

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

Tez Yöneticisi  
Yrd. Doç. Dr. Burhan TURGUT

**MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA ÇEVRESEL  
KAN LENFOSİT ALT TIPLERİNİN KLİNİK  
LABORATUVAR PARAMETRELERİ VE PROGNOZ  
İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Tarkan YETİŞYİĞİT**

EDİRNE - 2006

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimimde gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı, tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Burhan Turgut'a, değerli İç Hastalıkları A.D Başkanı Prof. Dr. Saniye Ően'e, hiçbir zaman benden yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer Demir'e ve eğitim sürecinde bana olan katkılarını hiç unutamayacağım İç Hastalıkları A.D'da görevli bütün hocalarıma, Bioistatistik A.D'ndan Yrd. Doç. Dr. Necdet Süt, Hematoloji Laboratuvar çalışanlarından Őennur Tezcan'a, desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>MULTİPL MİYELOM</b> .....	3
<b>ADAPTİF İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ</b> .....	10
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	13
<b>BULGULAR</b> .....	16
<b>TARTIŞMA</b> .....	27
<b>SONUÇLAR</b> .....	33
<b>ÖZET</b> .....	35
<b>SUMMARY</b> .....	37
<b>KAYNAKLAR</b> .....	39
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>AIDS</b>	: Kazanılmış İmmün Yetersizliği Sendromu
<b>Alb</b>	: Albumin
<b>B2MG</b>	: $\beta$ 2 mikroglobulin
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin-tetraasetikasit
<b>FS</b>	: Forward scatter-(ileriye saçılım)
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>IGF</b>	: İnsülin büyüme faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IPI</b>	: İnternasyonal prognostik indeks
<b>Kİ</b>	: Kemik iliği
<b>Kr</b>	: Kreatinin
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>MIP</b>	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 $\alpha$
<b>MM</b>	: Multipl miyelom
<b>MP</b>	: Melphalan-prednizolon
<b>MPrt</b>	: M protein (Monoklonal protein)
<b>PE</b>	: Phycoerythrin
<b>SS</b>	: Side scatter-yana saçılım

<b>TCR</b>	: T cell reseptörü
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforme edici büyüme faktör- $\beta$
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör $\alpha$
<b>VAD</b>	: Vincristin, adriamisin, dexametazone
<b>VEGF</b>	: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
<b>VLA</b>	: Very late antijen
<b>vWF</b>	: von Willebrand faktörü

## GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin malign klonal bir hastalığıdır. MM'da, gerek humoral gerekse hücrel immünyetede infeksiyonlara eğilim yaratan ciddi bozukluklar geliştiği bilinmektedir (1).

Humoral immünyetede bozukluk, büyük ölçüde normal immünglobulin sentezinin azalmasına bağlanmaktadır. Hücrel immün bozuklukların nedeni, net olmamakla birlikte birkaç teori üstünde durulmaktadır (2). Bunların başında, miyelom hücrelerinden salgılanan Transforme edici büyüme faktör (TGF- $\beta$ )'nın T lenfositleri üzerindeki etkisi gelmektedir. MM'da, bu sitokin ve diğer bazı sitokinlerin T lenfositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını inhibe ettiği ileri sürülmektedir (3).

B lenfositlerin MM'da azaldığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (4,5). Aksine birkaç çalışmada çevresel kanda B lenfositlerin artabileceği ve normal B lenfositler yanında malign klonal B lenfositlerin de çevresel kanda bulunabileceği ileri sürülmüştür (6,7). CD19+ lenfositlerin sayısının MM'da önemli bir prognostik gösterge olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (4). Ancak, MM'da CD19 düzeyi,  $\beta$ 2 mikroglobulin ( $\beta$ 2MG), albumin (Alb) gibi klasik prognostik parametreler kadar kabul edilen bir prognostik gösterge olarak yerleşmemiştir.

MM'da T lenfosit alt tiplerini değerlendiren çalışmalarda genellikle T yardımcı/T sitotoksik-supressor (CD4/CD8) oranının azaldığı, CD4+ lenfosit sayısının sıklıkla düştüğü ve CD8+ lenfosit sayısının ise oldukça değişken olduğu bildirilmiştir (8). Bu bulgulara rağmen, T lenfosit alttiplerindeki bu değişikliklerin MM'daki prognostik değeri ve infeksiyonlarla ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır.

Çalışmamızda miyelomlu hastalar da tanı konulduğu dönemde CD4+, CD8+ ve CD19+ lenfosit sayıları incelenerek, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve bu hücrelerin

miyelomlu hastalarda tanı konulduğu dönemde infeksiyon, laboratuvar bulguları (M protein düzeyi, kemik iliği (Kİ) plazma hücre yüzdesi, serum albumin,  $\beta$  2 mikroglobulin, LDH, hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayıları) ve hastaların total sağkalımı ile ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca miyelomlu hastaların tedavi ile bu belirteçlerdeki değişiklikler belirlenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### MULTİPL MİYELOM

Multipl miyelom (plazma hücreli miyelom, miyelomatozis veya Kahler hastalığı) monoklonal immünglobulin (M protein) yapan plazma hücrelerinin tek bir klonunun neoplastik çoğalmasdır (1). Sarah Newbury, 1844 tarihinde Samuel Solley tarafından bildirilen ilk miyelom hastasıdır. Von Rustizky, 1873 tarihinde multipl kemik tümörü olan bir hastada multipl miyelom terimini kullanmıştır. Dr. Otto Kahler tarafından 1889'da kemik ağrısı, anemi ve proteinürisi olan MM'lu 46 yaşında bir hasta rapor edilmiştir (9)

Multipl miyelom tanısı koymak, genellikle zor olmamakla beraber, zaman zaman güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle, MM tanısı kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi ve immunohistokimyasal incelemenin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulgular ışığında konmalıdır (1).

### Epidemiyoloji

Multipl miyelom, tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini, tüm hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturur. Multipl miyelomun yıllık insidansı, beyaz ırkta yaklaşık 100.000'de 4.2 iken, siyah ırkta beyaz ırkın 2 katı sıklıkta görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha sıktır (1). Erkek ve kadın oranı yaklaşık 3/2'dir. Mortalite oranları da erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazladır (10). Multipl miyelom, tüm ırklarda ve tüm coğrafik bölgelerde görülür, ancak Asya ülkelerinde daha düşük oranda görülmesi dikkati çekmektedir (1).

Multipl miyelom, esas olarak yaşlı bireylerin hastalığıdır. Tanı konulduğu dönemde ortalama yaş 70'dir. Hastaların sadece %3'ü 40 yaşın altındadır. Otuz yaşın altındaki



bireylerde MM tanısını koymak için, tüm bulgular çok iyi ortaya konulmalı ve iyi bir klinik değerlendirmeden sonra tanı verilmelidir (1).

### **Etiyoloji**

MM'un etiyolojisinde rolü olduğu öne sürülen faktörler aşağıda verilmiştir.

**Radyasyon:** Japonya'ya atılan atom bombası sonrası, bu bölgede MM olgularında önemli bir artış izlenmiş olup, bu artış iyonize radyasyon miktarı ile ilişkili bulunmuştur (11,12).1960 yılında Amerikalı radyologların arasında miyelom ile ilişkili ölüm bildirilmiştir (13). Başka bir çalışmada düşük doz radyasyona maruz kalanlarda hiç radyasyon almayanlardan 2 kat fazla oranda MM gözlenmiştir (14)

**Mesleki ve çevresel faktörler:** MM ile meslek arasındaki ilişki hala açık değildir. Epidemiyolojik çalışmaların önemli bir kısmı, tarım sektöründe çalışanlarda özellikle de çiftçilik yapanlarda MM gelişme riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Multipl miyelom domuz, koyun ve sığır yetiştiricilerinde, mandıra çalışanlarında ve meyve ağacı yetiştirenlerde daha sık görülmektedir. Tahıl tozu içeren ortamlar ve aflatoksinlere maruz kalanlarda MM görülme şansı fazladır (15).

Çeşitli metallere maruz kalma ile MM arasında ilişki vardır. Maden firmı ve metalurji sanayinde çalışanlar arasında MM görülme sıklığı anlamlı olarak fazladır (15).

Benzen, MM'in olası etyolojik nedenlerinden biri olarak gösterilir, çünkü metabolitleri kemik iliği toksisitesine neden olmaktadır. Multipl miyelom insidensi, benzene maruz kalanlar arasında oldukça yüksektir. Lastik sanayinde çalışıp benzene maruz kalanlar arasında MM ve lösemiye bağlı ölümler istatistiksel olarak da oldukça anlamlı derecede yüksektir (15).

Multipl miyelomun epidemiyolojik çalışmaları arasında saç boyaları da incelenmiştir. Hep aynı renk saç boyasını, sıklıkla da koyu renk saç boyası kullanan kadınlarda risk daha fazladır. Erkeklerin ise bu risk için daha uzun süre saç boyası kullanmaları gerekmektedir (1).

**İnfeksiyonlar ve diğer kronik hastalıklar:** Multipl miyelom, otoimmün ve enfeksiyon hastalıklarına bağlı kronik antijenik stimülasyonla birliktelik gösterebilmektedir (16-18). İmmün sistemin kronik antijenik stimülasyonu, MM'in gelişimindeki en önemli etkenlerden biri olarak düşünülmüştür (15). Bazı çalışmalarda Epstein Barr virüsü etiyolojik ajan olarak ileri sürülmüştür. Multipl miyelom, AIDS'li hastalar arasında da gözlenmiştir (1).

**Sigara ve alkol:** Multipl miyelom ile sigara ve alkol kullanımını arasında kuvvetli bir ilişki bulunamamıştır (15).

## **Patogenez ve Patofizyoloji**

Multipl miyelom gelişiminde birçok sistem bozukluğunun rol aldığı düşünülmektedir. Sinyal ileti sistemi, apoptoz, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu bunlar arasındadır. Malign plazma hücreleri oluşumunda hücre siklusunda yer alan gen ekspresyon bozuklukları rol almaktadır.

**Sitokin ve hücre sinyalizasyonu:** Eskiden, bir B lenfosit büyüme faktörü olarak bilinen interlökin-6 (IL-6)'nın miyelom oluşumunda önemli olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (19). Miyelom plazma hücreleri için en önemli büyüme faktörü ve anti-apoptotik faktör IL-6 dır. IL-6, başlıca kemik iliği mikro çevresindeki stromal hücrelerinden salgılanır. Miyelom hücreleri IL-1  $\beta$ , makrofaj inflamatuvar protein 1 $\alpha$  (MIP 1 $\alpha$ ), vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tümör nekroz edici faktör  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ve az miktarda IL-6 salgırlar. Bu sitokinler, stromal hücreleri uyararak bu hücrelerden IL-6 salınımına yol açar. Ayrıca, miyelom hücrelerinden salgılanan VEGF, endotel hücrelerini proliferere ederek anjiogeneze sebep olurken, aynı zamanda endotel hücrelerinden IL-6 salınımına yol açar. Miyelom patogenezinde, adezyon molekülerinin de önemli bir yeri vardır. Birçok miyelom hücresi; CD 56, very late antijen (VLA)-4 ve VLA-5 ve  $\beta$ 1 integrin gibi adezyon moleküllerini eksprese ederler. Miyelom hücreleri bu moleküller ile bir taraftan birbirlerine, diğer taraftan stromal hücrelere tutunurlar ve stromal hücrelerden IL-6 salınımına yol açarlar. Kemik iliği ekstrasellüler matriksinde bulunan hyaluronin de stromal hücrelerden IL-6 salgılanmasına yol açar. Böylece, stromal hücre ve endotel kaynaklı IL-6 miyelom hücrelerinin apoptozisini önleyerek miyelom hücre kitlesinin genişlemesini sağlar. CD56 pozitif miyelom hücrelerinin osteoblastlarla etkileşimi, osteoblastların inaktivasyonuna yol açarak yeni kemik oluşumuna engel olur. Miyelomda osteoporoz gelişiminde bu mekanizmanın önemli rolü vardır. Adezyon moleküllerinden  $\beta$ 1 integrinler, miyelom hücrelerinden MIP1 $\alpha$  ve IL -1 $\beta$  ile birlikte osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna, yani litik kemik lezyonlarının gelişimine yol açarlar (19).

## **Klinik**

Miyelomlu hastalar genellikle halsizlik, anemi, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, böbrek yetersizliği, kanamalar, infeksiyon, hiperviskosite, trombositopeni, hiperkalsemi, periferik nöropati gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Klinik bulgularının sıklığı Tablo 1'de verilmiştir. Bu klinik bulguları değerlendirdiğimizde:

**Ağrı:** Miyelomda ağrının nedeni litik lezyondan ziyade, vertebral çökme kırıklarına bağlı olarak gelişmektedir. Bu lezyonlar, artmış osteoklast aktivasyonuna ve azalmış

osteoblastik aktiviteye bağlı oluşmaktadırlar. Lokalize ağrılar, büyüyen bölgesel tümörün (plazmositom) spinal ve sinir uçlarında yapmış olduğu basılar nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Amiloid birikimlerine bağlı olarak median sinir basısı ve karpal tünel sendromu da gözlenebilmektedir (20-22).

**Anemi:** Miyelom hastalarının 2/3'ünde gözlenir. Multipl miyelomlu hastalarda aneminin gelişiminde birçok faktör suçlanmaktadır. Plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikmesi aneminin en önemli nedenlerinden biridir. İL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi bazı sitokinler azalmış eritropoetin cevaplarına neden olmaktadır (23). Yine, FAS-ligand aracılı eritroid hücre apoptozisi de miyelomlu hastalarda artmıştır (24). Renal yetmezlik sonucu eritropoetin yapım yetersizliğine bağlı olarak da anemi görülebilmektedir.

**Monoklonal gammapati:** M proteini, bu hastalığa damgasını vurmakta olup miyelomlu hastalarda %97 oranında artmış İmmünglobulin (Ig) veya hafif zincir serum ve/veya idrarda tespit edilebilmektedir (25,26). M proteini gözlenmiyorsa, nonsekretuar miyelomdan bahsedilmektedir. M proteini, miyelomun evrelemesi ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır.

**Kemik tutulumları:** Miyelomlu hastaların yaklaşık 2/3'ü kemik ağrıları ile başvurumaktadırlar. MM'da osteoklastik ve osteoblastik aktivite arasında osteoporoz gelişimine neden olan, bir dengesizlik vardır. Multipl miyelom hastalarının %75'inde kemik lezyonu gözlenmektedir. Kemiklerde litik lezyon, osteoporoz ve kompresyon kırıkları konvansiyonel radyografide izlenebilmektedir. Omurga, kafatası, kaburgalar, sternum, humerus ve femur proksimal kısmı en çok etkilenen bölgelerdir (25,26).

**Hiperkalsemi:** Hiperkalsemi, %18-30 oranında gözlenmektedir. Yaklaşık %13 hastada 11 mg/dl'yi geçmektedir. Hiperkalsemik hastalarda yorgunluk, konstipasyon, bulantı ve konfüzyon yakınmaları gelişebilmektedir (25,26).

**Böbrek Yetersizliği:** %25 hastada tanı konulduğu dönemde serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerindedir. Diğer %25 hastada ise hafif bir kreatinin yüksekliği gözlenmektedir. Bence Jones proteinli (idrarda artmış hafif zincir) ve IgD miyelomlu hastalarda böbrek yetersizliği daha sık izlenmektedir. Hafif zincir artışı dışında hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi ve uygulanan nefrotoksik ilaçlar, diğer böbrek yetmezliği nedenleridir (27).

**İnfeksiyon:** İnfeksiyon, MM'de mortaliteyi ve morbiliteyi etkileyen major komplikasyondur (28). İnfeksiyonun ana nedeni bozulmuş antikor üretimidir. Bozuk opsonizasyon, azalmış granulosit adezyon yeteneği ve bozulmuş lökosit göçü enfeksiyona katkıda bulunabilir. Ayrıca monositlerin fonksiyonlarının bozulmuş olması, böbrek yetersizliği ve hipogammaglobulinemi MM'de hastalarda enfeksiyon gelişimine katkıda

bulunur. *S. pneumonia* ve *H. influenza* sık karşılaşılan etkenler arasındadır. Önemli olan erken tanı koyup, uygun tedavinin uygulanarak komplikasyonların engellenmesidir (28).

**Granülositopeni ve trombositopeni:** MM'lu hastalarda, tanı konulduğu dönemde ağır granülositopeni nadir görülen bir durumdur. Yaklaşık olarak %10 hastada lökopeni/granülositopeni gözlenmekte, fakat genellikle ağır bir infeksiyon oluşturmamaktadır. Miyelom hastalarında görülen lökopeni ve trombositopeni genellikle uygulanan kemoterapi rejimlerine bağlıdır.

**Koagülasyon bozuklukları:** Ciddi kanama bulguları, miyelomlu hastalarda nadirdir. Ancak, terminal dönem hastalarda artmış kemik iliği plazma hücresi infiltrasyonuna bağlı olarak ağır trombositopeni ve aşırı yüksek M proteinine bağlı hiperviskosite sonucu mukozal kanamalar gelişebilmektedir. Amiloidozla seyreden miyelomlu hastalarda, vasküler hasara bağlı olarak kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Miyelomlu hastalarda, koagülasyon bozuklukları da gözlenmektedir; M proteini (M Prt), fibrin monomerlerin agregasyonunu artırırken, aynı zamanda trombin ile beraber von Willebrand faktörü (vWF) ve faktör VIII'i inhibe etmektedirler (29,30).

**Tablo 1. Multipl miyelomlu hastalarda semptom ve bulguların sıklığı (25).**

Semptom ve bulgular	Hasta (%)
Kemik ağrısı	66
Halsizlik	32
Kilo kaybı	12
İnfeksiyon ve kanama	<15
Parestezi	5
Tümör ateşi	<1
M protein idrar ve serumda	97
Litik lezyon, osteoporosis veya kırık	79
Hemoglobin <12 g/dl	73
Kreatinin >2 mg/dl	19
Kalsiyum >11 mg/dl	13
Viskosite > 4 cP	<7

### **Tanı**

Multipl miyelom tanısı koymak için gerekli minimal kriterler şunlardır: Kemik iliğinde en az %10 anormal plazma hücresi varlığı veya histolojik kanıtlı bir plazmositoma ile birlikte aşağıdakilerden en az bir tanesinin olması. Bunlar:

- 1-Serumda M protein (genellikle 3 gr/dl'den yüksek)
- 2-İdrarda M protein (genellikle 1 gr/dl'den yüksek, amiloidoz yokluğunda)
- 3-Osteolitik lezyonlar (31).

Multipl miyelomlu hastalar asemptomatik ve semptomatik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu ayırım Miyeloma-ilişkili organ ve doku hasarı (ROTI) kriterleri ile yapılmaktadır. Tablo 2'de bu ayırımı gösteren kriterler verilmiştir.

**Tablo 2. ROTI kriterleri (31)**

Miyelomda klinik ve laboratuvar bozukluklar	
Hiperkalsemi	Düzeltilmiş Ca seviyesinin normalin 1mg/dl üstünde
Böbrek yetersizliği	Miyeloma bağlı
Anemi	Hb seviyelerinin < 10gr/dl altında
Kemik lezyonu	Litik lezyon veya osteoporoza bağlı çökme kırığı
Diğer	Semptomatik hiperviskosite, amiloidoz, tekrarlayan infeksiyon

### **Evrelendirme**

Multipl miyelomun evrelendirilmesinde iki ayrı evreleme sistemi kullanılabilir. Bunlardan biri 1975’den beri yaygın olarak kullanılan Durie – Salmon evreleme sistemi, diğeri ise 2003 de yayınlanan ve 11.174 hasta ile yapılan çalışma ile ortaya çıkan internasyonal prognostik indeks (IPI)’dir. Son evreleme sistemi; serum  $\beta$ -2 mikroglobulin ve albumin düzeyleri esas alınarak yapılan ve uygulama kolaylığı olan bir evreleme sistemidir. Tablo 3’de Durie – Salmon evrelendirmesi gösterilmektedir.

**Tablo 3. Durie – Salmon Evreleme Sistemi (32)**

EVRE I: Hemoglobin > 10 gr/dl Serum kalsiyum < 12 mg /dl Kemik lezyonu yok veya sadece soliter kemik plazmositomu IgG < 5gr / dl, IgA < 3 gr / dl İdrar hafif zincir < 4 gr / 24 saat
EVRE II: Evre I ve Evre III dışında kalanlar
EVRE III: Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası mevcut: Hemoglobin < 8.5 gr/dl Serum kalsiyum > 12 mg /dl Litik Kemik lezyonları IgG > 7gr / dl, IgA > 5 gr / dl İdrar hafif zincir > 12 gr / 24 saat Alt grup A: Serum Kreatinin < 2mg /dl B : Serum Kreatinin > 2 mg /dl

**Tablo 4. Multipl Miyelom için önerilen İnternasyonal Prognostik İndeks (IPI) (33)**

EVRE	Parametre
Evre 1	$\beta 2$ mikroglobulin < 3.5 mg / dl Albumin > 3.5 g / dl
Evre 2	$\beta 2$ mikroglobulin < 3. 5 mg / dl Albumin < 3.5 g / dl Veya $\beta 2$ mikroglobulin 3.5 – 5.5 mg/ dl
Evre 3	$\beta 2$ mikroglobulin > 5. 5 mg / dl

### **Prognostik Faktörler**

Multipl miyelom için belirlenmiş prognostik faktörler aşağıdaki tabloda belirlenmiştir.  $\beta 2$  mikroglobulin, en önemli ve güvenilir prognostik faktördür; tümör yükü ve renal bozuklukla ilgili bilgi verir. Yüksek  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyleri erken ölümle ilişkilidir (34-36).

İlk kez Fransız araştırmacılar, C-reaktif protein (CRP)'nin MM'de önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (35).

Kemik iliğindeki plazma hücre sayısı ve morfolojisi (immatür plazmablast) prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Prognostik faktörler arasında artmış plazma hücre işaretlenme indeksi, serum IL-6 reseptör düzeyleri ve ras mutasyonu da yer almaktadır (37).

Miyelomlu hastaların %18-30'unda; delesyon, anaploidi ve translokasyon şeklinde sitogenetik anomaliler bulunmaktadır. 13q del ve t(4;14) ve P 53 gen kaybı kötü prognoz ile ilişkilidir. Kemik iliğinde artmış angiogenesis de prognozla ilişkili bulunmuştur (37).

## **ADAPTİF İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ**

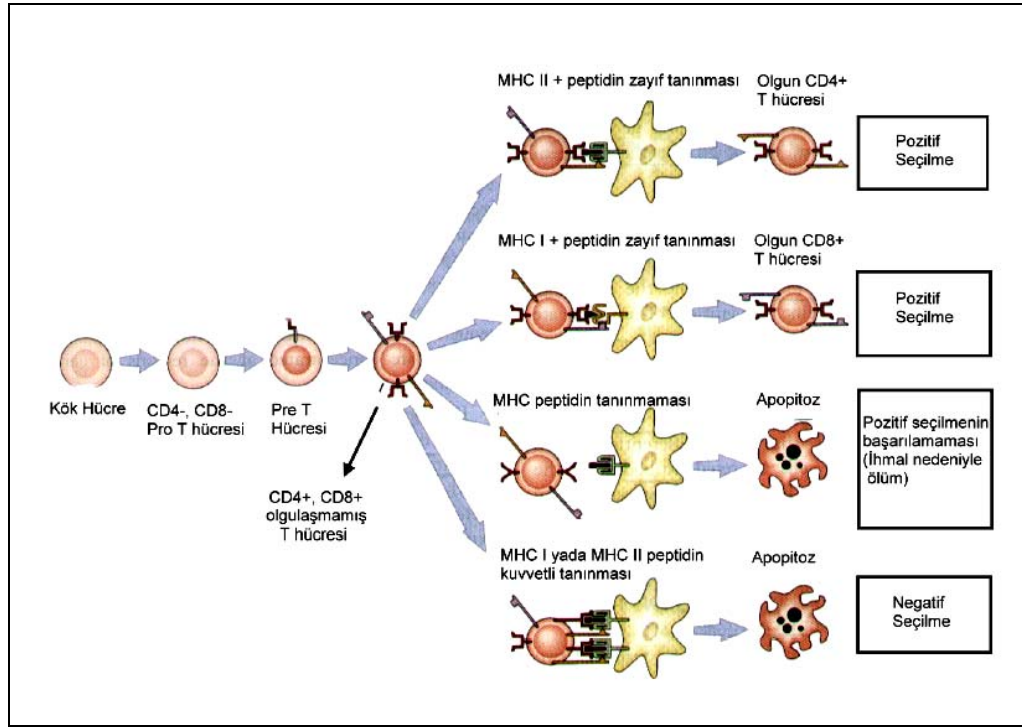
### **T lenfositler**

Erişkinde ortalama  $1 \times 10^{12}$  lenfosit bulunur. Erişkin kanında dolaşan lökositlerin %20'si lenfositlerdir. Lenfositler (ve diğer bütün hücreler) yüzeylerinde onları tanımak ve ayırt etmek için kullanılabilen çok sayıda farklı molekül taşırlar. Bu moleküller için "cluster of differentiation" (CD) terimiyle bildirilen sistematik bir isimlendirme geliştirilmiştir.

T lenfositlerin tanımlayıcı seri belirteçi T hücre reseptörü (TCR)'dir. TCR, 2 alt gruptan oluşmaktadır: TCR-1, TCR-2. TCR ( $\gamma\delta$ )-1 periferik kandaki T lenfositlerin %5 ini, TCR ( $\alpha\beta$ )-2 ise periferik kandaki T lenfositlerin %90-95 oluşturur. TCR 2 ise iki gruba ayrılır. Yardımcı T hücreleri immun yanıtlara yardım eder ve antijeni MHC II ile tanır. T sitotoksik/supressor ise yabancı antijenleri taşıyan hücelere sitotoksik etki gösterir ve antijeni MHC I ile tanır.

Yardımcı T hücreleri dört ayrı gruba ayrılır. Th1; IL-2 ve IFN gamma salgılar.. Hücre içi organizmalara immün yanıtta etkilidir. Th2 ise IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 salgılar ve B hücrelerinin çoğalması ve antikor yapımlarını yönetir. Th3 mukozal bağışıklığın yönetiminden sorumludur, IgA yapımına yardım eder ve TGF  $\beta$  salgılar. T-regülatör 1 ise yüksek düzeyde IL-10 salgılar ve belirli bir antijene yönelik immun yanıtın baskılanmasında etkilidir.

TCR 1 taşıyan T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ hücre olup mukozal epitel yüzeyinde bulunur. Süperantijenlerle ilgili özel bir repertuarları vardır (38).



Şekil 1. T lenfosit olgunlaşması (38).

## B Lenfositler

CD19, dolaşan tüm olgun B hücrelerinin, B hücre öncüllerinin ve bazı dendritik hücrelerin membranında bulunan bir yüzey antijendir. İmmunglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak davranır. B hücrelerine antijen



bağlandıktan sonra B hücre proliferasyonu gelişir ve daha sonra bellek B hücresi ya da antikor üreten plazma hücresi dönüşümü ile sonuçlan bir seri olaylar dizisi oluşur (38).

Giriş kısmında belirtildiği gibi MM hücrel immunitedeki bozukluk tam olarak aydınlatılmamış olup, sıklıkla TGF- $\beta$  ve diğer sitokinler üzerinde durulmaktadır. Tablo 5’de bu sitokinlerin hücrel immunité üzerine olan etkileri gösterilmektedir (3).

**Tablo 5. MM da Hücrel immunité üzerine sitokinlerin etkisi (3)**

<u>Etki</u>	<u>TGF- <math>\beta</math></u>	<u>IL-10</u>	<u>VEGF</u>
T hücre gelişimi (-)	+	-	+
Sitotoksik T hücre farklılaşmasının (-)	+	+	+
T hücre sitokin üretiminin (-)	+	+	-
Th1-Th2 ilişkisinin Th2 yönüne kayması	+	+	-
<u>Adhezyon/ko-stimulan molekülerin azalması</u>	+	+	-

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 2003-2006 tarihleri arasında TÜTF Hematoloji Bilim dalında yürütüldü. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallarına uygun olarak yapılmış olup TÜTF Yerel Etik Kurulundan onay aldı (Ek 1). Çalışmaya başlamadan önce çalışma grubu ve kontrol grubu sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve onayları alındı (Ek 2). Çalışmaya Hematoloji Bilim Dalında takip edilen 34 MM hastası ve kontrol grubu olarak, yaş ve cins olarak eşleştirilmiş 38 gönüllü alındı. Gönüllüler İç Hastalıkları polikliniğimize başvurmuş veya Fizik Tedavi Kliniği tarafından takip edilen psikosomatik veya osteoartroza bağlı şikayetleri olan infeksiyon, enflamatuvar ve malign bir rahatsızlığı olmayan hastalar arasından seçildi. Çalışma, Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (TUBAP: 736). Yerel etik onayı ve olgulardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onay alınmıştır (Ek 1 ve Ek 2). Hastaların ve kontrollerin demografik özellikleri kaydedildi.

MM'lu hastaların tanı konulduğu dönemdeki, kemik iliği aspirasyonlarındaki malign plazma hücre yüzdesi, M protein düzeyleri, serum  $\beta$ -2 mikroglobulin ve LDH düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreleri kayıt edildi. Durie-Salmon evreleme sistemine göre evreleri belirlendi.

İki hasta tanı konulduktan sonraki 1 ay içinde kaybedildi (biri hiperviskosite sendromu, diğeri infeksiyon nedeniyle). Diğer hastaların tamamına kemoterapi verildi. 24 hastaya vincristin ( $0.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ), adriamisin ( $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ) ve dexametazone ( $40\text{mg}/\text{gün}$ ) (VAD) ve 8 hastaya melphalan ( $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ )-prednizolon ( $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ) (MP) kemoterapi protokolü uygulandı. Protokolün seçimi çalışmayla ilişkisiz olarak hastaların yaşı, renal yetmezlik durumu ve diğer klinik özelliklere göre belirlendi.

Hastalar, tanı konulduğu dönemde ve tedavinin 2. ayında enfeksiyon varlığı açısından değerlendirildi. MM'li hastalarda enfeksiyonu taklit eden ateş (tümöre bağlı ateş gibi) ileri derecede nadir olduğundan 38 C<sup>o</sup>'nin üstünde aksiller ateşi olan bütün hastalar enfeksiyon olarak kabul edildi (27). Bununla beraber akut faz yanıt proteinlerin yüksekliği (CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı), akciğer grafisi, balgam, bronko alveolar lavaj sıvısı, idrar ve kan örneklerinin incelenmesi ve kültürleri ile enfeksiyon tanısı desteklendi. Odak saptanmayan ve kültürlerinde üreme olmayan hastalarda ilaçlara bağlı ateş, santral ateş gibi diğer ateş nedenleri dışlandıktan sonra olası enfeksiyon düşünüldü. Bunun dışında, hastaların bir kısmına ateş olmaksızın, fizik muayene ve/veya radyolojik ve laboratuvar bulgularına göre enfeksiyon tanısı kondu. İnfeksiyonun durumuna göre hastalar üç gruba ayrıldı:

- 1.İnfeksiyonu olmadığı düşünülen hastalar
- 2.Hafif- orta şiddetli enfeksiyonu olan hastalar (sistemik inflamatuvar yanıtı olan hastalar)
- 3.Ağır enfeksiyonu olan hastalar (sistemik inflamatuvar yanıtı ile birlikte hipotansiyonlu yada şok tablosunda hastalar)

### **CD4, CD8 VE CD19 POZİTİF LENFOSİT ALTTİPLERİNİN BELİRLENMESİ**

CD4, CD8 ve CD19 pozitif lenfosit alt tipleri düzeyleri hastaların tamamında tanı konulduğu dönemde belirlendi. Hastaların 17'sinde ek olarak tedavinin 3. ayında lenfosit alt tipleri tekrar belirlendi.

#### **Akım Sitometrik Analiz**

Kan örnekleri hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden sabah saat 08.00-10.00 arasında, aç karnına, antekubital brakial venden 2 ml %7,5 etilendiamin-tetraasetikasit (EDTA) içeren vacutainer tüplere (BD Vacutainer K 3E) alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 2 saat içinde çalışıldı.

Örneklerin hazırlanışı: CD4+ ve CD8 + lenfositlerin çift renkli analizi için, 100 µl kan örneği, 10µl fluorescein isothiocyanate (FITC) ile konjuge monoklonal anti-CD4 (Immunotech, Marseille France) ve 10µl phycoerythrin (PE) ile konjuge monoklonal anti-CD8 (Immunotech, Marseille France) ile 5ml'lik bir cam tüpte 20 dk süreyle oda ısısında ve karanlıkta inkübe edildi. CD19 + lenfositlerin tek renkli analizi için, 100µl kan örneği PE ile konjuge 10µl monoklonal anti-CD19 (Immunotech, Marseille France) ile 5ml'lik bir cam tüpte 30 dk süreyle oda ısısında ve karanlıkta inkübe edildi. Eritrositlerin parçalanması ve lökositlerin fiksasyonu "TQ prep Workstation (Beckman Coulter, USA)" otomatik örnek

hazırlama cihazında gerçekleştirildi ve örnekler akım sitometri (Epics XL-MCL, Beckman Coulter, USA) cihazında çalışıldı.

Verilerin analizi için System II software kullanıldı. Forward scatter-ileriye saçılım (FS) ve side scatter-yana saçılım (SS) ölçümleri için lineer yükselticiler, floresan ölçümleri için ise logaritmik yükselticiler kullanıldı. Software tarafından FS ve SS parametrelerinin kullanımı ile oluşturulan; lökositleri lenfosit, monosit ve granüositler olarak ayıran histogramda, lenfositler etrafından manuel olarak kapı alındı. Bu kapının tanıtıldığı, software tarafından oluşturulan ve 2 parametreyi aynı anda gösteren, dot plotlar ile immunfenotipik analizler yapıldı. Pozitiflik sınırı, izotipik kontrollerle pozitif hücre oranı %2'den daha az olacak şekilde ayarlandı. Total lenfosit popülasyonu üzerinde CD4, CD8 ve CD19 oranları belirlendi. Kan sayımları sonuçlarından elde edilen lenfosit yüzdesi ile toplam lökositler içindeki mutlak lenfosit sayısı bulundu. Akım sitometrisi ile elde edilen lenfosit alt tiplerinin yüzdesi ile bulunan mutlak lenfosit sayısından lenfosit alt tiplerinin mutlak sayısı hesaplandı.

### **İstatistiksel analizler**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Dairesinde bulunan S0064 Minitab Release 13 (Lisans no: wcp 1331.00197) paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler için iki grup ortalama ve standart sapması, nitel verilerin frekansları alındı. Nicel veriler için iki grup ortalamasının karşılaştırılması normal dağılım gösterenler student t testi ile normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U; Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmek için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılması için ki-kare testinden yararlanıldı. Total sağkalımı değerlendirmek için COX regression analizi yapıldı. Verilerin aralarındaki ilişkinin gösterilmesi için Spearman korelasyon analizi yapıldı.  $P < 0.05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 6). Otuz dört MM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 7’da verilmiştir.

**Tablo 6. MM ve Kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması.**

	<b>MM (n: 34,ort±sd)</b>	<b>Kontrol (n:38, ort±sd)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	62.3 ± 12.2	63.5 ± 11.7	0.672
<b>Cins (E/K)</b>	16 / 18	24 / 14	0.176
<b>CD4 (%)</b>	36.9 ±11.2	42.8±8.8	0.016
<b>CD8 (%)</b>	30.6 ±10.9	26.7±6.9	0.071
<b>CD4/CD8</b>	1.35±0.65	1.74±0.64	0.004
<b>CD19 (%)</b>	10.5±7	13.5±4.9	0.036
<b>Mutlak CD4(mm<sup>3</sup>)</b>	689.5±465.3	998.6±393.2	0.003
<b>Mutlak CD8(mm<sup>3</sup>)</b>	572.5±444.1	598.4±195.6	0.745
<b>Mutlak CD19(mm<sup>3</sup>)</b>	202.2±192.5	318.5±165.7	0.007
<b>Lökosit sayısı(mm<sup>3</sup>)</b>	7417±3298	6584±1432	0.136
<b>Lenfosit sayısı(mm<sup>3</sup>)</b>	1810.2±1058.8	2306.5±695.2	0.020
<b>Nötrofil sayısı(mm<sup>3</sup>)</b>	5129.1±3093.4	3751.8±1179.0	0.013

MM’li hastaların ve kontrollerin çevresel kanlarında saptanan CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit alt tiplerinin total lenfositlere oranları, mutlak sayıları ve CD4/CD8 oranları, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak, Tablo 7’de verilmiştir. Tablo 6’da hasta ve kontrol grubunda lökosit, lenfosit ve nötrofillerin mutlak değerlerinin ortalamaları da verilmiştir. CD4+ lenfositlerin total lenfositlere oranı ve mutlak sayıları MM’li hasta grubunda kontrol grubuna

göre belirgin olarak daha düşüktü (oran için  $p=0.016$ , mutlak sayı için  $p=0.003$ ). CD8+ lenfositlerin total lenfositlere oranı ve mutlak sayıları hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farksızdı (oran için  $p=0.07$ , mutlak sayı için  $p=0.074$ ). CD4/CD8 oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. CD19+ lenfositlerin total lenfositlere oranı ve mutlak sayıları hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü (oran için  $p=0.036$ , mutlak sayı için  $p=0.007$ ). MM'li hastalarda tanı konulduğu dönemdeki lenfosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p=0.02$ ). Nötrofil sayıları ise kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksekti ( $p=0.013$ ). Lökosit sayısı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu.

**Tablo 7. Klinik ve laboratuvar bulguları (n=34).**

<b>Immunglobulin Tipi (n)</b>	
<b>IgG</b>	18 (%53)
<b>IgA</b>	8 (%23,5)
<b>Hafif zincir</b>	8 (%23,5)
<b>Evre (n)</b>	
<b>II A</b>	2 (%6)
<b>III A</b>	17 (%50)
<b>III B</b>	15 (%44)
<b>M protein düzeyi (gr/dl) *</b>	5.02 ± 1.69
<b>Kemik iliğindeki plazma hücre yüzdesi (%)**</b>	42.34 ± 21.69
<b>Tanı konulduğu dönemde infeksiyon (n):</b>	
<b>Yok</b>	11 (%32)
<b>Hafif-orta</b>	9 (%26)
<b>Ağır</b>	14 (%42)
<b>Albumin (mg/dl)</b>	2.5 ± 0.7
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	9.2 ± 2.2
<b>Lökosit (mm<sup>3</sup>)</b>	6896.4 ± 2872.8
<b>Trombosit (mm<sup>3</sup>)</b>	215617.6 ± 87057.2
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	2.7 ± 2.9
<b>Beta 2 mikroglobulin (mg/dl)</b>	10856.9 ± 11345.7
<b>LDH (IU/ml)</b>	241.2 ± 188.4
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)</b>	112.1 ± 32.4

Nicel parametreler ortalama ±SD olarak gösterilmiştir.

\* : 26 Miyelomlu hastanın M protein düzeyinin ortalaması, hafif zincir miyelomları hariç tutulmuştur

\*\* : 32 Miyelomlu hastanın Kemik iliği plazma hücre sayısının ortalaması

Tanı konulduğu dönemde 21 hastanın ateşi, 2 hastanın ateşi olmadan belirgin radyolojik olarak kanıtli infeksiyon odağı mevcuttu. Yapılan fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri ile bu hastaların 7'sinde solunum yolu infeksiyonu ve 8'inde üriner sistem infeksiyonu saptandı. Geri kalan 8 hastanın infeksiyon odağı belirlenemedi. MM'li

hastaların tedavinin 2. ayında 20 MM'li hastanın 9'unda infeksiyon mevcuttu. İnfeksiyon tiplerine göre 4 hasta Pnömoni, 3 hasta ürosepsis, 1 hasta sinüzit idi (bir hastanın infeksiyon odağı tespit edilmedi). Tanı konulduğu dönemde infeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 8). Yine bu iki hasta grubu arasında M protein düzeyi, Kİ plazma hücre yüzdesi, serum albumin, β2 mikroglobulin, LDH, hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayıları açısından istatistiksel bir fark yoktu. Bunlara karşın serum kreatinin düzeyin tanı konulduğu dönemde infeksiyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (P= 0.017).

**Tablo 8. İnfeksiyonu olan ve olmayan MM hasta verilerinin karşılaştırılması**

	<b>İnfeksiyonu olan (n:23)</b> <b>( ort ± SD )</b>	<b>İnfeksiyonu olmayan (n:11)</b> <b>( ort ± SD )</b>	<b>P</b>
<b>CD4 / CD8</b>	1.29±0.58	1.46±0.79	0.772
<b>Mutlak CD4 (mm<sup>3</sup>)</b>	634.9±480.4	803.5±430.7	0.162
<b>Mutlak CD8 (mm<sup>3</sup>)</b>	523.7±401.1	674.4±529.3	0.429
<b>Mutlak CD19 (mm<sup>3</sup>)</b>	196.5±181.3	214.1±223	1.000
<b>M proteini (gr/dl)</b>	5.18±1.55	4.78±1.95	0.398
<b>Kİ tutulumu (%)</b>	42.0±20.6	42.9±24.6	0.262
<b>B2 mikroglobulin (mg/dl)</b>	12527.1±12872.8	7015.3±5393.8	0.193
<b>Albumin (gr/dl)</b>	2.46±0.74	2.60±0.64	0.618
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	3.33±3.34	1.39±1.08	0.017
<b>LDH (IU/ml)</b>	228.9±203.8	267 ±156.9	0.303
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	9±2.41	9.85±1.7	0.304
<b>Lökosit (mm<sup>3</sup>)</b>	6843.4±3001	7007.2±2720.6	0.422
<b>Trombosit (mm<sup>3</sup>)</b>	210478±88321	226363±87529	0.977

MM'li hastaların tedavi öncesi ve 3 kür KT sonrası CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit yüzdeleri ve mutlak sayıları ve CD4/CD8 oranları karşılaştırılmalı olarak Tablo 9'da verilmiştir. Aynı tabloda total lenfosit ve nötrofil sayılarını da verilmiştir. 3 kür KT sonrası ölçülen CD4+ lenfosit yüzdesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (P<0.05). Ancak mutlak CD4+, CD8+ lenfosit yüzdesi ve mutlak sayısı, CD19+ lenfosit yüzdesi ve mutlak sayısı ve CD4/CD8 oranı tedavi öncesi ve tedavi sonrası farklı değildi. Yine tedavi öncesi ve sonrası ölçülen total lenfosit sayısı ve nötrofil sayısında anlamlı bir farklılık yoktu.

**Tablo 9. MM'li hastaların tedavi öncesi ve 3 kür tedavi sonrası verileri**

	Tedavi Öncesi (n:34)	Tedavi Sonrası (n:17)	P
CD4 (%)	36.97±11.2	45.8±9.3	0.010
Mutlak CD4 (mm <sup>3</sup> )	689±465	606.2±347	0.554
CD8 (%)	30.6±10	33.5±7.3	0.214
Mutlak CD8 (mm <sup>3</sup> )	572±444	424±208	0.619
CD19 (%)	10.5±7	7.7±6.2	0.274
Mutlak CD19 (mm <sup>3</sup> )	202±192	95.7±87.4	0.118
CD4/CD8	1.35	1.47	0.795
Lenfosit (mm <sup>3</sup> )	1810±1058	1305±690	0.127
Nötrofil (mm <sup>3</sup> )	5129±3093	5594±4391	0.356

MM hastalarının genel sağkalım ve kemoterapi yanıtları Tablo 13 verilmiştir. Ortalama sağkalım 12.94±13.73 ay idi. CD4, CD8, CD19 mutlak lenfosit sayılarının ve CD4/CD8 oranının total sağkalım üzerine etkileri COX regression analiziyle değerlendirildi ve Tablo 10'da 'p' değerleri verildi. CD4, CD8 ve CD19 pozitif lenfositlerin mutlak sayılarının ve CD4/CD8 oranının total sağkalım üzerinde istatistiksel bir etkisi olmadığı saptandı (p> 0.05). Kİ plazma hücre yüzdesi , M protein , β 2 mikroglobulin, albumin, LDH, hemoglobin ve serum kreatinin düzeylerinin total sağkalım üzerine etkileri Tablo 11 gösterildi. Bu parametrelerin arasında albumin ve Kİ plazma hücre yüzdesi total yaşam süresi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulundu (albumin için p= 0.015, Kİ plazma hücresi oranı için p= 0.012)

**Tablo 10. Lenfosit alt tiplerinin total sağkalım üzerine etkisi**

	CD4/CD8	Mutlak CD4 (mm <sup>3</sup> )	Mutlak CD8 (mm <sup>3</sup> )	Mutlak CD19 (mm <sup>3</sup> )
Sağkalım (P)	0.807	0.304	0.367	0.052

**Tablo 11. Total Sağkalım üzerine laboratuvar verilerinin etkisi**

	Kİ*	MPrt*	B2MG*	Alb*	LDH*	Hb*	Kr*
Sağkalım (P)	0.012	0.64	0.96	0.015	0.98	0.74	0.056

\*Kİ plazma hücre yüzdesi (Kİ), M protein (MPrt), β 2 mikroglobulin (B2MG), albumin (alb), LDH: Laktat Dehidrojenaz ; hemoglobin (Hb) ve kreatinin (kr)



MM'lu hastaların CD4+, CD8+ ve CD19+ lenfosit sayıları ile diğer laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo'12 de verilmiştir. CD4+ lenfosit mutlak sayısı ile serum kreatinin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı. CD4+ lenfositler ile diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyon yoktu. CD8+ lenfosit ve CD19+ lenfosit mutlak sayıları ile serum LDH düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı. Ayrıca hastaların M protein düzeyleri hemoglobin ve hemotokrit ile negatif ve  $\beta$ 2 mikroglobulin yüksekliği ile pozitif ilişki bulundu.

**Tablo 12. Lenfosit alt tipleri ile diğer laboratuvar verilerin korelasyonu.**

	<b>Mutlak CD4 (R,p)</b>	<b>Mutlak CD8 (R,p)</b>	<b>Mutlak CD19 (R,p)</b>
<b>Kİ (%)*</b>	R=-0.165,P= 0.36	R=-0.198, P= 0.69	R=-0.188, P= 0.30
<b>B-2mikroglobulin (mg/dl)</b>	R=-0.200, P= 0.26	R=-0.16, P= 0.31	R=0.120, P= 0.50
<b>Albumin (gr/dl)</b>	R=-0.116, P= 0.51	R=-0.219, P= 0.08	R=0.053, P= 0.76
<b>M proteini (gr/dl)</b>	R=-0.056, P= 0.77	R=0.043, P= 0.76	R=0.030, P= 0.87
<b>LDH (IU/ml)</b>	R=0.277, P= 0.19	R=0.434, P= 0.63	R=0.373, P= 0.03
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	R=0.206, P= 0.24	R=-0.109, P= 0.02	R=0.234, P= 0.18
<b>Lökosit (mm<sup>3</sup>)</b>	R=0.262, P= 0.13	R=0.326, P= 0.80	R=0.452, P= 0.007
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	R=-0.383,P= 0.02	R=-0.201, P= 0.32	R=0.169, P= 0.34

\* Kemik iliği plazma hücre oranı

**Tablo 13. MM'li hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri.**

Ad-soyad	Yaş (yıl)	Cins (E/K)	Ig Tipi	Hafif zincir	Evre	İnfeksiyon	Protokol
I K	65	E	IgG	Kappa	III A	Hafif	50308
A K	55	E	H Z	Lambda	IIIB	Ağır	114213
F K	75	K	H Z	Lambda	III B	Ağır	105059
F A	52	K	H Z	Lambda	III A	Yok	113954
F Ö	83	K	IgA	Kappa	III A	Yok	113984
H Ö	78	K	IgA	Lambda	III A	Ağır	31452
A T	62	E	IgA	Lambda	III B	Ağır	156798
F T	74	K	IgG	Lambda	III A	Yok	158962
C C	78	K	IgG	Kappa	III A	Ağır	55984
H H C	52	E	IgG	Kappa	III B	Ağır	136205
G A	76	E	IgG	Lambda	III B	Yok	143907
Z Ö	60	K	H Z	Kappa	III A	Ağır	54147
Ş Ö	71	K	IgG	Lambda	III A	Yok	74432
R Y	53	K	H Z	Kappa	III B	Hafif	194420
A Y	36	K	IgG	Kappa	IIIA	Yok	196440
M U	56	K	IgG	Kappa	IIIA	Yok	131366
F B	50	E	IgG	Lambda	IIIB	Ağır	117974
M D	78	E	IgA	Kappa	IIIA	Yok	106264
I C	51	K	H Z	Kappa	III B	Hafif	198192
H A	53	K	IgG	Lambda	III A	Ağır	202206
O A	65	K	IgG	Lambda	IIIA	Hafif	38794
M Ç	70	E	IgA	Lambda	III A	Ağır	193163
I A	51	K	H Z	Kappa	III A	Hafif	104568
A Ç	86	K	IgA	Lambda	III B	Ağır	191346
Ö O Ş	62	K	IgA	Kappa	III A	Yok	175237
N G	61	E	IgG	Lambda	II A	Hafif	32217
M S	48	K	H Z	Kappa	IIIB	Ağır	223427
M Ç	63	K	IgG	Kappa	III B	Ağır	221742
S Ö	75	E	IgG	Kappa	III B	Ağır	47035
F B	45	E	IgG	Lambda	III A	Ağır	233169
H T	69	K	IgG	Kappa	III B	Ağır	235628
A T	64	K	IgG	Lambda	III B	Ağır	245737
M Ç	56	K	IgA	Lambda	IIA	Yok	254783
B G	47	E	IgG	Kappa	IIIB	Yok	250433

\* E: Erkek; K: Kadın; Ig: Immunglobulin; HZ: Hafif zincir;

**Tablo 14. MM'li hastaların laboratuvar verileri (1).**

Ad-soyad	Genel Sağkalm (Ay)	Kİ (%)	M Prt (gr/dl)	Hb (gr/dl)	Htc (%)	Lökosit (mm <sup>3</sup> )
I K	30	42	4,2	10,8	31,20	4600
A K	40	35		8,00	24,40	11000
F K	40	99		8,30	24,80	5300
F A	10	10		12,40	35,00	7300
F Ö	21	52	4,0	10,60	31,00	5200
H Ö	17	44	5,1	10,00	28,00	4400
A T	28		8,5	4,80	14,60	3900
F T	2	33	5,0	10,40	30,40	4900
C C	2	51	2,4	10,00	28,90	6200
H H C	2	8	6,86	4,90	15,60	11000
G A	0	60		11,20	34,90	13400
Z Ö	20	22		7,70	22,90	8100
Ş Ö	7	89	5,6	8,10	24,50	8100
R Y	8	37		7,60	21,30	8800
A Y	2	30	3,1	10,00	31,00	5300
M U	36	74	2,1	9,00	27,20	4100
F B	4		5,0	9,00	26,50	12400
M D	42	28	4,4	8,50	23,80	9100
I C	5	27		13,20	41,00	7500
H A	1	70	6,2	8,00	23,70	12000
O A	2	42	5,0	12,00	37,30	9300
M Ç	16	60	4,0	11,40	33,80	10300
I A	40	55	4,0	13,70	39,50	3800
A Ç	1	43	3,5	5,50	18,60	2500
Ö O Ş	12	52	3,6	12,00	35,40	4400
N G	13	48	4,8	9,20	27,90	6600
M S	9	63		7,80	20,70	5300
M Ç	2	38	4,0	10,20	32,10	2500
S Ö	4	22	5,0	11,70	35,40	4200
F B	8	22	5,0	7,50	23,40	6200
H T	7	15	4,0	8,40	24,60	6300
A T	1	40	7,0	7,40	22,00	5200
M Ç	2	29	4,0	9,37	28,10	7000
B G	2	15	8,0	6,80	19,30	8280

\*Kİ: Kemik iliği plazma hücre oranı; M Prt: M proteini; Hb: Hemoglobulin; Htc: Hematokrit

**Tablo 15. MM'li hastaların laboratuvar verileri (2)**

<b>Ad-soyad</b>	<b>Üre (mg/dl)</b>	<b>Kr (mg/dl)</b>	<b>LDH (IU/ml)</b>	<b>B2 MG (mg/dl)</b>	<b>ESH (mm/h)</b>	<b>Trombosit (mm<sup>3</sup>)</b>
I K	23	0,80	132	3422	128	285000
A K	89	2,00	101	4421	98	270000
F K	51	1,30	139	5022	63	178000
F A	35	0,60	139	2473	18	338000
F Ö	40	0,50	131	5656	148	240000
H Ö	28	0,80	120	7052	140	276000
A T	116	3,70	58	19142	140	187000
F T	104	1,10	170	9120	140	187000
C C	50	1,40	200	9147	132	148000
H H C	263	7,40	306	6100	140	250000
G A	215	3,90	297		106	181000
Z Ö	86	1,90	1072	6869	140	20000
Ş Ö	54	1,30	506	9196	104	135000
R Y	126	5,30	388	57509	140	221000
A Y	56	1,20	186	2442	120	216000
M U	33	0,80	210	4273	140	307000
F B	187	3,00	233	11425	110	234000
M D	25	0,90	198	8328	90	375000
I C	182	3,20	327	5046	56	372000
H A	31	1,10	347	5221	140	160000
O A	26	1,30	96	6314	104	258000
M Ç	38	1,50	228	8772	130	401000
I A	32	1,10	168	3420	80	145000
A Ç	32	4,50	89	2516	140	114000
Ö O Ş	28	0,90	191	3382	121	83000
N G	19	0,70	213	3829	53	230000
M S	300	2,80	249	33184	103	168000
M Ç	168	11,80	176	20500	66	57000
S Ö	44	1,10	160	18214	140	178000
F B	24	1,00	208	4389	140	228000
H T	119	3,90	163	26107	115	283000
A T	178	5,00	92	20500	140	178000
M Ç	34	1,00	618	4783	105	179000
B G	48	3,11	292	20500	82	249000

\***Kr:** Kreatinin; **B 2MG:**  $\beta$  2 mikroglobulin; **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**Tablo 16. MM'lu hastalarda lenfosit alt tip oranları.**

Ad-soyad	CD4 (%)	CD8 (%)	CD19 (%)	CD4/CD8	Lenfosit (mm <sup>3</sup> )	Monosit (mm <sup>3</sup> )	Nötrofil (mm <sup>3</sup> )
I K	22,00	28,00	6,00	,79	1000,00	300,00	8800,00
A K	37,00	30,00	13,00	1,23	1000,00	700,00	9300,00
F K	40,00	31,00	12,00	1,29	507,00	140,00	4400,00
F A	50,00	15,00	16,00	3,33	2200,00	800,00	2900,00
F Ö	38,00	41,00	3,00	,93	800,00	400,00	2100,00
H Ö	52,00	31,00	6,00	1,68	1900,00	300,00	1500,00
A T	34,00	20,00	2,00	1,70	800,00	300,00	2400,00
F T	28,00	23,00	3,00	1,22	1500,00	600,00	8400,00
C C	47,00	28,00	9,00	1,68	3400,00	500,00	8100,00
HHC	30,00	32,00	19,00	,94	2400,00	600,00	7200,00
G A	34,00	20,00	32,00	1,70	800,00	600,00	14400,00
Z Ö	36,00	40,00	3,00	,90	900,00	80,00	7800,00
Ş Ö	53,00	23,00	4,00	2,30	3000,00	1200,00	3900,00
R Y	17,00	63,00	11,00	,27	1200,00	400,00	4400,00
A Y	49,00	29,00	9,00	1,69	1200,00	500,00	3100,00
M U	31,00	40,00	9,00	,78	1400,00	600,00	2800,00
F B	41,00	26,00	17,00	1,58	2300,00	1200,00	8700,00
M D	48,00	36,00	2,00	1,33	2000,00	600,00	3400,00
I C	57,00	20,00	14,00	2,85	2600,00	1400,00	7900,00
H A	37,00	38,00	12,00	,97	4100,00	220,00	5800,00
O A	35,00	36,00	17,00	,97	4000,00	480,00	4500,00
M Ç	17,00	20,00	11,00	,85	940,00	450,00	9100,00
I A	50,00	31,00	8,00	1,61	1500,00	900,00	5400,00
A Ç	40,00	43,00	4,00	,93	700,00	600,00	1300,00
Ö O Ş	45,00	32,00	9,00	1,41	1900,00	300,00	1500,00
N G	49,00	22,00	7,00	2,23	1600,00	400,00	7600,00
M S	9,00	11,00	8,00	,82	1600,00	20,00	3500,00
M Ç	23,00	19,00	21,00	1,21	900,00	700,00	6400,00
S Ö	37,00	21,00	23,00	1,76	1700,00	700,00	1800,00
F B	35,00	51,00	3,00	,69	2100,00	700,00	3100,00
H T	42,00	21,00	16,00	2,00	800,00	500,00	5500,00
A T	34,00	36,00	3,00	,94	1000,00	350,00	500,00
M Ç	34,00	40,00	7,00	,85	3600,00	420,00	3000,00
B G	26,00	45,00	19,00	,58	4200,00	120,00	3890,00

**Tablo 17. MM'li hastaların lenfosit alt tiplerinin tedavi öncesi ve sonrası mutlak sayıları**

Ad-soyad	Tedavi Öncesi CD4 (mm <sup>3</sup> )	Tedavi Sonrası CD4 (mm <sup>3</sup> )	Tedavi Öncesi CD8 (mm <sup>3</sup> )	Tedavi Sonrası CD8 (mm <sup>3</sup> )	Tedavi Öncesi CD19 (mm <sup>3</sup> )	Tedavi Sonrası CD19 (mm <sup>3</sup> )
A Y	588,00	.	348,00	.	108,00	.
F Ö	304,00	.	328,00	.	24,00	.
M D	960,00	855,00	720,00	684,00	40,00	19,00
M Ç	1224,00	.	1440,00	.	252,00	.
B G	1092,00	.	1890,00	.	798,00	.
İ K	220,00	697,00	280,00	595,00	60,00	51,00
H Ö	988,00	780,00	589,00	480,00	114,00	60,00
R Y	204,00	170,00	756,00	220,00	132,00	50,00
I C	1482,00	972,00	520,00	432,00	364,00	234,00
O A	1400,00	.	1440,00	.	680,00	.
İ A	750,00	483,00	465,00	189,00	120,00	14,00
N G	784,00	823,00	352,00	416,00	112,00	144,00
F K	202,00	340,00	157,00	390,00	60,00	190,00
M Ç	159,00	.	188,00	.	103,00	.
S Ö	629,00	215,00	357,00	130,00	391,00	100,00
F B	735,00	539,00	1071,00	473,00	63,00	44,00
M U	434,00	405,00	560,00	216,00	126,00	153,00
Ö O Ş	855,00	1472,00	608,00	928,00	171,00	320,00
A T	272,00	258,00	160,00	228,00	16,00	12,00
F A	1100,00	.	330,00	.	352,00	.
Ş Ö	1590,00	986,00	690,00	442,00	120,00	85,00
A K	370,00	630,00	300,00	525,00	130,00	105,00
F B	943,00	.	598,00	.	391,00	.
M S	144,00	448,00	176,00	602,00	128,00	28,00
H T	336,00	234,00	168,00	258,00	128,00	18,00
F T	420,00	.	345,00	.	45,00	.
G A	272,00	.	160,00	.	320,00	.
C C	1598,00	.	952,00	.	306,00	.
H H C	720,00	.	768,00	.	456,00	.
Z Ö	324,00	.	360,00	.	27,00	.
H A	1517,00	.	1558,00	.	492,00	.
A Ç	280,00	.	301,00	.	28,00	.
M Ç	207,00	.	171,00	.	189,00	.
A T	340,00	.	360,00	.	30,00	.

**Tablo 18. Kontrol grubunun demografik ve lenfosit alt tipleri verileri.**

Ad-Soyad	Yaş	Cins	Protokol	CD4 (%)	CD8 (%)	CD19 (%)	Lenfosit (mm <sup>3</sup> )	Monosit (mm <sup>3</sup> )	Nötrofil (mm <sup>3</sup> )
Ş Ç	75	K	85803	44,20	21,90	17,70	2230,00	490,00	4490,00
H D	51	E	253703	23,10	39,90	26,50	2510,00	863,00	3800,00
H K	64	K	254230	59,40	20,80	14,80	2230,00	535,00	4560,00
Z S	68	K	24931	51,70	23,30	16,50	2020,00	469,00	2690,00
Y A	71	E	36402	38,50	19,00	9,54	2000,00	575,00	4860,00
S Ş	78	E	220044	34,80	31,80	12,50	1430,00	755,00	4850,00
F K	71	K	86703	48,40	31,30	7,06	2150,00	398,00	2760,00
Ş K	76	E	254295	35,40	30,50	13,00	1380,00	449,00	3080,00
Y M	70	E	258009	54,40	25,40	5,42	1710,00	314,00	3220,00
E Y	79	K	99061	28,00	13,00	14,20	3800,00	540,00	4300,00
L Ç	80	K	257256	41,40	20,70	12,54	1530,00	1110,00	7250,00
A G	78	E	257637	39,70	28,80	3,90	2300,00	422,00	4480,00
M K H	76	E	3543	38,10	31,80	19,50	1520,00	450,00	3430,00
M K	61	E	161308	39,70	28,80	11,80	3890,00	568,00	5829,00
Ç K	74	K	251448	39,80	33,90	8,86	1230,00	575,00	6890,00
A U	69	K	163431	44,50	26,50	17,10	1980,00	475,00	2670,00
Z M	66	K	22830	15,60	50,70	18,80	2040,00	371,00	3090,00
H Ç	79	E	182739	48,20	30,80	8,53	2750,00	754,00	3380,00
F G	73	K	235638	41,90	23,50	16,90	1700,00	300,00	3000,00
M T	68	E	87402	39,50	22,20	20,10	2230,00	500,00	2780,00
E U	47	E	103465	41,10	26,10	11,50	2200,00	600,00	3200,00
M Y	48	K	23457	49,90	23,40	19,50	3200,00	600,00	4900,00
M M	48	E	81795	49,90	24,00	13,00	3820,00	417,00	3770,00
D Ö	63	K	45797	43,20	35,30	7,22	1520,00	483,00	3260,00
H K	57	K	45048	43,70	30,80	10,40	2430,00	421,00	2440,00
G E	61	K	136124	48,40	27,30	9,27	2640,00	428,00	3190,00
A A	49	K	142773	47,90	26,40	15,00	2380,00	330,00	2020,00
R D	52	E	247440	54,30	17,10	15,20	3330,00	308,00	3360,00
G K	48	K	258220	52,30	14,80	24,70	3200,00	662,00	3130,00
F T	49	K	64665	38,00	30,10	16,80	2620,00	478,00	2520,00
H K	53	K	213745	37,10	28,90	14,10	2320,00	494,00	3010,00
A İ K	50	E	252839	51,20	24,20	13,30	2390,00	502,00	2910,00
N D	78	K	201608	45,00	16,80	17,60	2100,00	878,00	3480,00
E N K	53	K	113602	43,80	29,00	11,00	2120,00	442,00	4730,00
R B	50	K	9666	37,70	29,30	13,40	1340,00	538,00	3200,00
A T	52	K	226605	44,60	25,00	7,46	3110,00	474,00	3310,00
S Ç	52	K	259186	56,70	22,70	11,80	2520,00	567,00	5330,00
A S	78	K	145678	36,60	29,60	9,44	1780,00	468,00	3400,00

## TARTIŞMA

Multipl miyelomlu hastaların klinik seyri oldukça değişkendir. Bazı miyelom hastaları 10 yıldan daha fazla yaşarken, birkaç ay içinde kaybedilenler'de olmaktadır. Miyelomlu hastaların yaşam süresini etkileyen faktörler arasında, miyelom hücre biyolojisi, mikroçevre ve konakla ilgili pek çok faktör bildirilmiştir (39).

Multipl miyelom hastalarında gerek hümorale gerekse hücresele immünitede bozukluklar olduğu bilinmektedir. Bu hematolojik malignitede CD4+ ve CD8+ T lenfositlerde, hem fenotipik hem de fonksiyonel anormallikler gösterilmiş, ancak bunların hangi mekanizmalarla gerçekleştiği netlik kazanmamıştır (2). MM'lu hastalarda bu hücresele immün bozukluklarının mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik farklı teoriler üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda, MM'lu hastaların tanı konulduğu dönemdeki CD4+, CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranı kontrol grubu hastalarına göre anlamlı derecede azalmış bulundu. CD8+ lenfosit düzeyinde hafif bir azalma vardı, ancak anlamlı değildi.

Literatürde MM'lu hastalarda T lenfosit alt tipleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir.1980'lı yıllarda Wahlin ve ark. (40), floresans mikroskopisi ile yaptıkları çalışmalarında, MM'lu hastaların T lenfosit alt tiplerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır. Buna karşın birçok çalışmada olduğu gibi (41-43) Miguel ve ark. (8) floresans mikroskopisiyle, tanı konulduğu dönemde MM hastalarda sağlıklı gönüllülere göre, CD4+ T lenfosit sayılarını düşük, CD8+ T lenfosit sayılarını yüksek ve CD4/CD8 oranı ise düşük olarak bulmuşlardır. Yine Miguel ve ark. (44), 1992 yılında daha fazla MM'lu hastayı kapsayan diğer bir çalışmalarında, indirekt immünofloresans yöntemi ile, CD4+ T lenfositlerin azaldığını, CD8+ T lenfosit sayılarının değişmediği ve yine CD4/CD8 oranının



anlamli şekilde azaldigini göstermislerdir. Kay ve ark. (45) ise, 1997 yılında akım sitometri ile, 58 tedavi almamış ve tedavi almış 105 MM hastasında T lenfosit alt tiplerini araştırmışlar ve 9 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu değerleri ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tanı konulduğu dönemde CD4+ T lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilememiştir. Schütt ve ark. (46) 2006 yılında yaptıkları çalışmada, MM'lu hastaların CD19+ lenfosit ve CD3-/CD16+/CD56+ doğal öldürücü (DÖ) hücre sayılarının da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişler, ancak CD4+ lenfosit sayısını ve CD4/CD8 oranında ise gruplar arasında fark bulmamışlardır. Ancak MM'li hastalarda CD4+ T lenfosit sayısının ve CD4/CD8 oranının azaldığını gösteren başka çalışmalar mevcuttur (47,48).

Çalışmamızda MM'lu hastaların CD19+ lenfosit sayısında tanı konulduğu dönemde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptandı. Çalışmamızla uyumlu olarak, MM hastalarında CD19+ lenfositlerde azalma olduğunu bildiren çok sayıda çalışma (4,5) olmasına rağmen, farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. Kay ve ark. (4), yaptıkları bir çalışmada MM'lu hastalarda CD19+ lenfosit sayılarının heterojen olduğunu, hastaların %21'de kontrol grubuna göre CD19+ lenfositlerin arttığını bildirilmişlerdir. Yine benzer şekilde Bergsagel ve ark.(6) MM'lu hastaların çevresel kanında dolaşan CD19+ lenfositlerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak bizim çalışmamıza ve bu konuda yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, MM'lu hastaların tanı konulduğu dönemde genellikle CD4+ T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranının düştüğünü, ancak CD8+ T lenfosit ve CD19+ lenfosit sayısının değişken olduğunu söyleyebiliriz.

Multiple miyelomdaki CD4+ T lenfositlerin sayısındaki bu azalmanın nedeni üzerinde net bir görüş sağlanmış değildir. Bu konudaki görüşler T lenfosit sayı ve fonksiyonlarının baskılanmasından sorumlu olan iki sitokin üzerinde yoğunlaşmaktadır. TGF-β ve IL-10'un T lenfosit gelişimi, sitotoksik T lenfosit farklılaşması, T lenfosit sitokin üretimi ve Th1/Th2 oranını etkilediği bilinmektedir. Yine bu sitokinlerin makrofajların aktivasyonu azaltıp, proinflatuvar sitokinlerin etkisini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca TGF-β'nin B lenfosit sayısını ve immunglobin üretimini azalttığı gösterilmiştir (3). MM'lu hastalarda hücrel ve humoral immunitenin baskılanmasından sorumlu sitokinin TGF-β olabileceği düşünölmektedir (49). Bu iki sitokinin dışında, apoptozun regölasyonunda rol alan Fas/Fas ligand (FasL) üzerinde durulmakta, miyelom hücrelerinde Fas ve FasL ekspresyon artışının T lenfosit alt tiplerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği ileri sürölmektedir. Yine, VEGF'in Flt1 reseptörü üzerinden nükleer faktör kappa beta transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu

bozduğu ve T hücre çoğalma ve gelişmesini engellediği ileri sürülmüştür. Henüz netlik kazanmamış olan bu teoriler MM'li hastalarında gözlenen T lenfosit alt tiplerindeki değişikliklerin nedenleri olarak düşünülmektedir (3).

MM'li hastalarımızda lenfosit alt tiplerinde saptanan değişikliklerin bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan infeksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde; CD4+, CD8+ ve CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranı ile infeksiyon gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı.

Herpes virus infeksiyonları dışında, hücresel immünite bozukluğu ile ilişkili infeksiyonların MM hastalarında nadir olduğu bilinmektedir (27). Hümorale immünitede ise miyelomda önemli bozukluklar gözlenmektedir. MM hastaların  $\frac{3}{4}$  de normal poliklonal Ig'lerin sentezi azalmıştır. Normal plazma hücre ve immunglobin yapımındaki azalma infeksiyon gelişiminde major faktörler olarak düşünülmektedir. Bunların dışında, bozuk opsonizasyon, azalmış granulosit adezyon yeteneği ve bozulmuş lökosit göçü infeksiyona katkıda bulunabilir (27).

Çalışmamızda 34 MM'li hastanın 23'ünde, tanı konulduğu dönemde ateş ve infeksiyon kliniği mevcuttu. Yedi hastada pnömoni, sekiz hastada ürosepsis saptandı. Sekiz hastada da infeksiyon odağı belirlenemedi ve diğer ateş nedenleri dışlandıktan sonra olası infeksiyon olarak değerlendirildi.

Bilindiği gibi multipl miyelomlu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini infeksiyonlar oluşturmaktadır. MM'li hastalarda bakteriyel infeksiyonlar yarım yüzyıldır tariflenmiş olup, pnömokok pnömonisi en sık karşılaşılan bakteriyel infeksiyondur. Bizim çalışmamızda olduğu gibi solunum ve üriner sistem infeksiyonları MM hastalarında en sık karşılaşılan infeksiyonlardır. *S. pneumonia*, *S. aureus* ve *H. influenza* solunum sistemin ana etkenlerindedir. *E. Coli*, *Pseudomonans* türleri, *Proteus* ve *Klebsiella* ise üriner sistemin ana infeksiyon nedenlerindedir (27).

Literatürde MM'li hastalarda lenfosit alt tipleri ile infeksiyon gelişimi arasında ilişkileri araştıran çalışmalar sınırlıdır. Kay ve ark. (45), CD4+ lenfosit ve CD4+ lenfositlerin aktivasyon durumunu gösteren CD45RA (antijen ile karşılaşmamış) ve CD45RO (aktive) pozitif alt tiplerinin infeksiyon gelişimi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar diğer bir çalışmada (4), CD19+ lenfosit sayısının düşüklüğünün, MM'li hastalarda tanıdan sonraki 2. ayda infeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Schütt ve ark. (46), 77 MM'li hastanın 8'inde fırsatçı infeksiyon tespit etmiş, yüksek doz KT verilen 6 hastanın 5'inde sitomegalovirüs ve birinde *P. carinii* etken olarak saptamışlardır. Yüksek doz KT almayan grupta ise etken olarak *Varicella zoster* bulunmuştur. Bu hastaların

lenfosit alt tipleri diğer MM'li hastalarla karşılaştırıldığında CD4+, CD19+ lenfosit sayılarının ve CD4/CD8 oranının istatistiksel olarak anlamlı azaldığını bulmuşlardır. Bu çalışmada hücrel immünite ile ilişkili oportunistik infeksiyon gözlenen 6 miyelom hastasının da yüksek doz kemoterapi aldığı dikkate alındığında, bu infeksiyonların miyelomun immüsupresif etkisi dışında, kemoterapi kaynaklı olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda CD19+ lenfosit düzeyinin infeksiyonla ilişkili bulunmamasını, çalışma grubumuzun rölatif olarak küçük ve hastalarımızın çoğunluğunun ileri evre oluşu, bu nedenle de büyük kısmının tanı konulduğu dönemde enfekte olması (hastaların %68'inde infeksiyon mevcuttu ve tanıdan sonra ilk 2 ayda ölen hastaların 7'si infeksiyon nedeniyle kaybedilmişti) ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum kreatinin düzeyleri infeksiyon gelişimi ile ilişkili bulundu.

İleri evre miyelomların infeksiyon gelişimi açısından daha yüksek riske sahip olduğu aşikardır. Tedavinin ilk ayında ve nüks yada dirençli miyelomda infeksiyon riski daha yüksektir. Hargreaves ve ark. (50), ağır infeksiyon sıklığını aktif miyelom hastalarında plato fazındaki hastalara göre 4 kat fazla olduğunu bulmuşlar ve (%1,9 karşı %0,49) en büyük risk grubunun KT 'den sonra 2. ayında olan renal yetmezlikli hastalar (özellikle Kreatinin>2) olduğunu bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda evre ile infeksiyon gelişimi arasında bir ilişki tespit etmemiş olmamıza rağmen yüksek kreatinin düzeyi ile infeksiyon gelişimi arasında literatür verilerine uyumlu olarak pozitif bir ilişki bulduk. Evre ile ilişki bulmamamıza hastalarımızın büyük çoğunluğunun zaten ileri evre olması ile açıklayabiliriz (%94 hastamız evre IIIA ve B).

Çalışmamızda, 3 kür KT sonrası CD4, CD8 ve CD19 pozitif lenfosit sayılarında istatistiksel olarak anlamsız bir azalma ve CD4/CD8 oranında istatistiksel olarak anlamsız bir yükselme saptandı.

Eastern Cooperative Oncology Group (51), 504 yeni tanılı MM hastanın CD4+, CD8+ ve CD19+ lenfosit alt tipleri tanı konulduğu dönemde, tedavi sonrası dönemde ve nüks döneminde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, tedavi edilen miyelom hastalarının her üç lenfosit alt tipinde düzelme olduğu ve en belirgin düzelmenin CD8'lerde, en az düzelmenin ise CD19 lenfositlerde olduğu belirlenmiştir. Hiçbir lenfosit alt tipinde tam düzelme gözlenmemiş ve özellikle CD19 düşüklüğünün hastalığın seyri boyunca devam ettiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda lenfosit alt tiplerinin sayısında anlamlı bir değişim olmadı hatta hafif düşüş gözlemlendi. Bunun nedeni çalışmamızda ikinci örneklerin tedavi esnasında alınması, dolayısıyla devam eden ve streoidi de içeren KT'nin lenfositler üzerindeki etkisi olabilir.

Çalışmamızın sonuçları ile kısmen uyumlu olarak, Miguel ve ark. (8), tedavi süresince yaptıkları analizde CD4 ve CD8 sayısında anlamlı bir değişim tespit etmemişlerdir. Bilindiği üzere KT'nin immün sistem hücreleri üzerinde genellikle geri dönüşümlü baskılayıcı bir etkisi vardır. Hastalarımızın tamamı KT'nin bir parçası olarak veya MM'un komplikasyonlarına karşı, steroid tedavisi almışlardır. Steroidlerin, CD4+ T lenfositlerini belirgin şekilde azaltırken, CD8 hücreleri daha az azalttığı bilinmektedir. Steroid uygulamasından sonra 4 saat kadar kısa bir zamanda lenfositler %50 azalmakta, daha yüksek dozlar ve daha uzun süre steroid kullanımı lenfopeniyi daha da ağırlaştırmaktadır (52). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada (46) 77 MM hastasında KT'nin lenfosit alt tipleri üzerine etkisi değerlendirilmiş, KT'inin özellikle CD4+T lenfositler üzerine uzun süreli baskılayıcı etkisini ortaya konmuştur. Söz konusu çalışmada CD8+ T lenfositlerin KT sonrası 60. günde, CD3-/CD16+/CD56 + doğal öldürücü lenfositlerin 90. günde ve CD19+ lenfositlerin 360. günde normal düzeylerine ulaştıklarını, ancak CD4+ lenfositlerin her dönemde düşük kaldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tanı konulduğu dönemde ki CD4+, CD8+ ve CD19+ lenfosit sayılarının ve CD4/CD8 oranının MM'lu hastalarda prognoz ve sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. Bununla beraber lenfosit alt tiplerinin MM hastalarının sağkalımı üzerine etkisini gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Miguel ve ark. (44), çalışmalarında CD4+ lenfosit sayısı 700 hücre/ $\mu$ l altında olan MM hastalarının yaşam süresini ortalama 20 ay, üstündeki hastaların ise ortalama 43 ay olarak saptamışlardır. Kay ve ark. (45), da benzer şekilde CD4+ lenfosit sayısını artmış bir sağkalımla ilişkili bulmuştur. Kay ve ark. (4)'nin diğer bir çalışmasında, yüksek CD19+ lenfosit sayısının uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur ve yüksek CD19+ lenfosit sayısının iyi prognozu gösteren bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda lenfosit alt tiplerinin sağkalım ile ilişkili bulunmaması çalışma grubumuzun küçük olması ve daha önemlisi hastalarımızın büyük çoğunluğunu ileri evre hastalığa sahip olması ile açıklanabilir.

Multiple miyelomda prognostik faktörler 3 kategoride incelenebilir. 1- Konağa bağımlı faktörler: Hastanın performansı, yaşı ve immün durumu bu faktörlerin başında gelmektedir, 2- Malign klonun özel karakteristiklerini yansıtan faktörler: 13q delesyonu başta olmak üzere sitogenetik anormallikler, gen ekspresyon profili, çoklu ilaç direnci, proliferatif aktivite ve fenotipik özellikler 3-Tümör klonu ile konak arasındaki etkileşimden kaynaklanan faktörler: En büyük grubu oluşturan bu gruptaki faktörler üç alt gruba ayrılabilir; malign klonun (tümör yükünün) artışı ile ilişkili faktörler; anemi, renal yetmezlik, kemik lezyonları gibi hastalık komplikasyonları ile ilişkili faktörler; bazı sitokinlerinde dahil olduğu hastalık aktivitesini yansıtan biyokimyasal faktörler (39).

Multipl miyelomdaki klasik prognositik faktörleri değerlendirmek çalışmamızın esas amacı değildi. Bu amaç için hasta sayımız, takip süremiz ve değerlendirilen prognostik parametre sayısı yetersizdi. Bununla birlikte, literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda total sağkalım ile kemik iliği plazma hücre yüzdesi ve albumin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde CD4+T lenfosit sayısı ile serum kreatinin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı. CD4 lenfosit sayısı çalışmamızda genel sağkalım ve infeksiyonla ilişkili bulunmamış olmasına rağmen, miyelomlu hastalarda direkt yüksek evre ile ilişkili kreatinin düzeyi ile negatif korele bulunması, literatürle uyumlu olarak, ileri evre hastalıklarda CD4'ün daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, miyelom hastalarında tanı konulduğu dönemde immün sistem hücrelerinde önemli sayısal bozuklukların olduğunu ve bu bozuklukların KT altında devam ettiğini göstermektedir. Tanı konulduğu dönemde immün sistem hücrelerin sayısı ile hastaların genel sağkalım süreleri arasında ilişki bulunmamış ve yine bu hücrelerin sayılarındaki farklılıkların miyelomda infeksiyon gelişimine katkısı, çalışmamızın verileri ile desteklenmemiştir. Miyelomdaki yaşam süresini belirleyen faktörlerin çokluğu ve infeksiyon eğilimini yaratan faktörlerin kompleksliği ve çalışmamızın yukarıda ortaya konan kısıtlılıkları, bu konuda daha geniş ve homojen hasta gruplarını içeren prospektif çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda MM'lu hastalarda tanı konulduğu dönemde CD4 (T yardımcı) , CD8 (T sitotoksik/supressor) ve CD19 (B lenfosit) hücre sayıları tespit edilerek, kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve bu hücrelerin MM hastalardaki klinik, laboratuvar bulguları ve prognoz ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1-CD4+,CD19+ lenfositlerin total lenfositler içindeki yüzdeleri ve mutlak sayıları MM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

2-CD8 + lenfositlerin total lenfositler içindeki yüzdesi ve mutlak sayıları MM'lu hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farksızdı.

3-CD4/CD8 oranı MM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

4-Multipl miyelomlu hastaların çevresel kanında ölçülen CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranı ile bu hastalarda tanı konulduğu dönemde infeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

5- MM'lu hastalarda tanı konulduğu dönemde infeksiyon varlığı ile serum kreatinin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı.

6- MM'lu hastaların 3 kür kemoterapi öncesi ve sonrası ölçülen çevresel kan CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

7- CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranı, MM hastalarının total sağkalımı ilişkili bulunmadı.

8- Multipl miyelomlu hastaların serum albumin düzeyi yüksekliği ve kemik iliği plazma hücre oranının düşüklüğü uzun bir sağkalımla ilişkili bulundu.

9- Multipl miyelomlu hastaların CD4+ lenfosit sayıları ile bu hastaların serum kreatinin düzeyi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu.

## ÖZET

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin malign klonal bir hastalığıdır. Bu hematolojik malign hastalıkta gerek humoral gerekse hücresele immünitede, infeksiyonlara eğilim yaratan, ciddi bozukluklar geliştiği bilinmektedir. Çalışmamızda MM'lu hastalarda tanı konulduğu dönemde CD4 (T yardımcı) , CD8 (T sitotoksik/supressor) ve CD19 (B lenfosit) hücre oranlarının tespit edilerek, kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve bu hücrelerin MM hastalardaki klinik, laboratuvar bulguları ve prognoz ile ilişkisi araştırıldı. Bunun için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında gerçekleştirilen ileri yönelik çalışmamıza, 2003'den 2006'ya kadar takip edilen 34 MM hastası ve kontrol grubu olarak 38 gönüllü alındı. CD4+ lenfosit sayıları MM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ( $p=0.003$ ). CD8+ lenfosit sayıları hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farksızdı ( $p=0.074$ ). CD4/CD8 oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. CD19+ lenfosit sayıları hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ( $p=0.007$ ). Tanı konulduğu dönemde infeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranı karşılaştırıldığında istatistiksel fark yoktu. CD4+, CD8+, CD19+ lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranı 3 kür kemoterapi öncesi ve sonrası farklı değildi. Ortalama sağkalım  $12.94\pm 13.73$  ay idi. CD4+, CD8+ ve CD19+ lenfosit sayılarının ve CD4/CD8 oranının total sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığı bulundu ( $p > 0.05$ ). Sonuç olarak çalışmamız, miyelom hastalarında tanı konulduğu dönemde immün sistem hücrelerinde önemli sayısal bozuklukların olduğunu ve bu bozuklukların KT altında devam ettiğini göstermektedir. Tanı konulduğu dönemde immün sistem hücrelerin sayısı ile hastaların genel sağkalım süreleri arasında ilişki bulunmamış ve



yine bu hücrelerin sayılarındaki farklılıkların miyelomda infeksiyon gelişimine katkısı, çalışmamızın verileri ile desteklenmemiştir. Miyelomdaki yaşam süresini belirleyen faktörlerin çokluğu ve infeksiyon eğilimini yaratan faktörlerin kompleksliği, bu konuda daha geniş ve homojen hasta gruplarını içeren prospektif çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, lenfosit alt tipleri, infeksiyon, CD4/CD8 oranı

# **THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL LYMPHOCYTE SUBTYPES AND CLINICAL COURSE, LABORATORY PARAMETERS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA**

## **SUMMARY**

Multiple myeloma is malignant clonal disease of plasma cells. Multiple myeloma is characterized by severe deficiency of humoral and cellular immunity, leading infectious complications. We evaluated the counts of peripheral CD4 (T helper cells), CD8 (cytotoxic/suppressor T lymphocytes) and CD19 (B lymphocytes) positive cells at diagnosis, and tried to find out the relationship between these cells and clinical course, laboratory parameters and prognosis in myeloma patients. Our prospective study included 34 myeloma patients who were treated in Trakya University Hematology Clinic in a time period March 2003-July 2006 and also 38 sex and age matched healthy controls. CD4 and CD19 positive lymphocyte counts in myeloma patients were found to be lower than controls ( $p=0.003$ , and  $p=0.007$ , respectively). CD8 positive lymphocyte counts showed no statistical difference between patients and controls ( $p=0.074$ ). CD4/CD8 ratio in myeloma patients were significantly lower than controls. CD4 (+), CD8 (+), CD19 (+) lymphocyte counts and CD4/CD8 ratios at diagnosis were not correlated with infectious complications. CD4 (+), CD8 (+), CD19 (+) lymphocyte counts and CD4/CD8 ratios were not different before and after treatment. Mean survival of patients was  $12.94\pm 13.73$  months. CD4 (+), CD8 (+), CD19 (+) lymphocyte counts and CD4/CD8 ratios were not correlated with overall survival ( $p>0.05$ ). In conclusion, our findings showed that myeloma patients at diagnosis had

significant quantitative abnormalities of immune system cells, which was persisted after chemotherapy. Overall survival of patients and infectious complications were independent of immune system cell counts. As there are many complex factors affecting survival and infections in myeloma, we need prospective studies including large and homogen patient groups.

**Key words:** Multiple myeloma, lymphocyte subtypes, infection, CD4/CD8 ratio

## KAYNAKLAR

1. Ekuklu Z. Multipl myelom olgularında klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal değerlendirme ve prognoz (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1998.
2. Prabhala RH, Neri P, Bae JE, Tassone P, Shamma MA, Alam CK et al. Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma. *Blood* 2006;107(1):301-3.
3. Cook G, Campbell JDM. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev* 1999;13:151-62.
4. Kay NE, Leong T, Kyle RA, Greipp P, Billadeau D, Bone N et al. Circulating blood B cells in multiple myeloma: Analysis and relationship to circulating clonal cells and clinical parameters in a cohort of patients entered on the eastern cooperative oncology group phase III E9486 clinical trial. *Blood* 1997;90(1):340-5.
5. Chen, BJ, Epstein, J. Circulating clonal lymphocytes in myeloma constitute a minor subpopulation of B cells. *Blood* 1996;87:1972-76.
6. Bergsagel PL, Smith AM, Szczepek A, Maut MJ, Belch AR, Pilarski LM. In multiple myeloma, clonotypic B lymphocytes are detectable among CD19+ peripheral blood cells expressing CD38, CD56 and monotypic Ig light chain. *Blood*.1995;85:436.
7. Szczepek AJ, Bergsagel PL, Axelsson L, Brown CB, Belch AR, Pilarski LM. CD34 cells in the blood of patients with multiple myeloma express CD19 and IgH mRNA and have patient-specific IgH VDJ gene rearrangements. *Blood* 1997;89:1824-33.
8. San Miguel JF, Caballero MD, Gonzalez M. T-cell subpopulations in patients with monoclonal gammopathies: Essential monoclonal gammopathy, multiple myeloma and waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol* 1985;20:267-73.

9. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2004:p.2583-2637
10. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Reis LA, Rosenberg HM, Feigal EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42.
11. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-1976: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:323-8.
12. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 1990;121:120-41.
13. Lewis EB. Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. *Science* 1963;142:1492-4.
14. Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Daimond EL, Eliot EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *Am J Epidemiol* 1975;101:199-210.
15. Riedel DA, Pottern LM, The Epidemiology of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6(2):225-47.
16. Gramenzi A, Buttino I, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Medical history and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 1991;63:769-72.
17. Gregersen H, Pedersen G, Svendsen N, Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC.. Multiple myeloma following an episode of community-acquired pneumococcal bacteraemia or meningitis. *APMIS* 2001;109:797-800.
18. Bourguet CC, Logue EE. Antigenic stimulation and multiple myeloma: a prospective study. *Cancer* 1993;72:2148-54.
19. Aydın Y, Başlar Z, Apak H. Hematolojik Maliniteler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, İstanbul: Cerrahpaşa Yayın Evi No:45:sayfa. 249-62.
20. Bataille R, Klein B. The bone resorbing activity of interleukin-6. *J Bone Miner Res* 1991;6(10):1143-6

21. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, Baldet P, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989;7(12):1909-14.
22. Hind CRK, Baltz ML, Pepys MB: Amyloidosis, in multiple myeloma and other paraproteinaemias, In: Delamore LW, (Ed). *Multiple Myeloma and Other Paraproteinaemias*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986:p 234-46
23. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992;79(8):1987-94.
24. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002;99(4):1305-13.
25. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
26. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
27. Blade J, Rosinol L, Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):635-52.
28. Kelleher P, Chapel H. Infections: principles of prevention and therapy. In: Metha J & Singhal S (Eds.). *Myeloma*, London: Martin Dunitz Ltd; 2002. p.223-39.
29. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000;27:390-401.
30. Colwell NS, Tollefsen DM, Blinder MA. Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *Br J Haematol* 1997;97:219-26.
31. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2005;132:410-51.
32. 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;36:842-54.
33. Greipp PR, San Miguel JF, Fonseca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Ramussen E et al. Plasma cell labeling index (IPI) for myeloma: report of the international myeloma working group. 2003;4 Suppl 1:42 .

34. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81:3382–7.
35. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992;80:733–7.
36. Bataille R, Magub M, Grenier J, Donnadio D, Sany J. Serum beta-2-microglobulin in multiple myeloma: relation to presenting features and clinical status. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:59–66.
37. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology—an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood* 1998;91:2501–7.
38. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. Second Edition. Chapter 4 : Antigen Recognition in the Adaptive Immune System, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006; p.43-63.
39. San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4): 569-83.
40. Wahlin A, Roos G, Holm J. T-cell subsets in multiple myeloma. Impact of cytostatic treatment. *Blut* 1985 ;51(4): 291-5.
41. Lauria F, Foa R, Cavo M, Gobbi M, Raspadori D, Giubellino MC, et al. Membrane phenotype and functional behaviour of T lymphocytes in multiple myeloma : correlation with clinical stages of the disease. *Clin Exp Immunology* 1984 ;56(3):653-8.
42. Ludwig H, Hicks MJ, Pena D, Durie BG. OKT-8+ suppressor T-lymphocytes are increased in patients with stable multiple myeloma [abstract]. *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113(40):1451-4 .
43. Ludwig H, Fritz E. T-lymphocyte subpopulations in multiple myeloma. Shift in the helper/suppressor cell relation [abstract]. *Acta Med Austria* 1982;9(5-6):215-20. (abstract)
44. San Miguel JF, Gonzalez MD, Gascon A, Moro MJ, Hernandez JM, Ortega F, et al. Lymphoid subsets and prognostic factors in multiple myeloma. *Br J Hematol* 1992; 80: 305-9.

45. Kay NE, Leong T, Bone N, Kyle RA, Greipp PR, Ness BV, et al. T- helper phenotypes in the blood of myeloma patients on ECOG phase III trials E9486/E3A93. *Br J Hematol* 1998;100:459-63.
46. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: Influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma* 2006;47(8):1570-82.
47. Mellstedt H, Holm G, Petterson D, Bjorkholm M, Johansson B, Lindemalm C, et al. T-cells in monoclonal gammopathies. *Scand J Hematology* 1982;29:57-64.
48. Mills KHG, Cawley JC. Anormal monoclonal antibody defined helper/supressor T cell subpopulations in multiple myeloma: Relationship to treatment and clinical stage. *Br J Hematol* 1983;53:271-5.
49. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF $\beta$ . *An Rev Immunol* 1998;16:137-61.
50. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995;48:260-6.
51. Kay NE, Leong T, Bone N, Vesole DH, Greipp PR, Ness BV, et al. Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2001;98(1):23-8.
52. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362(29):1828-38.



## **EKLER**



**EK I**  
T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 04

Karar Tarihi: 30.03.06

5-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 30.03.2006 “Multipl Myelomlu Hastalarda Çevresel Kan Lenfosit Alt Tıp Oranlarının Klinik, Laboratuvar Parametreleri ve Prognoz ile İlişkisi” adlı TÜTFEK-2006/045 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Tarkan YETİŞYİĞİT’in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Yrd.Doç.Dr.Burhan TURGUT’un yürütücüsü olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve TÜBAP tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA  
Dekan

Posta Adresi:  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Etilapöğlü Yerleşkesi  
030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

## EK II BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Multipl Myelomlu hastalarda çevresel kan lenfosit alt tip oranlarının klinik, laboratuvar parametreleri ve prognoz ile ilişkisi”dir.

Bu araştırmanın amacı, multipl myelomda hücrel immunitenin sürviye etkisi. Bu araştırmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Sadece kan örnekleriniz alınarak saklanacaktır. Bu araştırmada sadece sizlerden kan donasyonu esnasında toplam 6 ml kan alınacaktır. Bu çalışmada toplam 100 donör yer alacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak size düşen bir sorumluluk yoktur.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir sağlık riski bulunmamaktadır; ancak sizin için beklenen yararlar hastalığınızın seyri hakkında bir fikir edinilebileceğinzdir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 2362068 no.lu telefondan Dr. Tarkan Yetişiğit’e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün tetkik ve testler hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Kurulu tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğimize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz yada araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası Dr.Tarkan Yetişyiğit'e verilecektir.

Gönüllünün,  
Adı-Soyadı:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,  
Adı-Soyadı:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,  
Adı-Soyadı:  
Görevi:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,  
Adı-Soyadı:  
Görevi:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza: