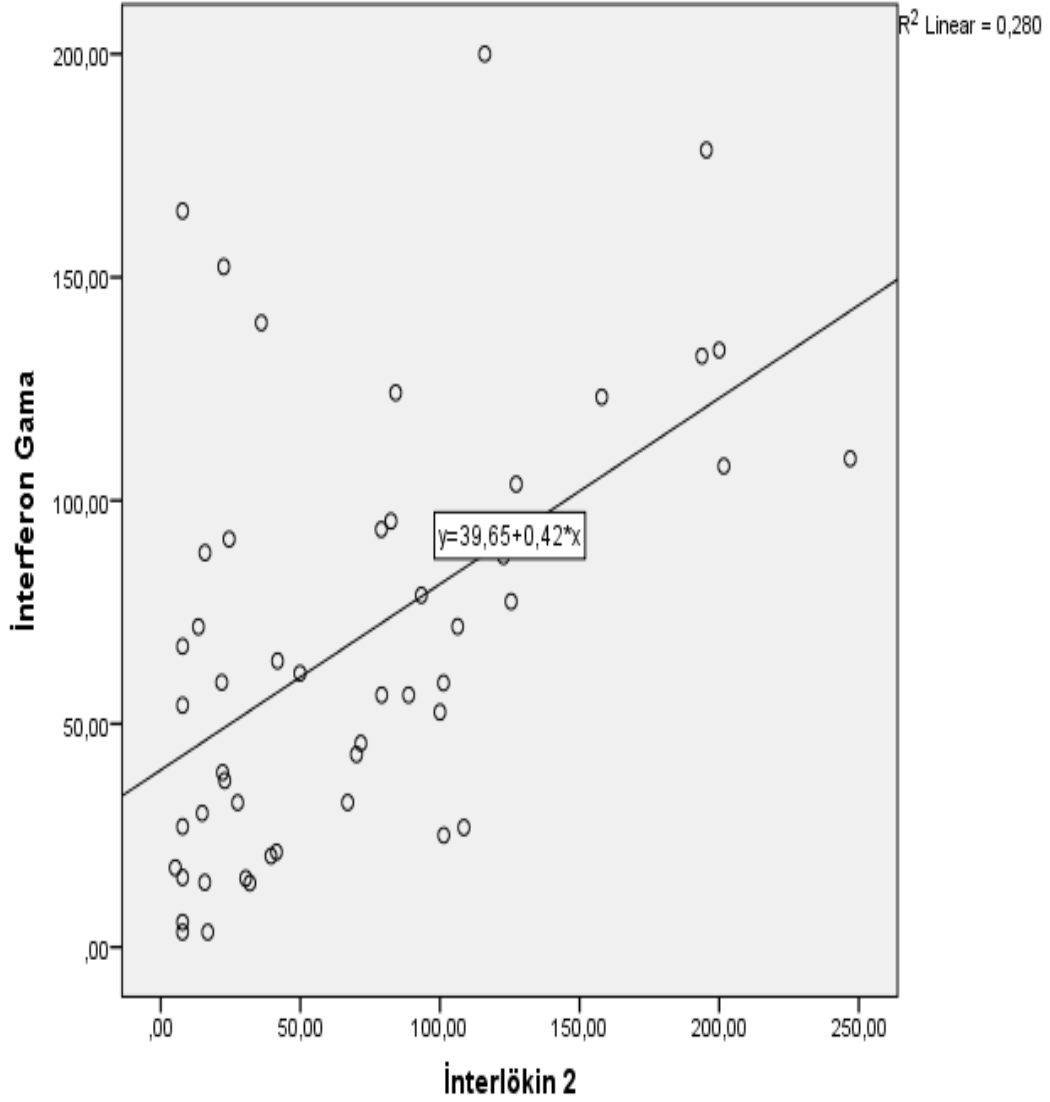
CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerleri karşılaştırıldığında CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Mann Whitney U testi).

CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerleri arasındaki korelasyon durumuna spearman korelasyon ile bakıldığında sadece IL-2 ve IFN- $\gamma$  arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulundu ( $p=0,001$ ,  $R=0,620$ ). Hasta grubunda bakılan yaş ile değerler arasında bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ). Değerler tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12:** Hasta grubundaki bireylerin CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin korelasyonu

KORELASYON		CRP	IL-2	IFN- $\gamma$	
ÖLÇÜLEN DEĞERLER	CRP	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,092	0,238
		P değeri	.	0,526	0,096
	IL2	Korelasyon Katsayısı	0,092	1,000	<b>0,620</b>
		P değeri	0,526		<b>0,001</b>
	IFN- $\gamma$	Korelasyon Katsayısı	0,238	<b>0,620</b>	1,000
		P değeri	0,096	<b>0,001</b>	.

IL 2 ve IFN- $\gamma$  arasında anlamlı bulunan korelasyon durumuna lineer regresyon modeli ile bakıldığında IFN- $\gamma$  bağımsız değişken IL 2 bağımlı değişken olarak modele sokuldu iki değişken arasında anlamlı doğrusal regresyon bulundu ( IFN- $\gamma$ = 39,65+ 0,42x.IL-2) (Şekil 1).



**Şekil 1:** İnterferon gama interlökin lineer regresyon modeli

## 5. TARTIŞMA

Multipl myelom ileri yaş hastalığı olup, tanı yaşı erkeklerde ortalama 66, kadınlardaysa 64'tür. Ancak hastaların %2'sinde tanı yaşı 40 yaş altında olabilmektedir. Erişkinlerdeki tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. MM görülme sıklığı yaşa bağlı olarak yükselmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülen insidans 4:100000'dir (18). Coğrafik olarak görülme sıklığı farklılıklar gösterir. En yüksek oranda Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ırklar arasında yapılan karşılaştırmalarda siyahlarda beyazlara göre 2 kat fazla görüldüğü saptanmış ve Japon veya Çin kökenli Amerika'lılarda MM insidansı oldukça düşük bulunmuştur (97). Amerika'daki göçmenlerdeki MM oranları geldikleri ülkedeki yaşayanlarla benzer bulunmuştur (98). Çalışmamızdaki hasta grubunda da bireylerin ortalama yaş değeri  $65,94 \pm 10,14$  olarak bulundu. Hasta grubunun yaşları 42-87 arasında olduğu belirlendi. Tespit edilen ortalama yaş değerinin literatürle uyumlu olduğunu gördük.

Multipl myelom, kemik iliğinde plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu ve serum veya idrarda anormal plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal proteinlerin artması ile karakterize malign bir hastalıktır (99). Bu hücreler farklılaşmış olgun B lenfositlerdir. Multipl miyelomda B lenfositler lenf nodlarının germinal merkezine göç ettiklerinde, plazma hücrelerindeki immunglobulinin değişken bölge genlerinde somatik mutasyon gelişir. Bu mutasyon sonucunda da B lenfositlerde malign değişim gözlenir. Malign hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesiyle ortaya çıkar (2, 3). B hücresi reseptörünün hızlı çoğalması ve aynı zamanda somatik mutasyon sebebiyle B hücresi malignitesi olan multipl myelomla sonuçlanır.

Tüm immün hücreler gibi, B hücreleri de öncelikle kemik iliğinde gelişen hematopoetik kök hücrelerden türetilir (100). Hematopoetik kök hücreler art arda çok güçlü progenitörlere, ortak lenfoid progenitörlerine ve nihayetinde olgunlaşmış B hücrelerine pre-pro-B, pro-B, pre-B immatür aşamalarında farklılaşabilirler (101). Bu farklılaşma özellikle IL-6 gibi değeri kanıtlanmış birden fazla sitokin ile oluşmaktadır (102).

Morgan ve arkadaşları tarafından 1976 yılında bulunan bir moleküle T-hücre büyüme faktörü (TCGF) adı verilmiştir. T lenfositlerin büyüme ve proliferasyonu

makrofajlarca üretilen lenfosit aktivasyon faktörü (LAF) tarafından düzenlenir. Ancak LAF bu fonksiyonunu, T lenfositleri tarafından TCGF üretimini kuvvetlendirerek yerine getirmektedir. 1979'da yeni bir bilimsel adlandırma duyuruldu, takiben LAF İnterlokın-1 (IL-1) adını aldı ve TCGF de IL-2 adını aldı (81, 82). IL-2 genel olarak aktive edilmiş T yardımcı (Th-CD4) lenfositleri tarafından üretilir ve IL-2 invitro'da T hücre büyümesini sağlar. Invivo'da ise Th hücre türevi IL-2'nin rolü tartışmalıdır. IL-2 aynı zamanda T (CD8) lenfositleri, dendritik hücreler ve timik düzenleyici T (Treg) hücrelerinde gösterilmiştir (83, 84).

IL-2 reseptörün T lenfositler üzerindeki tanımı antijen uyarımlı T hücre reseptörünün (TCR) sıkı kontrolü altındadır. TCR aktivasyonu sitokin genlerinin ve T lenfositleri tarafından üretilen ve salgılanan sitolitik moleküllerin tanımını artırır. Etkin olduğunda bu IL-2 etkili hücre proliferatif cevap, immün tepkinin miktarını etkileyen belirleyici bir anahtardır (85, 86).

B lenfositlerinin büyümesini ve farklılaşmasını ve antikor üretmesini tetikler. IL-2 periferel kandan izole olarak monositlerin dendritik hücre farklılaşmasını da artırabilir. Aynı zamanda sitotoksik baskılayıcı T lenfositlerinin gelişimini etkiler. Genelde, IL-2 fonksiyonu büyümenin uyarılması ve yardımcı T lenfositlerinin farklılaştırılması ile sınırlandırılmamıştır. IL-2 periferel kandan izole olarak monositlerin dendritik hücre farklılaşmasını da artırabilir (87-93). IL-2 T lenfositlerini apoptoz geçirmeye programlayarak büyümenin inhibisyonunu sağlayabilirler.

Moleküler ve biyolojik yapılarının birbirinden farklı olduğu bir çok interferon tipi tanımlanmıştır. Bunlar aminoasit sırasına göre sınıflandırılmıştır. Tip I'de IFN- $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta) ve  $\omega$  (omega) yer alır. Bu gruptaki IFN'ların antiviral etkinlikleri fazladır. Tip II'de ise hemen tamamı farklı olan IFN- $\gamma$  yer alır ki immün interferon olarak da adlandırılır (74). Viral replikasyonu direk olarak inhibe eder ve daha da önemlisi güçlü bir immünstimülatör ve immünomodülatördür. IFN- $\gamma$  doğal immün yanıtta NK hücrelerince üretilir.

Ayrıca antijen spesifik immün yanıtta, CD4 ve CD8 sitotoksik T lenfositlerden üretilir (78). Antitümöral yanıtta, makrofajlar tümör hücreleriyle ilk karşılaşan immün hücrelerdir ve tümör hücrelerini fagosite ederler. Bir süre sonra tümör antijenleri makrofaj yüzeyinde belirir. Yardımcı T hücreleri makrofaj yüzeyine çıkan tümör antijenini tanıyarak bağlanır. Bu bağlanma makrofajlardan yardımcı T hücrelerinden

de IL-2 ve IFN- $\gamma$  salgılanmasını stimüle eder. IL-2 ve IFN- $\gamma$  T ve yardımcı T hücrelerinin proliferasyonunu, ayrıca NK hücrelerin çoğalmasını ve sitotoksik aktivitesinin artırılmasını uyarır (73) .

IL-2 ve IFN- $\gamma$  çalışmamızda yukarda belirtildiği gibi iki sitokin arasındaki ilişki değerlendirildiğinde MM tanısında ve oluşumunda katkısı olabileceği düşünöldü. Kendi verilerimizin istatistiksel sonuçları değerlendirildiğinde IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin ortalama olarak 68 pg/ml civarında olduğu göröldü. mevcut literatürle verilerimizi karşılaştıracamız bilgiler yetersiz olduğu belirlendi. Ayrıntılı olarak IL-2 düzeyi incelendiğinde 5,20-246,91 pg/ml arasında ve ortalama IL-2 düzeyinin 69,37 pg/ml olduğu IFN- $\gamma$ 'nın düzeyinin ise 3,38-200,00 pg/ml ve ortalamasının 68,53 pg/ml olduğunu belirledik.

Multipl myelomda inflamatuvar belirteçler CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve plazma viskozitesi birlikte ele alındıklarında myelom teşhisi için kullanılmışlardır ancak bireysel olarak bildirilmemiştir (103). Pract ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, olası myelomun araştırması için en iyi enflamatuvar markerin ne olduğuydu. Myelom, özellikle erken evrelerinde tanımlanması zor bir hastalık olduğunu tanıda CRP'nin tek başına yeterli olmadığı diğer parametrelerle koordineli olması gerektiğiydi.

Daun LJ ve arkadaşlarının yaptığı 40 kişilik çalışmada multipl myelom tanısında prognozunun belirlenmesinde yüksek CRP değerlerinin sitokinlerle karşılaştırmasının genellikle anlamlı bulunduğunu belirtmiş (104). Bu çalışmada biz de CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  korelasyonu değerlendirdik. Hasta grubundaki bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde 3-113 mg/L arasında ve ortalama CRP düzeyi 23,61 mg/L olduğunu gördük. Daun LJ ve arkadaşlarının yaptığı 40 kişilik çalışmayla benzer ve tanı anında CRP düşük olduğu multipl myelom hastalarımızın olduğu belirledik.50 hastadan 3 kadın, 4 erkek toplam 7 hastada CRP düzeylerinin normal olduğu, 2 kadın, 2 erkek toplam 4 hastada ise hafif düzeyde CRP yüksekliği diğer ve 39 hasta da ise Daun LJ ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi CRP düzeyinin yüksek olduğu göröldü.

Mevcut literatürde IL-2 ve IFN- $\gamma$  adlı sitokinlerle MM tanısında mevcut çalışma olmadığı belirlendi. Çalışmamızda bu iki sitokin hem CRP düzeyi hem de kendi aralarındaki korelasyonu değerlendirip; CRP ile korelasyonun olmadığı ( $p>0.05$ ) fakat CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerleri arasındaki korelasyon durumuna spearman

korelasyon ile bakıldığında sadece IL2 ve IFN- $\gamma$  arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulunduğu görüldü ( $p=0,001$ ,  $R=0,620$ ).

Bu pozitif yöndeki yüksek korelasyonu kullanarak lineer regresyon modeli ile IL2 ve IFN- $\gamma$  arasında iki değerden oluşturduğumuz denklem  $IFN-\gamma = 39,65 + 0,42x$ .IL-2) ile birini ölçerek IL-2 ve IFN- $\gamma$  sonuçlardan herhangi birine sayısal olarak ulaşacağımızı belirledik. Aynı zamanda ulaştığımız sonuçlarla bilmediğimiz bir yolakla dolaylı ya da doğrudan IL2 ve IFN- $\gamma$  birbirini stimüle ettiğini düşündük.

Multipl myelom tanısında CRP yüksekliğinin anlamlı olduğu fakat düşüklüğünün tanıyı dışlayamadığını tanıda yinede diğer spesifik bulgular eşliğinde değerlendirilmesinin daha iyi olacağını Pract ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gibi aynı verileri destekledik . IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerinin CRP ile uyumlu olmadığını fakat kendi aralarından yüksek anlamlılık içerdiğini gösterdik. Sadece MM'de bu korelasyonun belkide olmadığı diğer IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerinin etkilendiği T veya B lenfosit kaynaklı hastalıklarda da ölçümünün faydalı olacağını düşündük.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya multipl myelom tanısı konulan 50 hasta dahil edildi.
2. Multipl myelom tanı anındaki ortalama yaşın 65 olduğunu ve tespit ettiğimiz yaşın literatürle uyumlu olduğunu görüldü.
3. Multipl myelom tanısında CRP yüksekliğinin anlamlı olduğu fakat düşüklüğünün tanıyı dışlayamadığını ve tanıda yinede ek spesifik bulgular eşliğinde değerlendirilmesinin daha iyi olacağı belirlendi.
4. IL-2 ve IFN- $\gamma$  arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulunduğu görüldü ( $p < 0.001$ ).
5. Bu pozitif yöndeki yüksek korelasyonu kullanarak lineer regresyon modeli ile IL-2 ve IFN- $\gamma$  arasında iki değerden oluşturduğumuz denklemi uygulayarak IFN- $\gamma = 39,65 + 0,42 \times \text{IL-2}$  IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerinden herhangi birini ölçerek IL-2 ve IFN- $\gamma$  sonuçlarından herhangi birine sayısal olarak ulaşılabileceği belirlendi.
6. CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerleri karşılaştırıldığında CRP, IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı tespit edildi ( $p > 0,05$ ).
7. IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerinin CRP ile uyumlu olmadığını fakat kendi aralarından yüksek anlamlılık içerdiği görüldü.
8. Sadece MM'de bu korelasyonun olmadığı belkide diğer IL-2 ve IFN- $\gamma$  değerlerin etkilendiği T veya B lenfosit kaynaklı hastalıklarda değerlerin bakılmasında faydalı olabileceği düşünüldü.
9. Sonuç olarak elde edilen bulgular daha ileri çalışmalara zemin hazırlayacak önemli noktaları ortaya koymuş olup daha fazla sayıda MM hastasını kapsayan farklı ve birden fazla T lenfosit kaynaklı sitokinlerin ölçümü ile güçlendirerek bu çalışmaların bu konuya yeterli bir ışık tutacağı kanaatine varılmıştır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Advances in anatomic pathology*. 2008;15(4):196-210.
2. Legartova S, Harnicarova-Horakova A, Bartova E, Hajek R, Pour L, Kozubek S. Expression of RAN, ZHX-2, and CHC1L genes in multiple myeloma patients and in myeloma cell lines treated with HDAC and Dnmts inhibitors. *Neoplasma*. 2010;57(5):482.
3. Dmoszyńska A, Chocholska S. Molecular biology methods in the diagnosis of multiple myeloma. *Molecular Aspects of Hematologic Malignancies*; Springer; 2012. p. 443-9.
4. Liebisch P, Döhner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *European journal of cancer*. 2006;42(11):1520-9.
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel J, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215.
6. Mollee P. Current trends in the diagnosis, therapy and monitoring of the monoclonal gammopathies. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2009;30(3):93.
7. Hussein M, Vrionis F, Allison R, Berenson J, Berven S, Erdem E, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia*. 2008;22(8):1479.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 2003: Elsevier.
9. Satta R, Casu G, Dore F, Longinotti M, Cottoni F. Follicular spicules and multiple ulcers: cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(4):736-40.
10. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(3):301-4.
11. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(1):43.
12. Annesley T, Burritt M, Kyle R, editors. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 1982.
13. Dimopoulos M, Kyle R, Femand J-P, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011;117(18):4701-5.

14. Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57.
15. Rajkumar SV, Kyle R, Connor R. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma. UpToDate Waltham: UpToDate. 2011.
16. Smith A, Wisloff F, Samson D, UK Myeloma Forum NMSG, Haematology BCfSi. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*. 2006;132(4):410-51.
17. Zadeoğluları ZF. 13q delesyonlu multipl miyelom hastalarında bortezumib etki mekanizmasının araştırılması: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010.
18. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t (4; 14) and del (17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010;95(7):1150-7.
19. Kyle R, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3.
20. Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The Role of Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide in the Management of Multiple Myeloma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(4):269-85.
21. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
22. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(15):3412-20.
23. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/77>. türk hematoloji derneği multipl myelom tanı ve tedavi kılavuzu.
24. Türk Hematoloji Derneği HDDŞCS. Türk Hematoloji Derneği, Hematolog Derleme Dergisi Şubat 2013 Cilt:3 Sayı:1.
25. [https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-multiplemyeloma?search=multiple%20myeloma%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-multiplemyeloma?search=multiple%20myeloma%20treatment&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3).
26. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
27. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naive patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *British journal of haematology*. 2007;138(5):640-3.

28. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74.
29. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
30. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood*. 2014;124(1):63-9.
31. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(9):1801-9.
32. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA oncology*. 2015;1(6):746-54.
33. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, van der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(3):449-56.
34. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk- stratification, and management. *American journal of hematology*. 2012;87(1):78-88.
35. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2010;11(1):29-37.
36. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. 2010;116(26):5838-41.
37. Dimopoulos M, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia*. 2008;22(7):1343.
38. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23):4745-53.
39. Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, van de Velde H, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2012;97(12):1925-8.
40. Merz M, Salwender H, Haenel M, Mai EK, Bertsch U, Kunz C, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial. *Haematologica*. 2015;100(7):964-9.

41. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The lancet oncology*. 2011;12(5):431-40.
42. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3113-20.
43. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(8):479.
44. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-20.
45. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
46. Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(6):3073.
47. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013;121(9):1517-23.
48. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(24):2946-55.
49. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19.
50. Mellqvist U-H, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013;121(23):4647-54.
51. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2259-66.
52. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(34):5101-9.

53. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al., editors. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clinic Proceedings; 2013: Elsevier.
54. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. 2006;64(5):1452-7.
55. Kushner I. Acute phase reactants. UpToDate [Internet] Waltam, MA. 2015.
56. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. Journal of Experimental Medicine. 1930;52(4):561-71.
57. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(47):48487-90.
58. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkou KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. Journal of Experimental Medicine. 2000;192(9):1353-64.
59. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Molecular immunology. 2001;38(2-3):189-97.
60. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). Proceedings of the National Academy of Sciences. 1977;74(2):739-43.
61. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. Immunological reviews. 2016;274(1):202-17.
62. Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C, Valentino S, Mantovani A. Pentraxins in humoral innate immunity. Current Topics in Innate Immunity II: Springer; 2012. p. 1-20.
63. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clinical immunology. 2005;117(2):104-11.
64. Kapur R, Heitink-Pollé KM, Porcelijn L, Bentlage AE, Bruin MC, Visser R, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. Blood. 2015;125(11):1793-802.
65. [https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=c%20reactive%20protein&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=c%20reactive%20protein&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
66. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an “elevated” C-reactive protein level? Annals of internal medicine. 2015;163(4):326-.
67. Le CG, Désidéri-Vaillant C, Nicolas X. Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center. Pathologie-biologie. 2011;59(6):319-20.

68. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*. 2006;17(6):430-3.
69. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP—Results from the German competence network CAPNETZ. *Respiratory research*. 2009;10(1):65.
70. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1996-2003.
71. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for “high- sensitivity” C-reactive protein and “low- grade” inflammation. *Arthritis care & research*. 2010;62(4):442-6.
72. Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C- reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*. 2008;264(4):295-314.
73. Gray PW, Goeddel DV. Structure of the human immune interferon gene. *Nature*. 1982;298(5877):859.
74. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical immunology*: McGraw Hill Professional; 2001.
75. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(3):703-7.
76. Verschoor JA, Lenaerts A, Johannsen E. Composition comprising a carrier and a purified mycobacterial lipid cell-wall component and its use in the prevention, treatment and diagnosis of disease. Google Patents; 2002.
77. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *haematologica*. 2014;99(2):232-42.
78. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-  $\gamma$  during innate and adaptive immune responses. *Advances in immunology*. 2007;96:41-101.
79. Hoyer KK, Dooms H, Barron L, Abbas AK. Interleukin- 2 in the development and control of inflammatory disease. *Immunological reviews*. 2008;226(1):19-28.
80. Kasprzak AA, Olejniczak KA. Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases--a review. *Medical science monitor*. 2008;14(10):RA179-RA89.
81. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*. 1976;193(4257):1007-8.
82. Smith KA. Interleukin-2: inception, impact, and implications. *Science*. 1988;240(4856):1169-76.
83. Bazan JF, McKay DB. Unraveling the structure of IL-2. *Science*. 1992;257(5068):410-3.

84. Seigel LJ, Harper ME, Wong-Staal F, Gallo RC, Nash WG, O'Brien SJ. Gene for T-cell growth factor: location on human chromosome 4q and feline chromosome B1. *Science*. 1984;223(4632):175-8.
85. Cantrell DA, Smith KA. Transient expression of interleukin 2 receptors. Consequences for T cell growth. *Journal of Experimental Medicine*. 1983;158(6):1895-911.
86. Morris JC, Waldmann TA. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(suppl 1):i109-i114.
87. Caligiuri MA, Zmuidzinas A, Manley TJ, Levine H, Smith KA, Ritz J. Functional consequences of interleukin 2 receptor expression on resting human lymphocytes. Identification of a novel natural killer cell subset with high affinity receptors. *Journal of Experimental Medicine*. 1990;171(5):1509-26.
88. Civallero M, Barni S, Nano R, Capelli E. Dendritic cells and interleukin-2: cytochemical and ultrastructural study. *Histology and histopathology*. 2000;15(4):1077-85.
89. Jelinek DF, Splawski JB, Lipsky PE. The roles of interleukin 2 and interferon-  $\gamma$  in human B cell activation, growth and differentiation. *European journal of immunology*. 1986;16(8):925-32.
90. Muraguchi A, Kehrl JH, Longo D, Volkman DJ, Smith KA, Fauci AS. Interleukin 2 receptors on human B cells. Implications for the role of interleukin 2 in human B cell function. *Journal of Experimental Medicine*. 1985;161(1):181-97.
91. Phillips JH, Lanier LL. Dissection of the lymphokine-activated killer phenomenon. Relative contribution of peripheral blood natural killer cells and T lymphocytes to cytolysis. *Journal of Experimental Medicine*. 1986;164(3):814-25.
92. Trinchieri G, Matsumoto-Kobayashi M, Clark S, Seehra J, London L, Perussia B. Response of resting human peripheral blood natural killer cells to interleukin 2. *Journal of Experimental Medicine*. 1984;160(4):1147-69.
93. Voss SD, Sondel PM, Robb RJ. Characterization of the interleukin 2 receptors (IL-2R) expressed on human natural killer cells activated in vivo by IL-2: association of the p64 IL-2R gamma chain with the IL-2R beta chain in functional intermediate-affinity IL-2R. *Journal of Experimental Medicine*. 1992;176(2):531-41
94. Minami Y, Kono T, Miyazaki T, Taniguchi T. The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes. *Annual review of immunology*. 1993;11(1):245-68.
95. Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: molecular serum markers for extent of disease? *The American surgeon*. 2002;68(12):1033.
96. Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, et al. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *International journal of hematology*. 2012;95(1):64-70.
97. Coleman E, Senner J, Edwards B. Does multiple myeloma incidence vary by geographic area? *The Journal of the Arkansas Medical Society*. 2008;105(4):89.
98. Hirabayashi Y, Katanoda K. Comparison of time trends in multiple myeloma incidence (1973–1997) in East Asia, Europe and United States, from *Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV–VIII*. *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38(10):720-1.



99. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
100. Osmond D, Nossal G. Differentiation of lymphocytes in mouse bone marrow: II. Kinetics of maturation and renewal of antiglobulin-binding cells studied by double labeling. *Cellular immunology*. 1974;13(1):132-45.
101. Sudo T, Nishikawa S, Ohno N, Akiyama N, Tamakoshi M, Yoshida H. Expression and function of the interleukin 7 receptor in murine lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(19):9125-9.
102. Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annual review of immunology*. 2012;30:429-57.
103. Cals JW, Chappin FH, Hopstaken RM, van Leeuwen ME, Hood K, Butler CC, et al. C-reactive protein point-of-care testing for lower respiratory tract infections: a qualitative evaluation of experiences by GPs. *Family practice*. 2009;27(2):212-8.
104. Duan L, Li C, Yang R. Values of Detecting the Levels of  $\beta$ 2-MG, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6 in the Patients with Multiple Myeloma. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2015;23(5):1362-5.

## 8. EKLER

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ ETİK KURULU  
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu  
(Hasta)

**Araştırmanın Konusu** : "Multipl Myelom Hastalarında C-reaktif protein düzeyinin, IL-2 ve IFN- $\gamma$  ile korelasyonu"  
**Araştırmanın Amacı** : Multipl Myelom Hastalarında C-reaktif protein, IL-2 ve IFN- $\gamma$  adlı inflamatuvar sitokin düzeylerinin konsantrasyonlarını ölçerek aralarındaki ilişki değerlendirilecektir.  
**Araştırmaya Katılma Süresi** : Örnek alım süresince  
**Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı** : 50

### Sayın Gönüllü;

"Multipl Myelom Hastalarında C-reaktif protein düzeyinin, IL-2 ve IFN- $\gamma$  ile korelasyonu" başlıklı münferit bilimsel araştırma projemize rutin Hematoloji polikliniğinde tanı tedavi ve kontrol amacıyla verdiğiniz kan örneklerinin artakalan ve uygun koşullarda saklanmış örnekleri kullanılacaktır. Çalışmaya katılımınızın hastalığınızın ve rutin tetkiklerinizin herhangi bir etkisi olmayacaktır. Çalışma kapsamında rutin işlemlerinizi alırken kan dışında ekstra kan örneği alınmayacaktır. Yapılan tetkikler sonucunda laboratuvar değerlerinde anormallik tespit edilmesi durumunda ilgili bölüme yönlendiriliceksiniz.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda takip ve tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

<b>GÖNÜLLÜ</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Bilgi Verebilecek Kişi:	İmza
<b>VELİ, VASİ VEYA VEKİL (Kendi rızası alınamayan hastalar için)</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Yakınlığı:	İmza:
<b>ARAŞTIRMACI</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	İmza
<b>GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	İmza
<b>TANIK:</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Görevi:	Faks : (0 )
Adresi:	



T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BÜRO : Etik Kurul Sekreterliği  
SAYI : 4298783/ 050 12  
KONU : Etik Kurul

28/06/2019

Sayın

Doç.Dr.Murat ÇELİK  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuzun “Multipl myelom hastalarında C-reaktif protein, IL’2 ve IFN- y ile korelasyonu” isimli çalışmanız ile ilgili almış olduğu 27/06/2019 tarih ve 18 nolu etik onay kararı aşağıya çıkartılmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Prof.Dr.Burçin ÖZER  
Etik Kurul Başkan V.

**KARAR 18-** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç Dr. Muhammet Murat ÇELİK’in “Multipl myelom hastalarında serum neopterin düzeyinin C-reaktif protein, IL’2 ve IFN- y ile korelasyonu” çalışmasında kullanılacak olan (Neopterin) temin edilememesi nedeniyle çalışmanın isminden neopterin ifadesi çıkartılarak “Multipl myelom hastalarında C-reaktif protein, IL’2 ve IFN- y ile korelasyonu” olarak değiştirmek istediğine dair vermiş olduğu 25/06/2019 tarihli dilekçesi görüşülmüş olup, çalışmanın isminin “Multipl myelom hastalarında C-reaktif protein, IL’2 ve IFN- y ile korelasyonu” olmasının uygun olduğuna toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl myelom hastalarında serum neopterin düzeyinin C-reaktif protein, IL'2 ve IFN- y ile korelasyonu
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/141

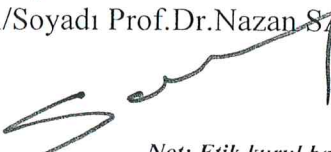
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr. Muhammet Murat ÇELİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hatay MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ

İmza:



HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl myelom hastalarında serum neopterin düzeyinin C-reaktif protein, IL'2 ve IFN- y ile korelasyonu
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/141

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17/09/2018-170	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19	Tarih: 20/09/2018		
	<b>KARAR 19-</b> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç Dr. Muhammet Murat ÇELİK'in "Multipl myelom hastalarında serum neopterin düzeyinin C-reaktif protein, IL'2 ve IFN- y ile korelasyonu" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Taşkın DUMAN	Nöroloji Anabilim Dalı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ

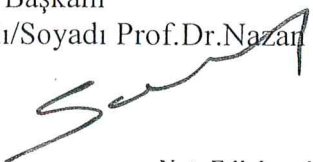
İmza:

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Multipl myelom hastalarında serum neopterin düzeyinin C-reaktif protein, IL'2 ve IFN- y ile korelasyonu							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2018/141							
Doç.Dr.Erhan YENGLİ	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN	Sağlık Hizmetleri	MKÜ Sağlık Yüksekokulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Gül Ayşe APAK	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:



## 9. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adınız : FEYYAZ

Soyadınız : BAY

T.C Kimlik Numaranız : 65734016956

Cinsiyetiniz : ERKEK

Doğum Tarihiniz : 01.01.1988

Doğum Yeriniz : DARGEÇİT

Medeni Haliniz : BEKAR

Ehliyet : B Sınıfı

İkamet adresi:Havuzlubahçe Mah. 15098 Sk Ev no:5 İç Kapı No:2 seyhan/ADANA

Kişisel Özelliklerim :

Sosyal, takım çalışmalarına uyumlu, analitik ve yaratıcı düşünebilen, olay öğrenebilen, dürüst, saygılı, sakin bir kişiliğe sahibim.

E-Posta : feyyazbay@gmail.com

Cep Telefonu : 0538 4996147

### EĞİTİM BİLGİLERİ

İLKOKUL YILDIRIM BEYAZIT İLKÖĞRETİM OKULU

LİSE ANAFARTALAR LİSESİ

LİSANS ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DİL TÜRKÇE

YABANCI DİL İNGİLİZCE

### ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

HATAY MUSTA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI (DEVAM ETMEKTEYİM)

DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

MİDYAT DEVLET HASTANESİ ACİL HEKİMLİĞİ