

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA HİPERDİPLOİDİ ve HİPODİPLOİDİ  
TARAMASI İÇİN HEDEF KROMOZOMARIN BELİRLENMESİ**

**Özge BÜKÜLMEZ**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Yrd. Doç. Dr. Nüket YÜRÜR KUTLAY**

**ANKARA**

**2011**

## MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA HİPERDİPLOİDİ ve HİPODİPLOİDİ TARAMASI İÇİN HEDEF KROMOZOMARIN BELİRLENMESİ

### ÖZET

Multiple myelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin birikimi ile karakterize hematolojik bir kanserdir. Tüm hematolojik kanserlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Hastalığın yaşam süresi ortalama altı yıldır. Hastaların sadece %10'u 10 yıl yaşayabilmektedir. Yeni tedavi yöntemleri ile yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak mümkün olsa da bu hastalık hala letal olarak tanımlanmaktadır.

MM'da sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler sık olarak görülmektedir. Bu nedenle hastalığın etiopatolojisi açıklanırken genetik anomaliler değerlendirilmektedir. Diğer hematolojik malignitelerde olduğu gibi sitogenetik analiz sonucu, MM için de prognostik parametrelerden biri olarak kabul edilir. Ancak, in vitro ortamda myeloma hücrelerinin düşük üreme kapasitesi nedeni ile diğer hematolojik kanserlere oranla, MM'da metafaz elde etmek zordur.

Sayısal ve tanımlı yapısal kromozomal anomalileri belirlemede fluorescence in situ hybridization (FISH), konvansiyonel sitogenetik yöntemlere göre çok daha hızlı ve hassas moleküler sitogenetik bir tekniktir. FISH interfaz nükleusunda da çalışabilme olanağını vermesi nedeniyle metafaz elde edilme oranının düşük olduğu durumlarda tercih edilen bir yöntemdir.

Bu çalışmada, MM hastalarında en yüksek olasılıkla anöploidinin saptanmasına olanak tanıyacak en az sayıda kromozomun belirlenmesi amaçlanmıştır. FISH yöntemi ile yeni tanı alan 29 MM hastasında tüm kromozomların sayısal değerleri incelenmiştir. Kromozomların her biri için hiperdiploidik ve hipodiploidik kuruluştaki bulunma sıklıkları saptanmıştır. En sık anöploidi saptanan kromozomlar ikili, üçlü ve beşli olarak birlikte değerlendirilerek hipodiploidi ve hiperdiploidiyi yakalayabilme oranları çıkartılmıştır. Sonuç olarak hipodiploidi ve hiperdiploidi taraması için hedef kromozomlar belirlenmiştir.

**2011, sayfa 114**

**Anahtar Kelimeler:** Multiple myelom, hiperdiploidi, hipodiploidi, anöploidi, FISH

**THE DETERMINATION OF TARGET CHROMOSOMES FOR SCANNING  
HYPODIPLOIDY AND HYPERDIPLOIDY IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS  
ABSTRACT**

Multiple myeloma (MM), is a hematologic malignancy characterized by the accumulation of the malignant plasma cells in the bone marrow. It constitutes nearly 15% of all hematologic cancers. Average life expectancy of the disease is 6 years. Only 10% of patients can survive for 10 years. Although it is possible to prolong the lifetime and increase the quality of life with advanced therapy methods, this disease is still defined as fatal. Average life expectancy of the disease is 6 years. Numerical and structural chromosomes are very common in myeloma. For this reason, evaluation of genetic abnormalities which are important factors for etiopathology has become one of the fundamental necessities. Cytogenetics one of the main prognostic parameters for MM as it is for other hematologic malignancies. However, compared to other hematologic cancers, it is difficult to obtain metaphase due to low reproductive capacity of MM cells in in vitro environment. Fluorescent in situ hybridization (FISH) is a more rapid and sensitive molecular cytogenetic technique in determining numerical and structural abnormalities, compared with other cytogenetic methods. FISH is one of the most important techniques used in cancer genetics with its advantage of enabling to study in interphase nuclei.

In this study, determination of minimum number of chromosomes which provides the opportunity of assessing aneuploidy with maximum probability is aimed. Aneuploidy rates of all the chromosomes are analysed by FISH in newly diagnosed 29 MM patients. Hyperdiploidy and hypodiploidy frequencies of each single chromosomes are determined. In case that chromosomes with the highest rates of aneuploidy are assessed together as double, triple and quintette groups, their hyperdiploidy and hypodiploidy frequencies are also determined. Finally, target chromosomes have been designated for scanning of hipodiploidy and hyperdiploidy.

**2011, 114 pages**

**Keywords:** Multiple myeloma, hyperdiploidy, hypodiploidy, aneuploidy, FISH

## ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tezi, TÜBİTAK 110S231 No.lu projesi kapsamında desteklenmiştir.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve beni yönlendiren değerli tez danışmanım Sayın Yrd. Doç Dr.Nüket Yürür Kutlay'a,

Tezimin tüm aşamalarında bana her konuda yol gösteren ve aktif olarak yardımcı olan Prof.Dr. Ajlan Tükün'e,

Sonuçların değerlendirilmesinde titizlikle emek veren Sayın Doç. Dr. Atilla Elhan'a, Zeynep Bıyıklı'ya ve Can Ateş'e,

Çalışmamız boyunca hastaların bilgileri hakkında bize yardımcı olan Sayın Dr. Esen Oktay'a

Laboratuvar çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen başta Kimya Müh. Leyla Temel olmak üzere tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tezim sırasında manevi desteğini esirgemeyen Sayın Ayşe İsmet Erdemci'ye, Uzm. Dr. Arzu Vicdan'a ve Bio. Melike Dinççelik'e,

En önemlisi eğitimim ve kişisel gelişimim için çırpınan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, her türlü sıkıntım ve üzüntümde beni değerli varlıkları ile beni mutlu eden annem Nazmiye, babam Osman, ablam Özlem Bükülmez 'e ve dayım Murat Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özge Bükülmez

Ankara, 2011

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	2
2.1. Normal Hücre Gelişimi.....	4
2.2. Plazma Hücre Diskrazileri (Monoklonal Gammopatiler).....	5
2.2.1. Multiple myelom (MM).....	6
2.2.1.1. Malign plazma hücre gelişimi.....	8
2.2.1.2. Etyolojik faktörler.....	10
2.2.1.3. MM'nin basamaklanması.....	11
2.2.1.4. Prognostik faktörler.....	13
2.3. MM'deki Genetik Değişiklikler.....	14
2.3.1. Sayısal bozukluklar.....	16
2.3.1.1. Hiperdiploidi.....	22
2.3.1.2. Hipodiploidi.....	24
2.3.2. Yapısal bozukluklar.....	25
2.4. Amaç.....	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grubu.....	27
3.2. Araç ve Gereçler.....	27
3.2.1. Kullanılan cihazlar.....	27
3.2.2. Kullanılan kimyasal sarf malzemeleri.....	28
3.2.3. Kullanılan bileşik ve çözeltiler.....	28

3.3. Kemik İliği ve Periferik Kandan Hücre Çıkarımı Yapılması .....	29
3.4. FISH .....	30
3.4.1. Oligo prob için FISH hazırlama .....	32
3.4.2. Bac klonları için FISH hazırlama .....	33
3.4.3. Görüntüleme ve Değerlendirme .....	33
3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	68
KAYNAKLAR .....	78
EK-1 ÖZGEÇMİŞ .....	100

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> (A) Henry Bence Jones. (B) Otto Kahler (courtesy of Dr Heinz Ludwig, Vienna) .....	3
<b>Şekil 2.2.</b> Sarah Newbury, ilk rapor edilen multiple myeloma hastası. (A) Göğüs kemiğindeki kemik yıkımı (B) Sağ kol kemiği ile kalça kemiği kırılmış hasta. (C) Kalça kemiğini içeren kemik yıkımı.....	3
<b>Şekil 2.3.</b> Plazma hücresi gelişimi .....	5
<b>Şekil 2.4.</b> Multiple myeloma gelişim basamakları .....	8
<b>Şekil 2.5.</b> Malign plazma hücrelerinin oluşumu .....	8
<b>Şekil 2.6.</b> Myeloma hücrelerinin gelişme ve yaşaması .....	10
<b>Şekil 3.1.</b> 8'inci hastaya ait FISH görüntüsü (Aqua: 2 numaralı kromozom, Kırmızı: X kromozomu, Gold: 15 numaralı kromozom).....	34
<b>Şekil 3.2.</b> 3'üncü hastaya ait FISH görüntüsü (Kırmızı: 4 numaralı kromozomu, Yeşil: 14-22 numaralı kromozom) .....	35
<b>Şekil 4.1.</b> Kromozomlarda hipodiploidi bulunma yüzdeleri .....	65
<b>Şekil 4.2.</b> Kromozomlarda hiperdiploidi bulunma yüzdeleri.....	65
<b>Şekil 4.3.</b> Kromozomlarda anöplöidi bulunma yüzdeleri .....	65
<b>Şekil 5.1.</b> 2 numaralı kromozomun kazancının görüldüğü hastaların yaş ortalamaları .....	70

<b>Şekil 5.2.</b> 2 numaralı kromozomun anöploidisinin görüldüğü hastaların yaş ortalamaları .....	70
<b>Şekil 5.3.</b> 9 numaralı kromozom kaybının görüldüğü hastaların yaş ortalamaları .....	71
<b>Şekil 5.4.</b> Hipodiploidi ve hiperdiploidi yüzdeleri.....	74



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. PHD kapsamında ele alınan farklı klinik tanımlamalar.....	6
Çizelge 2.2. Multiple myeloma etyolojisinde rolü olan faktörler.....	11
Çizelge 2.3. Durie-Salmon evreleme sistemi .....	12
Çizelge 2.4. Uluslararası evreleme sistemi.....	12
Çizelge 2.5. MM için risk grupları .....	14
Çizelge 2.6. Literatürdeki konvansiyonel sitogenetik çalışmalar .....	19
Çizelge 2.7. Literatürdeki FISH çalışmaları .....	22
Çizelge 2.8. Multiple myelomada rol alan proto-onkogen ve tümör supresör genler .....	25
Çizelge 3.1. Araştırmada kullanılan cihazlar.....	27
Çizelge 3.2. Araştırmada kullanılan kimyasal sarf malzemeleri .....	28
Çizelge 3.3. Araştırmada kullanılan bileşik ve çözeltiler .....	29
Çizelge 3.4. Kullanılan prob karışımları.....	31
Çizelge 3.5. Sınır değerleri .....	34
Çizelge 4.1. İnterfaz nukleuslarında değerlendirilen kromozomlar .....	37

<b>Çizelge 4.2.</b>	1 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	39
<b>Çizelge 4.3.</b>	2 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	40
<b>Çizelge 4.4.</b>	3 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	41
<b>Çizelge 4.5.</b>	4 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	42
<b>Çizelge 4.6.</b>	5 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	43
<b>Çizelge 4.7.</b>	6 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	44
<b>Çizelge 4.8.</b>	7 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	45
<b>Çizelge 4.9.</b>	8 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	46
<b>Çizelge 4.10.</b>	9 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	47
<b>Çizelge 4.11.</b>	10 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	48
<b>Çizelge 4.12.</b>	11 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	49

<b>Çizelge 4.13.</b>	12 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	50
<b>Çizelge 4.14.</b>	13-21 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	51
<b>Çizelge 4.15.</b>	14-22 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	52
<b>Çizelge 4.16.</b>	15 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	53
<b>Çizelge 4.17.</b>	16 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	54
<b>Çizelge 4.18.</b>	17 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	55
<b>Çizelge 4.19.</b>	18 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	56
<b>Çizelge 4.20.</b>	19 nolu kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	57
<b>Çizelge 4.21.</b>	20 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	58
<b>Çizelge 4.22.</b>	21 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	59

<b>Çizelge 4.23.</b> 22 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları .....	60
<b>Çizelge 4.24.</b> X kromozomu için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	61
<b>Çizelge 4.25.</b> Y kromozomu için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları.....	62
<b>Çizelge 4.26.</b> Her bir kromozomda saptanan monozomi, trizomi ve sayısal anomali Yüzdeleri . .....	63
<b>Çizelge 4.27.</b> Toplam kromozom sayısına göre hastaların dağılımı.....	63
<b>Çizelge 4.28.</b> Hastalarda kromozom kayıp ve kazanımlarının gösterimi .....	64
<b>Çizelge 4.29.</b> Monozomi, trizomi ve sayısal anomalinin en sık görüldüğü Kromozomlar .....	66
<b>Çizelge 4.30.</b> En sık sayısal anomali saptanan kromozomların birlikte değerlendirildiklerinde yakaladıkları sayısal anomali olan hasta oranları.....	67
<b>Çizelge 5.1.</b> Sayısal kromozomal bozuklukların dağılımı.....	75

## SİMGELER DİZİNİ

C- myc	V-MYC Myelositomatozis Viral Onkogen Homoloğu (V-MYC)
CGH	Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (Comparative Genomic Hybridization)
CRP	C-reaktif protein
DAPI	4',6'-diamino-2-fenilindol
Del	Delesyon
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FGFR3	Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3)
FISH	Fluoresan <i>in situ</i> Hibridizasyon
HD, NHD	Hiper diploid ve non hiperdiploid
IFN- $\alpha$ - $\beta$	İnterferon alfa-beta
IGF	İnsulin-like Growth factor
IL-6	İnterlökin-6
IRF4	İnterferon regulatory factor4 (İnterferon Düzenleyici Faktör4)
ISH	In Situ Hibridizasyon
ISS	Uluslararası Evreleme Sistemi (İntenational Stagins System)
K-RAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarkoma Viral Onkogen Homoloğu (V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)
LDH	Laktat Dehidrogenaz
<i>MAFB</i>	V-maf Muskuloaponeerotik Fibrosarkoma Onkogen Homoloğu B (V-maf Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog B)
Mb	Megabaz

mg	Miligram
MGUS	Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati=Monoclonal gammopathies of undetermined significance
ml	Mililitre
MM	Multiple myeloma
MMSET	Multiple Myeloma SET Domain
MUM1	melanoma ilişkili antijen (mutated) 1
N-Ras	Nöroblastoma RAS
PCL	Plazma Hücre Lösemi
PCLI	Plazma Hücreleri İşaretlenme İndeksi
PHD	Plazma Hücre Diskrazisi
Rb	Retino blastoma
SKY	Spektral Karyotipleme
SSC	NaCl Trisodyum Sitrata
T	Translokasyon
TGF	Transforming Growth Factor
TNF- $\alpha$ - $\beta$	Tümör Nekroz Faktör-alfa-beta
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WHSC1 (MMSET)	Wolf-Hirschhorn sendrom üyesi 1
$\mu$	Mü

## 1. GİRİŞ

Multiple myelom, monoklonal ağır ve/veya hafif zincir immunoglobülin (M-protein) protein üreten plazma hücrelerinin kemik iliğinde klonal olarak çoğalmasıyla karakterize hematolojik bir kanserdir. ABD’de, hematolojik kanserler içinde en sık görülen Non-Hodgkin lenfomadan sonra ikinci sırada yer aldığı belirtilmektedir. Tüm hematolojik kanserlerin yaklaşık %15’ini oluşturur. Türkiye’deki görülme sıklığı bilinmemektedir. Hastalığın yaşam süresi 6-10 yıl olarak bildirilmiştir. Yeni tedavi yöntemleri ile yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak mümkün olsa da hastalık hala letal olarak tanımlanmaktadır.

Multiple myelomada sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler sık görülür. Sitogenetik analiz sonuçları, diğer hematolojik kanserlerde olduğu gibi multiple myelomada da temel prognostik parametrelerden biri olarak değerlendirilmektedir. MM’de myeloma hücrelerinin düşük üreme kapasitesi nedeniyle metafaz elde etmek, dolayısıyla sitogenetik analiz yapmak zordur. Bu nedenle sayısal ve tanımlı yapısal anomalileri belirlemede “Fluorescence In Situ Hybridization” (FISH) yöntemi tercih edilmektedir.

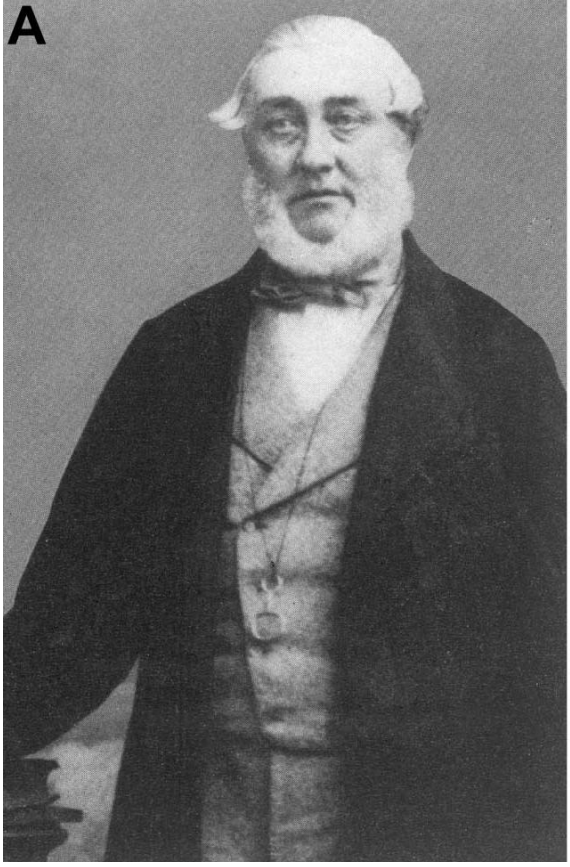
Progresif seyirli bu hastalıkta anöploidinin belirlenmesi hastaların klinik izlemi için önemlidir. Bu araştırmada anöploidinin saptanmasına olanak tanıyacak FISH tabanlı bir test tasarımı için yeni tanı alan 29 MM hastası incelenmiştir. Kromozomların her birinin hiperdiploidik ve hipodiploidik kuruluşlardaki bulunma sıklıkları saptanarak, hipodiploidi ve hiperdiploidi taraması için hedef kromozomlar belirlenmiştir.

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

Multiple myelom (MM), kemik iliği içerisinde malign plazma hücrelerinin birikimi ile karakterize olan hematolojik bir kanserdir (Magrangea vd 2005). Hastalık osteolitik kemik lezyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu, serum veya idrarda monoklonal protein ve anemi gibi klinik-laboratuvar bozuklukları ile kendini göstermektedir. MM tüm malign hastalıkların % 1'ini, tüm hematolojik kanserlerin % 15'ini oluşturmaktadır. Kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir (S. Vincent Rajkumar 2010). American Cancer Society'nin 2010 yılı verilerinde Amerika'da 20,180 yeni tanı almış MM vakası olduğu ve MM sonucu 10,650 kişinin hayatını kaybettiği belirtilmiştir (Anuj vd 2010). MM esas olarak ileri yaş hastalığıdır. En sık görüldüğü yaş grubu 70'dir (Kyle vd 1986, Kyle ve Rajkumar 2004). Ülkemizde hala geniş bir insidans çalışması bulunmamaktadır. Avrupa ve Amerika'da genel toplumda görülme sıklığı 4/100.000 olup erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir. Yine siyah ırkta görülme sıklığı beyazlara göre iki kat daha fazladır. Beyazlar içinde ise Asya kökenlilerde en az sıklıkta görülmektedir (Sirohi ve Powles 2004, Tricot ve Fassas 2005).

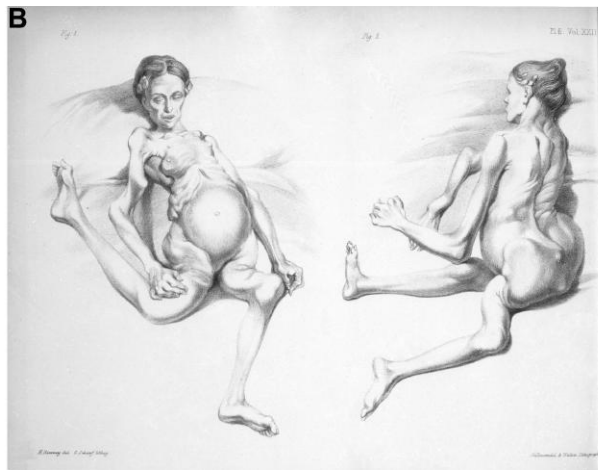
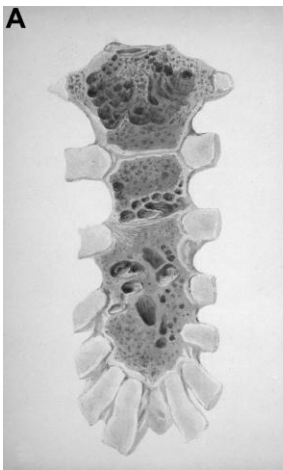
Hastalık ilk kez 19. yüzyılın ortalarında tanımlanmıştır. İlk myelom hastası 1844 yılında Solly tarafından bildirilmiştir. Multiple myelom konusundaki ilk yayınlar 1846-1850 yıllarında John Dolrymle ve Henry Bence Jones tarafından yapılmıştır. Henry Bence Jones, hastaların idrarında anormal bir protein tanımlamıştır. İlk kez 1873 yılında Rustinsky tarafından "multiple myeloma" terimi kullanılmıştır. Plazma hücre terimi ilk kez 1875 yılında Wladeyer tarafından kullanılmıştır (Kyle vd 1975, Kyle vd 1994) (Şekil 2.1).





**Şekil 2.1.** (A) Henry Bence Jones. (B) Otto Kahler (courtesy of Dr Heinz Ludwig, Vienna).

Dr. Otto Kahler tarafından 1889'da kemik ağrısı, anemi ve proteinürisi olan 46 yaşında bir hasta rapor edilmiştir. Bu rapor multiple myeloma (Kahler hastalığı) ile ilgili ilk detaylı bilgi olarak kabul edilmektedir (Kyle vd 1975, Kyle vd 1994). (Şekil 2.2).



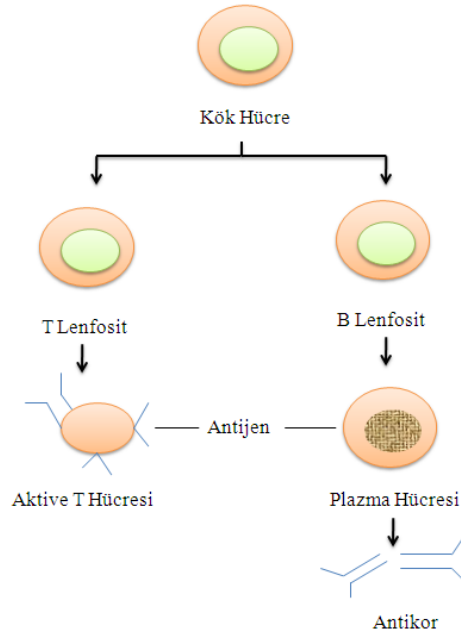
**Şekil 2.2.** Sarah Newbury, ilk rapor edilen multiple myeloma hastası. (A) Göğüs kemiğindeki kemik yıkımı (B) Sağ kol kemiği ile kalça kemiği kırılmış hasta. (C) Kalça kemiğini içeren kemik yıkımı.

MM ile ilgili kromozomal bozukluklar ise ilk olarak 1970'lerin sonunda tanımlanmıştır. 1985'de, bu bozuklukların prognostik önemi Dewald ve arkadaşları tarafından konvansiyonel sitogenetik metoda dayalı yöntemle gösterilmiştir. İlk olarak kromozom 1, 11 ve 14 anomalileri tanımlanmıştır. Yeni tekniklerin artması ile sayısal kromozomal anomaliler tanımlanmış ve onların prognostik önemleri anlaşılmaya başlanmıştır (Nahi vd 2011). Konvansiyonel sitogenetik ve FISH çalışmaları ile sık görülen bazı anomaliler hastalığın evresi ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir (Königsberg vd 2000, Fonseca vd 2003, Dewald vd 2005, Gutierrez vd 2007).

## **2.1. Normal B Hücre Gelişimi**

Kan hücrelerinin tümü kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücreden farklılaşmaktadır (Şekil 2.3). Primer B hücreleri yaşam boyunca kemik iliğinde hematopoietik hücrelerden, antijenle indüklenen B hücreleri ise sekonder lenfatik dokudan çoğalırlar. Yüzeylerinde IgM/D molekülleri taşıyan B lenfositleri antijenik bir uyarı aldıkları zaman plazma hücrelerine dönüşürler. Plazma hücrelerine farklılaşmayan bir grup B hücresi spesifik antijenik uyarıyı tanıyıp saklayan bellek hücreleri olurlar (Kılıçturgay 1997).

Plazma hücrelerinin temel görevi antikor üreterek yabancı ajanlara karşı vücut savunmasını güçlendirmektir. İnsan vücudu doğumdan itibaren sürekli farklı antijenlerle karşılaşmaktadır. Bu antijenlerle karşılaşan B lenfositler antijenlere karşı uygun tipte ve gerekli miktarda antikor üretecek olan plazma hücrelerine dönüşürler. Her yeni antijene karşı uygun antikor üretecek yeni plazma hücrelerinin yapımı kontrollü şekilde devam eder (Matanoski vd 1975, Tricot 2000).



**Şekil 2.3.** Plazma hücresi gelişimi ([http://www.multiplemyeloma.org/about\\_myeloma](http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma) sitesinden uyarlanarak alınmıştır.)

## 2.2. Plazma Hücre Diskrazileri (Monoklonal Gammopatiler)

İmmünglobulin salgılayan hücrelerin anormal çoğalması, kan veya idrarda monoklonal gammopatinin bulunması ile karakterize bir grup hastalık “plazma hücre diskrazisi” (PHD) olarak tanımlanmaktadır. Kanda artış gösteren bu immünglobulin “M protein” olarak adlandırılmaktadır. İmmünglobulinlerdeki aşırı artış nedeniyle bu hastalık grubu için monoklonal gammopati, disproteinemi veya paraproteinemi terimleri de kullanılır. En çok orta ve ileri yaş grubunda görülür (Kyle 1986, Offbrand vd 2006). PHD kapsamında ele alınan birçok farklı klinik aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1** PHD kapsamında ele alınan farklı klinik tanımlamalar

<b>I. Malign Monoklonal Gammopatiler</b>
<b>A. Multipl Myelom</b> (IgG, IgA, IgD, IgE ve hafif izncir) ve tipleri Smoldering (sessiz) multiple myelom Plazma hücre lösemisi Nonsekretuar myelom Osteosklerotik myelom (POEMS sendromu) Soliter kemik plazmositoması Ekstramedüller plazmositom
<b>B. Waldenström Makroglobulinemisi</b>
<b>II. Anlamı Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)</b>
<b>III. Ağır Zincir Hastalıkları (<math>\alpha</math>, <math>\gamma</math>, <math>\mu</math>)</b>
<b>IV. Primer Amiloidoz</b>

\* **Kaynak:** Wintrobe's Clinical Hematology eleventh edition. p2566'dan modifiye edilerek alınmıştır.

### 2.2.1. Multiple myelom (MM)

Multipl Myelom (plazma hücreli myelom, myelomatozis veya Kahler hastalığı) kemik iliğinde monoklonal immünglobulin (M protein) yapan plazma hücrelerinin kontrolsüz, klonal artışı ile karakterize kronik, progresif ve letal bir hastalıktır. MM aşırı monoklonal immunoglobulin (IgG, IgA, IgD, IgE) veya Bence-Jones protein (serbest monoklonal  $\kappa$  veya  $\lambda$  hafif zinciri) yapımı vardır. MM hastalarında, hiperkalsemi, anemi, böbrek hasarı, bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artması ve pelvis, omurga, kaburga ve kafatası kemiklerinde yaygın osteoporoz görülmektedir. (Keklikoğlu ve Tuzcu 1995, William ve Dalton 2001, Atamer 2004, Chang vd 2004, Cremer vd 2005, Anwar vd 2007, Özsan 2008). Hematolojik kanserlerin %15'ini, neoplastik hastalıkların yaklaşık %1'ini oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda görülür. Ortalama yaş erkeklerde 69, kadınlarda 71 olup 40 yaş altındaki vakalar, tüm vakaların %5'inden azını oluşturur (Tricot ve Fassas 2005). Ülkemizde hala geniş bir insidans çalışması bulunmamaktadır. Avrupa ve Amerika'da genel toplumda görülme sıklığı 4/100.000 olup erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir. Yine siyah ırkta görülme sıklığı beyazlara göre iki kat daha fazladır.

Beyazlar içinde ise en az Asya kökenlilerde görülmektedir (Sirohi ve Powles 2004, Tricot ve Fassas 2005). Hastalığın ortalama tanı yaşı 70'dir (Altekruse vd 1975-2007, Kristinsson vd 2007).

Myelom hücreleri monoklonal protein (M proteini) ya da paraprotein denen aynı immunglobulin proteinini üretir. Spesifik M proteini hastadan hastaya değişmektedir. Bu M proteini, immunglobulin düzeyini baskılamaktadır (Kyle 1994). Hastalık, çeşitli klinik özelliklere, farklı genetik anormalliklere sahiptir. Tedaviye farklı şekilde cevap gösterirler (Reece 2005).

MM hastalarının yaşam süreleri değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda, thalidomide, lenalidomide ve bortezomib gibi ilaçların uygulanabilirliği ve otolog kök hücre transplantasyonunun başlaması ile hastaların yaşam süresi uzatılmıştır (Kristinsson vd 2007, Kumar vd 2008). Altmış yaş altındaki hastaların ortalama yaşam süresi yaklaşık 10 yıl olarak bildirilmiştir (Brenner vd 2008). Konvansiyonel tedaviden sonra ortalama yaşam süresi 3-4 yıl, yüksek doz tedaviden ve otolog kök hücre naklinden sonra ise yaşam süresi 5-7 yıl olarak bildirilmiştir (Munshi vd 2008). Genel olarak hastalığın ortalama yaşam süresi 6 yıl olarak kabul edilmektedir. Ancak bugün için, kök hücre desteği ve konvansiyonel yüksek doz kemoterapiye rağmen hastalık ölümcül olarak tanımlanmaktadır (Barlogie vd 2004, Richardson vd 2005).

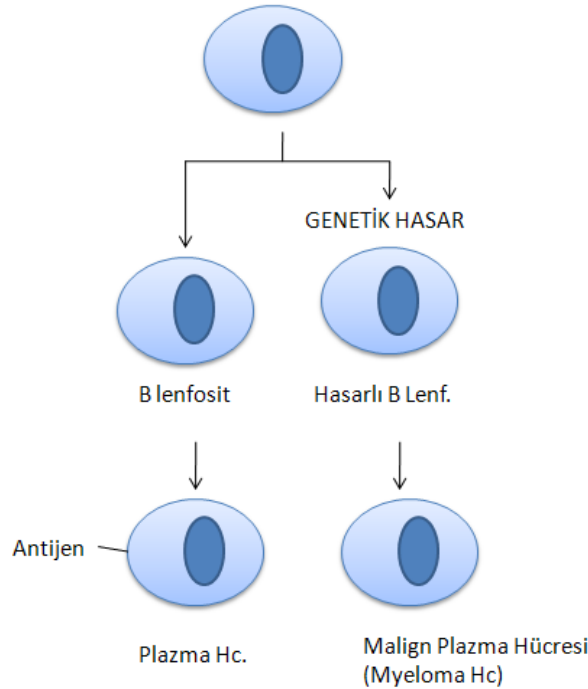
Multiple myeloma'nın, "smoldering multiple myeloma (SMM)" ve "monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)" olarak adlandırılan premalign basamakları bulunmaktadır (Şekil 2.4.). MGUS, 50 yaşın üstündeki tüm bireylerin yaklaşık %1'inde, 70 yaşın üstündeki bireylerin ise %3'ünde görülmektedir (Kyle ve Lust 1989, Kyle 1993). Her hastada izlenmemekle birlikte bu basamaklardan sonra myelomaya geçiş olduğu bildirilmiştir. Yeni tanı almış MM hastalarının %33'ünden fazlasının MGUS'dan geçiş gösterdiği bildirilmiştir. (Kyle vd 1994). MGUS, ya SMM'ye geçiş yapıp sonra MM'ye dönüşür ya da doğrudan MM'ye dönüşür. Ancak, MGUS'tan MM'ye geçişe neden olan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir (Durie 1992).



**Şekil 2.4.** Multiple myeloma gelişim basamakları (Sham vd 2010)

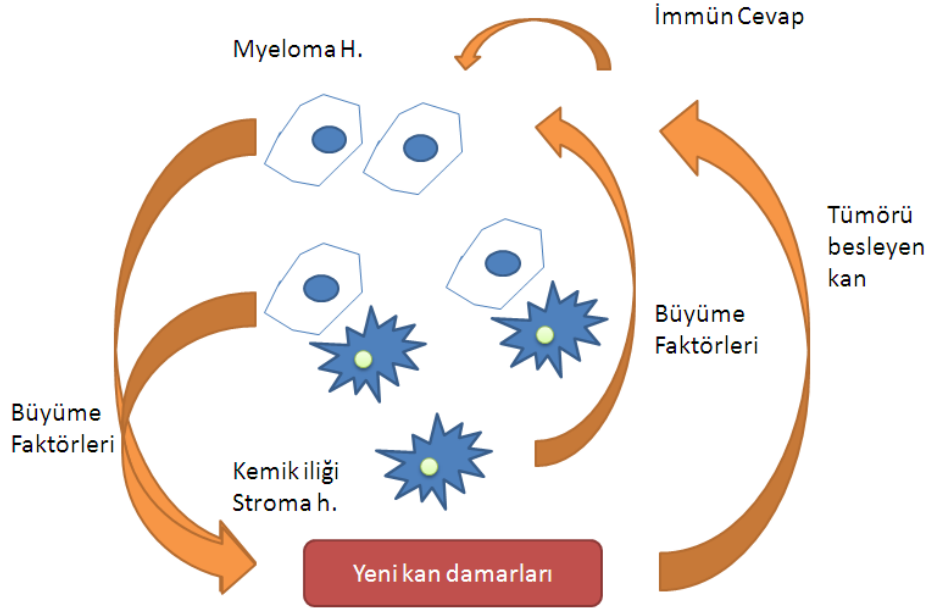
### 2.2.1.1 Malign plazma hücre gelişimi

MM gelişiminde sinyal ileti sistemi, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu gibi birçok sistemdeki bozukluğun etkili olduğu düşünülmektedir. Bu sistemlerde işlev gören yollarda oluşan genetik hasar/hasarlar sonucu malign plazma hücreleri oluşur ve kontrolsüzce çoğalırlar (Şekil 2.5.). Bu hücreler kana karışır, kemik iliğinde birikir ve sağlıklı dokuya hasar vermeye başlarlar.



**Şekil 2.5.** Malign plazma hücrelerinin oluşumu ([http://www.multiplemyeloma.org/about\\_myeloma](http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma) sitesinden uyarlanarak alınmıştır.)

Günümüzde, MM'nin patogenezinde, tek bir moleküler defekt tanımlanmamıştır. MM'nin gelişimi: mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar ve belki de belirli viral enfeksiyonlarca tetiklenen çeşitli genetik anormalliklerin etkisini de içeren çok basamaklı bir olay olarak açıklanmaktadır (Rettig vd 1997). Multiple myelom patogenezinde kemik iliği mikroçevresinin çok önemli rolü vardır. Myelom hücreleri hastalığın erken evrelerinde sağkalım ve çoğalmaları için kemik iliği mikroçevresine tamamen bağımlıdır. Bu ayrıca kemoterapiye direnci de sağlamaktadır. Kemik iliği mikroçevresinde myelom hücreleri majör genetik değişiklikleri kazanmakta, stromadan bağımsız (ekstramedüller hastalık) ve kemoterapiye dirençli hale gelmekte ve hastalık gelişimine yol açmaktadır (Şekil 2.6) (Hallek vd 1998). Kemik iliği mikroçevresi ekstrasellüler matriks proteinleri, kemik iliği stromal hücreleri, vasküler endotelial hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve lenfositlerden oluşmaktadır. Myelom hücrelerinin ekstrasellüler matriks proteinleri ve kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşimi, ilik mikroçevresine ait sitokinler ve anjiogenez gibi faktörler ile birlikte myelom patogenezinde önemli rol oynamaktadır (Teoh ve Anderson 1997, Hayashi vd 2003). Hastalığın erken evrelerinde tümör hücreleri stromaya bağımlıdır. Hastalık agresifleştikçe stromadan bağımsız olurlar. Myeloma hücreleri ya direkt kemik iliği stromal hücreleri ve ekstrasellüler matrix proteinleri ile ya da indirekt olarak adezyon molekülleri büyüme faktörleri ve çözülebilen sitokinlerin salınımı ile ilişki kurarlar (Barlogie vd 2005). Malign transformasyona uğramış bu hücrelerin esas büyüme faktörü interlökin-6 (IL-6)'dır. IL-6, MM'de büyüme ve çoğalmada etkili olan plazma hücre apoptozunu önleyen en önemli faktördür (Hirano vd 1990, Sirohi ve Powles 2004, Dispenzieri vd 2004, Abroun vd 2004, Tricot ve Fassas 2005). Ayrıca, insüline benzer büyüme faktörü 1, tümör nekroz faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, stroma kökenli faktör-1 MM hücrelerinin çoğalmasını, sağkalımını, göç etmelerini, ilaç direnci ve anjiogenezi sağlamaktadırlar. Yeni kan damarlarının oluşumu olarak bilinen anjiogenez, oksijen ve besin sağlayarak tümörün büyümesine katkıda bulunmaktadır. Sonuçta myelom hücrelerinin çoğalmasını sağlamakta ve bu malign hücreler kemik iliğinde baskın hale gelmektedir (Zhang vd 1992, Kyle 1994)



**Şekil 2.6.** Myeloma hücrelerinin gelişme ve yaşaması ([http://www.multiplemyeloma.org/about\\_myeloma](http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma) sitesinden uyarlanarak alınmıştır.)

### 2.2.1.2 Etyolojik faktörler

Yapılan araştırmalara rağmen hastalığın etiyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak viral enfeksiyonlar, kronik enfeksiyonlar, kronik aşırı duyarlılık, asbestoz, mutajenlere maruziyet (radyasyon, kimyasal mutajenler) kromozom anomalileri, ileri yaş ve heredite sorumlu tutulmaktadır (Kyle 1975, Melcion vd 1984, Bergsagel 2005). Genetik faktörlerin rolü kesin değildir. Ancak, çoğu aynı monoklonal paterne sahip MM olan aileler bildirilmiştir (Grosbois vd 1999). Sigara ve alkol kullanımı ile myelom arasında ilişki saptanmamıştır (Dispenzieri vd 2004, Tricot ve Fassas 2005). Yine kötü sosyo-ekonomik durumların, obezitenin de myelom gelişim riskini artırdığı bildirilmektedir (Dispenzieri vd 2004, De Roos vd 2006). MM için olası etyolojik faktörler Çizelge 2.2’de özetlenmiştir.



## Çizelge 2.2. Multiple myeloma etyolojisinde rolü olan faktörler

Etyolojik Faktörler	Kaynak No
Radyasyona maruziyet	McLaughlin vd 1988
Atom bombası maruziyeti	
Radyasyon-ilişkili işte çalışma	Wong ve Raabe 2000
Tanısal ve terapötik X-ray	Brown vd 1997
İşyeri maruziyeti	
Tarımsal işte çalışma	Brown vd 2001
Metal endüstrisi	Jomston vd 1985
Benzen	Correa vd 2000
Yaşam tarzı faktörleri	
Sigara-alkol kullanımı	Cesana vd 2002
Diyet alışkanlığı	Dispenzleri vd 2001
Sosyoekonomik durum	Tedeschi vd 2001
Saç boyları	Gripp vd 1985
Önceki medikal durumlar	
MGUS	Xu vd 1998
Kronik antijenik stimülasyon	Lichtenstein vd 1995
Viral enfeksiyonlar	Zhang vd 1992

### 2.2.1.3 MM'nin basamaklanması

MM evrelendirmesinde iki ayrı sistem kullanılmaktadır. Bunlardan biri 1975'den beri klinikte yaygın olarak kullanılan Durie–Salmon evreleme (Çizelge 2.3.) sistemi, diğeri ise uluslararası evreleme (International staging system (ISS) sistemidir (Çizelge 2.4).

Durie-Salmon evreleme sistemine göre; M protein miktarı, serum kalsiyum seviyesi, hemoglobin değeri, litik kemik lezyonların sayısı ve böbrek bozuklukları gibi klinik faktörlerin kombinasyonu evrelemede kullanılmaktadır. Kolay uygulanabilir olmasına rağmen, kemik lezyonlarının belirlenmesinde görülebilen farklılıkların uygulamada zorluklar doğurduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bu evreleme sisteminde plazma hücrelerinin çoğalma hızı, hastanın yaşı, performans durumu, kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı, serum  $\beta_2$  mikroglobulin, CRP (C-reaktif protein), serum albumin düzeyi, Ig tipi, kromozom anormalliği varlığı ve tedaviye alınan yanıt gibi prognozda önemi olan bazı özellikler değerlendirilmeye alınmamıştır (Dispenzleri vd 2004). Durie-Salmon evreleme

sistemine göre düşük tümör yükü ve serum kreatin düzeyi 2mg/dl nin altında olan hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 5.5 yıl (3.5-10) iken, tümör yükü yüksek olan ve böbrek yetersizliği olan hastaların beklenen yaşam süresi ortalama 15 ay (6ay-2yıl) olarak bildirilmektedir (Rajkumar ve Greipp 1999).

ISS, uluslararası myelom çalışma grubu tarafından tüm dünyada 17 merkezde daha önce tedavi almamış 10750 myelom hastasına dayanarak oluşturulmuştur. Hastaların sınıflandırması ve uygun tedavilerin belirlenebilmesi amacıyla  $\beta$ 2 mikroglobulin, serum albumin, trombosit sayısı, serum kreatinin ve LDH miktarı, yaş gibi prognostik faktörleri univariate ve multivariate analizlerle değerlendirilmiştir (Child vd 1983). Bu kriterlere göre yapılan evreleme Çizelge 2.4.'de gösterilmiştir. ISS'de evrelere göre beklenen ortalama yaşam süreleri; Evre I'de ortalama 62 ay, Evre II'de ortalama 44 ay, Evre III'de ise 29 ay olarak bildirilmiştir (Greipp vd 2005).

**Çizelge 2.3.** Durie-Salmon evreleme sistemi (Wintrobe's Clinical Hematology eleventh edition. p2613'den modifiye edilerek alınmıştır).

<b>Evre/ Myelom hücresi konsantrasyonu (x1012 hücre/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>I/ &lt;0,6</b>	≤1 Kemik lezyonu Hemoglobin >10 g/dl Serum kalsiyum <12 mg/dl Düşük M proteini (serum IgG<5 g/dl, IgA<3 g/dl; idrар M proteini< 4000 mg/ 24 saat).
<b>II/ 0,6-1,2</b>	Evre I ve II ölçütlerini karşılamayan
<b>III/ &gt;1,2</b>	>3 kemik lezyonu Hemoglobin< 8,5 g/dl Kalsiyum >12mg/dl Yüksek M protein (serum IgG>7 g/dl, IgA>5 g/dl; idrar M proteini> 12000 mg/ 24 saat).
<b>Altgrup</b>	
<b>A</b>	Serum kreatinin< 2 mg/dl
<b>B</b>	Serum kreatinin> 2 mg/dl

**Çizelge 2.4.** Uluslararası evreleme sistemi (Fonseca ve San Miguel 2007)

<b>Evre I</b>	Serum $\beta$ 2 mikroglobulin < 3,5 mg/L ve albumin $\geq$ 3,5 g/ dl
<b>Evre II</b>	Evre I ve III ölçütlerini karşılamayan
<b>Evre III</b>	Serum $\beta$ 2 mikroglobulin > 5,5 mg/L

Kromozomal bozukluklar henüz bu basamaklama sistemlerinde yer almamaktadır fakat artan bilgiler sayesinde kromozom analizinin, prognostik bilgi olarak ISS'ye geçebileceği öngörülmektedir. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Nahi vd 2011).

#### 2.2.1.4. Prognostik faktörler

Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinden hangisinin uygun olacağını belirten açık bir yaklaşım yoktur. Ancak prognostik faktörlerin varlığının bilinmesi hastalara uygulanacak tedavilerin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. MM için belirlenmiş önemli prognostik faktörler şunlardır:

- $\beta$ 2 mikroglobulin:
- C-reaktif protein (CRP):
- Plazma Hücreleri İşaretlenme İndeksi (PCLI):
- Laktat dehidrogenaz (LDH):
- Kromozomal değişimler: MM'da sayısal ve/veya yapısal kromozomal bozuklukların varlığı önemli prognostik belirteçlerden biri olarak tanımlanmıştır (H. Gereslikova vd 2010). Myelomlu hastalarda, delesyon, translokasyon veya anöploidide şeklinde sitogenetik anomaliler görülmektedir. MM hastalarındaki malign plazma hücrelerinin üreme kapasitesinin düşük olması ve bu konuda az araştırma bulunması nedeniyle MM hastalarının karyotipik düzenlenmeleri hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Bununla birlikte bazı spesifik kromozom anomalilerinin immünofenotip ve prognoz gibi klinik parametlerle yakından ilişkili olduğunu bilinmektedir (Nilsson vd 2003). Örneğin; 13q delesyonları, 1q kazancı, hipodiploidi, t(4;14) ve *p53* gen kaybı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Bataille vd 1992, Avet-Loiseau vd 2007). Prognostik olarak negatif etkisi olduğu bilinen kromozomal anomaliler, standart sitogenetik analizlerin yapıldığı çalışmalarla belirlenmiştir (Fonseca vd 2009). MM'de görülen karyotipik anomalilerin varlığı ve sıklığı hastalığın basamağı, prognozu ve tedaviye cevap ile ilişkilidir. Bu bağlamda evre I'de kromozomal bozukluk hastaların yaklaşık %20'sinde, evre II'de %60'ında ve evre III'de %80'inde görülmektedir (Dewald vd 1985, Sawyer vd 1995). Sitogenetik anormalliğin belirlenmesi, çoğalan tümör ve agresifliği işaret

ettiğinden kötü prognozu göstermektedir (Evangelos vd 2006). Yapılan bir çalışmada anormal karyotipe sahip 61 hastanın ortama yaşam süresi 19.6 ay olarak gözlemlenirken, normal metafaza sahip 93 hastanın ortama yaşam süresi 46.8 ay olarak belirlenmiştir (Dewald vd 2005).

Bugün için MM’de saptanan çeşitli kromozomal değişimler, yüksek ve standart olmak üzere iki adet risk grubunda değerlendirilmektedir (Çizelge2.5.) (Fonseca vd 2007).

**Çizelge 2.5.** MM için risk grupları (Fonseca vd 2007)

Yüksek risk(%25)	Standart risk (%75)
Del 17p- t(4;14) t(14;16) t(14;20) delesyon 13q Hipodiploidi	Hiperdiploidi t(11;14) t(6;14)

Bununla birlikte anöploidilerin hastalığın evresinden bağımsız olarak görüldüğü de ileri sürülmüştür (Drach vd 1995, Zandecki vd 1996, Taberero vd 1996, Foncesa vd 2004).

### 2.3. MM’deki Genetik Değişiklikler

Myelomadaki genetik değişiklikler son yıllarda artan bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarla hastalığın moleküler patogenezi anlamamızın kolaylaşacağı vurgulanmaktadır (Chng vd 2010). Myeloma hastaları arasında gözlemlenen klinik heterojenitenin, altta yatan genetik anormalliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Hallek vd 1998, Fonseca vd 1999). Diğer hematolojik malignansilerde olduğu gibi MM’de de kromozomal anormallikler temel prognostik belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Avet-Loiseau 2007). Tanı aşamasında myeloma hastalarında %18-35 oranında kromozomal anomali bulunurken bu oran hastalığın ilerlemesi ile birlikte artmaktadır (Dewal vd 1985, Avet-Loiseau vd 2001). Son zamanlarda gelişen moleküler sitogenetik tekniklerle özellikle fluorescence in situ hybridization (FISH) ve comparative genomic hybridization (CGH) ile yapılan çalışmalarda MM vakalarının çoğunluğunda kromozom

bozukluklarının olduğu gösterilmiştir (Gtierrez vd, 2004, Cremer vd 2005). CGH'in aksine FISH küçük kayıp veya kazançların yanında dengeli translokasyonların da tanımlanmasına izin vermektedir (Taberero vd 1996, Chng vd 2005). Bu yüzden FISH, MM ve MGUS'da kromozomal anormalliklerin analizinde kullanılması önerilen bir tekniktir (Ahmann vd 1998). Bu kromozomal bozukluklar özellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde daha sık ve daha karmaşık olmaktadır (Dewald vd 1985, Calasanz vd 1997). CGH tekniği kullanılarak yapılan son zamanlardaki çalışmalarda MM hastalarının yaklaşık %100'de kromozomal bozukluklar görülmüştür (Carrasco vd 2006, Walker vd 2006). Yönteme bağlı olarak görülme sıklıkları değişiklik gösterse de tüm MM ve MGUS olgularında sayısal/yapısal anomali bulunduğu gösterilmiştir.

Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sayısal ve yapısal düzensizlikler göz önüne alınarak farklı 2 patolojik yolak olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki 13q kaybının sık olarak görüldüğü non-hiperdiploid MM'dir. İkincisi ise kromozom 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 ve 21'in trizomileri olup, 13q anormalliği ve 14q13 bölgesini içeren translokasyonların düşük sıklıkta görüldüğü hiperdiploid MM'dir (Smadja vd 2001, Fonseca vd 2003). Genetik instabilite hastalığın en erken evrelerinde meydana gelir ve hastalık ilerledikçe karmaşıklaşır (Sara vd 2006).

MM oluşum sürecinde ilk onkogenik değişim MGUS'la başlamaktadır. Erken kromozomal anomaliler (İmmünglobulin ağır zincir translokasyonları veya trizomiler) hem MGUS 'da hem de MM'de bulunmaktadır. Fakat, plazma hücre neoplazmasında ilk olarak anöploidilerin mi yoksa IgH translokasyonlarının mı meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir (Fonseca vd, 2004). Her iki genetik bozuklukta plazma hücre hastalığının çok erken basamaklarında ortaya çıkar. MYC (8q24), MAFB (20q12) ve IRF4 (6p25)'yi içeren ikincil translokasyonlar ise MM'de yaygın olarak bulunurken MGUS'da nadir olarak rastlanmaktadır. RAS veya FGFR3 mutasyonları, MYC disregülasyonu, p18 delesyonu ya da ekspresyon kaybı veya TP53 mutasyonu ise sadece MM'de bulunmaktadır. p53 mutasyonları %30 oranında myelomalı hastalarda tanımlanmıştır (Lust ve Donovan 1999). Bu faktörler, tümör gelişimi ve ilaç direncinin belirlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. MM hastalarının yaklaşık 1/3 ünde immünohistokimyasal olarak siklin D1 upregülasyonu gösterilmiştir. Bu grup hastalardaki myeloma hücrelerinin yüksek proliferasyon özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir (Puthier vd 1999). Siklin D1 ekspresyonu ile ilişkili t(11;14)(q13;q32) translokasyonu myeloma hastalarının yaklaşık

%25'inde görülmektedir (French vd 2000). Ayrıca, P15(CDKN2B, P15 INK4B) ve p16(INK4B, P16 INK4A) gibi hücre siklusu inhibitör proteinlerinin myelomalı hastalarda %67-70 oranında arttığı gösterilmiştir (Mitsiades vd 2002). Ayrıca, gen ekspresyon değişiklikleri özellikle transkripsiyon faktörlerinin up-regülasyonu MGUS'lu hastaların plazma hücrelerinde bulunduğu rapor edilirken MM'li hastalarda bulunmadığı da bildirilmiştir. Ayrıca, gen metilasyon modifikasyonları ve mikroRNA değişiklikleri gibi epigenetik disregülasyonları tanımlanmıştır (Roccaro vd 2009). MM'de gen ekspresyon profillerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar vardır. Bu çalışmalar sonucunda gen ekspresyon profiline dayanan alt gruplar sınıflandırılabilir (Zhang vd 2006).

Multiple myeloma'daki kromozomal düzensizlikleri sayısal ve yapısal bozukluklar olarak ikiye ayırabiliriz.

### **2.3.1. Sayısal bozukluklar**

MM'de anöplidiler çok sık olarak görülmektedir (Zantechi 1996, Hallek vd 1998). Multiple myeloma hastalarında trizomiler, monozomilerden daha sık görülmektedir. MM'de sayısal düzensizlikler hipodiploidi, hiperdiploidi, pseudodiploidi ve near-tetraploidi olarak dört grupta incelenir.

- 1. Hipodiploid:** < 44-45 kromozom,
- 2. Pseudodiploid:** 44/45- 46/47 kromozom,
- 3. Hiperdiploid:** >46-47 kromozom,
- 4. Neartetraploid:** 75 ve üzeri kromozom (Foncesa vd 2004, Wuilleme vd 2005).

Araştırmacılar sitogenetik ve prognostik farklılığa dayanarak hiperdiploidi ve non-hiperdiploidi kuruluşlu MM hastalarının aslında 2 farklı hastalık olarak tanımlanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Smadja vd 1998). Ayrıca, MM'de anöplidiler değerlendirilirken hipodiploidi, pseudodiploidi ve near-tetraploidi “non-hiperdiploidi” içinde bir grup olarak da alınmaktadır (Smadja vd 1998, Smadja vd 1999, Smadja vd 2001, Debes-Marun vd 2003).

1- Nonhiperdiploid kromozomal kuruluşlar: hipodiploid ve near-tetraploidiyi de içeren pseudodiploidi (<48 veya >75 kromozom)

2- Hiperdiploid kromozomal kuruluşlar (48-75 kromozom)(Smadja vd 2001).

Sayısal değişiklikler patolojik yolları tanımlamada temel olarak rol alsada, anöploidide yol gösterici hedef kromozomlar belirlenmediği için anöploidi taraması bugün rutin olarak kullanılamamaktadır. Tekrar eden yapısal/sayısal kromozomal anomalilerin rastgele dağılmadığı bilinmektedir. Aralarında sıkı bir ilişki vardır. Örneğin; kromozom 13 anormalliği (monozomi 13/13q delesyonu), t(4;14) veya t(14;16) görülen hastaların %85-90'ında gözlenmiştir. Sonuçta belli bir kromozomun sayısal değişikliği farklı bir yapısal düzensizlik için belirleyici konumdadır. Ek olarak, monozomi 13 hiperdiploid karyotipe sahip hastaların %30-35'inde görülürken, non-hiperdiploid kuruluşa sahip hastaların yaklaşık %85'inde görülmektedir (Magrangeas vd 2005).

Yeni tanı alan MM hastalarının çoğunda kromozomal bozukluk saptanmıştır. Hastalığın yeni tanı aşamasında yüksek oranda (%47) sayısal bozukluk olduğu konvansiyonel yöntemlerin kullanıldığı bir çalışmada gösterilmiştir (Lai vd 1995). Lai ve arkadaşlarının 1995'de yaptıkları bu çalışmada 151 MM'li hasta incelenmiştir. Toplam 129 hastanın metafazı değerlendirilmiştir. Yeni tanı alan MM hastalarındaki anormal karyotip oranı %47 olarak bulunmuştur. 1997'de yapılan bir başka çalışmada MM'li 217 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %33,2'sinde anormal metafaz bulunmuştur (Calasanz vd 1997). Seong ve arkadaşlarının 79 MM'li hastayı incelediği araştırmada ise hastaların 36 (%46)'sında anormal karyotip bulunmuştur (Seong vd 1998). Smadja ve arkadaşlarının (1998) yaptıkları çalışmada anormal karyotipe sahip 81 MM'li hasta incelenmiştir. Bu hastaların 60 tanesi tedavi öncesi, 21 tanesi tedavi sonrası dönemdedir. İncelenen 2 grup arasında herhangi bir sitogenetik farklılık bulunmamıştır. Sadece 4 hastada yüksek doz kemoterapiden sonra normal metafaz bulunmuştur. Aynı ekibin 2001'de yaptıkları çalışmada tedavi almamış 208 MM hasta grubunun %66'sında (138 hastada) kompleks kromozomal değişiklik olduğu tespit edilmiştir (Smadja vd 2001). Nilson ve arkadaşlarının 2003'de yaptıkları çalışmada 442 erkek, 341 kadın hasta olmak üzere toplam 783 MM'li hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 40 tanesi anormal karyotipe sahip olan kendi hastalarıyken, 743 hasta "mitelman database" de yer alan hastalardır. Hastaların %72'sinin karmaşık (2'den fazla anomali) karyotipe sahip olduğu bulunmuştur. Literatürde 2007'de yayınlanan bir araştırmada anormal karyotipli 120 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu

hastalardan 56'sı yeni tanı almış, diğerleri ise önceden tanısı konmuş ya da tedavi alan hastalardan oluşmaktadır. Dört vaka hariç kalan hastalar karmaşık (2'den fazla anomali) karyotipe sahiptir. Bu çalışmada kromozomal anomalilerin prognostik önemin yanı sıra sayısal anomalilerle yapısal düzensizlikler arasında anlamlı birliktelik olduğu gözlemlenmiştir (Mohamed vd 2007) (Çizelge 2.6.)



**Çizelge 2.6.** Literatürdeki konvansiyonel sitogenetik çalışmalar

Yayın	Hasta Sayısı	Anormal Karyotipe Sahip Hasta Sayısı	Hiperdiploidi (%)*	Non-hiperdiploidi** (%)*	En Sık Bulunan Kayıplar	En Sık Bulunan Kazanımlar
Lai vd 1995	151	66	59	41	<b>13(%33.3)</b> ,X(%22.7 kadınlarda) 8(%19.7), 14(%19.7)	<b>3(%43.9)</b> , 9(%42.4), 19(%34.8), 15(%28.7), 11(%27.2), 5(%25.7), 7(%21),21(%16.6)
Calasanz vd 1997	217	72	46	54	<b>X(%16.6 kadınlarda)</b> 8(%11.1), 13(%9.72), 14(%8.3)	<b>11(%18)</b> ,15(%12.5), 9(%12.5), 5(%11.1), 19(%11.1), 7(%8.3), 21(%6.9),3(%5.5)
Seong vd 1998	79	36	64	36	<b>13(%33.3)</b> , <b>X(%33.3kadınlarda)</b> ,1 4(%16.6),	<b>9(%50)</b> , 15(%38.8), 19(%38.8), 21(%30.5) , 5(%27.7),7(%27.7) 11(%27.7), 3(%30.5)
Smadja vd 1998	81****	81	54	46	<b>13(%40.7)</b> , X/Y(%30.9)	<b>9(%40.7)</b> , <b>19(%40.7)</b> 15(%37.0),11(35.8), 5(%35.8), 3(%30.9), 7(%29.6), 21(%19.7)
Smadja vd 2001	208	138	54	46	<b>X/Y(%44.4)</b> , 13(%33.3)	<b>19(%80)</b> , 9(%86), 15(%75), 5(%74), 11(%58), 3(%53), 7(%49)
Nilson vd 2002	783****	783	39	61	<b>13(%27)</b> ,X/Y (%20)	<b>9(%27)</b> , 15(%24), 19(%22),11(%20)
Chng vd 2006	469*****	469	100*****	-	<b>*** X/Y</b> <b>(%30.1)</b> , 13(%21.5), 16(%15.4)	<b>*** 9(%69.3)</b> , 15(%67), 19(%59.1), 5(%56.7), 11(%55), 3(%54.2), 7(%50.1), 21(%38.2)
Mohamed vd 2007	120	120	64	36	<b>X/Y(%40)</b> , 13(%38),8(%25), 22(%21), 14(%19),	<b>15(%53)</b> , 9(%48), 3(%46),19(%45), 11(%41),21(%39), 7(%38),5(%37)

\* Hiperdiploidi ve nonhiperdiploidi değerlendirilirken, anöploidi içindeki yüzdeleri verildi.

\*\* Nonhiperdiploidi içerisinde hipodiploidi, neartetraploidi ve pesudodiploidi yer almakla birlikte, her araştırmada bu alt gruplar net olarak belirtilmediğinden bu sınıflama içine giren ve belirtilen veriler değerlendirilmiştir.

\*\*\*Yalnız anormal kromozom kuruluşu olan hastaların incelendiği araştırmalar

\*\*\*\*Yalnız hiperdiploid kuruluşlu hastalar incelenmiştir.

Çizelge 2.6 incelendiğinde seriler arasında hiperdiploidi ve hipodiploidi sıklıkları, sık saptanan kromozomal düzensizlikler ve saptanma oranları arasında farklılık olduğu izlenmektedir. MM’da anöploidi dağılımının belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Kromozomal bozuklukların konvansiyonel yöntemler ile MM hastalarında saptanması zordur. Metafaz elde etme zorluğu nedeniyle, MM’de olduğu gibi MGUS’da da hiperdiploidi ve hipodiploidi oranları tam olarak bilinmemektedir. Moleküler sitogenetik tekniklerin gelişmesi ile artarak tanımlanan kromozomal bozukluklar sayesinde MM hakkındaki bilgilerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Son yıllarda FISH yöntemi kullanılarak anöploidi yüzdelerinin belirlendiği çalışmaların sayısı artmıştır. Bu çalışmaların bazılarında hiperdiploidinin daha iyi prognoz ile birlikteliği doğrulanırken birçoğunda monozomi 13, hipodiploidi ve bazı IgH translokasyonlarının kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte MM’ye özgü diğer kromozomal bozukluklar ve prognostik önemleri henüz tam tanımlanmamıştır.

Drach ve arkadaşlarının 1995’de yaptıkları çalışmaya 9 erkek ve 27 kadın olmak üzere 36 MM’li hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 24 tanesi yeni tanı alan, kalanlar ise tedavi altında olan hastalardan oluşmaktadır. İncelenen 32 hastada en az 1 kromozomda sayısal düzensizlik, bu grubun içindeki yirmi dört hastada ise 3 ve daha fazla kromozomda sayısal düzensizlik saptanmıştır. Hastaların %50’sinden fazlasında kromozom 3, 7, 11’in kazancı saptanmıştır. Kromozomal anöploidi hastalığın basamağından ve tedavi öncesi durumdan bağımsız olarak bulunmuştur. Taberero ve arkadaşlarının 1996 ’da yapılan bir çalışmada 33 erkek ve 19 kadından oluşan 52 hastada kromozomal düzensizlikler incelenmiştir. Bu hastalardan 44’ü tedavi almamıştır. Sekiz hasta ise ya tedavi sonrası tekrarlayan ya da hastalığın ileri aşamalarında olan hastalardır. Çalışmada, FISH ile 15 farklı kromozom ( kromozom 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, X ve Y) incelenmiştir. MM hastalarında genel olarak sayısal kromozomal anomalilerin bulunma sıklığı %67 olarak bulunmuştur. Ancak 7 ve üzerinde kromozom incelenen 41 vakada bu oranın %80’e çıktığı bildirilmiştir (Taberero vd 1996). Konvansiyonel kemoterapi alan 63 hastanın incelendiği bir başka çalışmada yine FISH yöntemi kullanılarak kromozom 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18 ve X/Y olmak üzere 15 farklı kromozom değerlendirilmiştir. Sayısal bozuklukların görülme sıklığı %70 olarak bulunmuştur. Bu oran 7 veya daha fazla kromozom incelendiğinde %81’e çıktığı bulunmuştur (Pe’rez-Simo’N vd 1998).

158 MM, 30 MGUS ve 20 PCL toplam 208 hastanın incelendiği bir başka çalışmada kromozom 6, 9, 13 ve 17 ile ilgili sayısal düzensizlikler FISH yöntemi ile incelenmiştir. MGUS'lu hastaların %57'sinde, MM ve PCL'de ise %75 oranında anormal metafaz bulunmuştur. Ayrıca, sık tekrar eden sayısal anomalilerin, MGUS'dan MM'ye geçişte altta yatan fizyopatolojiyi açıklamada anlamlı olacağı ileri sürülmüştür (Ana R vd 2003).

Schmidt-Wolf ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada; FISH ile 16 farklı prop kullanılarak 130 hastanın %86'sında kromozomal olarak anomali tespit edilmiştir. Hastaların %13.8'inde herhangi bir anomali saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada hasta başına düşen anomali sayısının hastalık düzeyi ile artığı görülmüştür (Schmidt-Wolf vd 2006). İnterfaz FISH ve intrositoplazmik hafif zincirlerin floresan işaretli antikora boyanması (cIg-FISH) yöntemlerinin kullanıldığı bir çalışmada 169 MM ve 96 MGUS'lu hasta değerlendirilmiştir. Her iki grupta da sayısal kromozomal değerikliklerin yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (Brosseau vd 2007) (izelge 2.7.)

**Çizelge 2.7.** Literatürdeki FISH çalışmaları

Yayın	Hasta sayısı	Anöploidi Saptanan Hasta Sayısı	FISH Probu İle Bakılan Kromozom sayısı	En sık görülen monozomiler	En sık görülen trizomiler
Drach vd 1995	36	32	10	<b>X(%30.5 kadınlarda),</b> 17(%19.4)	3(%61.1),7(%52.7), 11(%50)
Tabernero vd 1996	52	35	15	<b>X(%31.5 kadınlarda),</b> 13(%26.3)	<b>9(%52.4),</b> 15(%47.6), 1(%36.8),11(%33.3), 3(%31),7(%28.3)
Pe´ rez-Simo´ N vd 1998	63	44	15	<b>13(%33.3),</b> X (kadınlarda; (31.5)	<b>9(%55.8),</b> 15(%40.6),1(%38.8), 3(%33.3), 11(%32.5), 7(%29.8)
Ana R vd 2003	158	118	4	<b>13(%38)</b>	<b>9(%54),6(%22)</b>
Schmidt-Wolf vd 2006	130	112	14	<b>X(%47),</b> 13(%28), Y(%17)	<b>9(%42),3(%41),</b> 5(%40),11(%34), 15(%33),21(%28), 7(%25)
Brousseau Vd 2007	169	-	5	13	3,7,9,11,15

### 2.3.1.1. Hiperdiploidi

Literatürde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde konvansiyonel sitogenetik yöntem kullanılan araştırmalarda hiperdiploidi oranının %39-64 arasında, non-hiperdiploidinin ise %36-61 arasında olduğu görölmektedir (çizelge 2.6.). FISH ile yapılan çalışmalarda, genellikle belli bazı kromozomlar incelendiği için tüm kromozomları kapsayacak hiperdiploidi ve hipodiploidi yüzdeleri verilmemektedir. Bununla beraber 7 ve üzerinde kromozom incelenerek yaklaşık %80 oranında, 16 proba da %86 oranında anoplodi saptandığı gösterilmiştir (Tabernero vd 1996, Schmidt-Wolf vd 2006).

Hiperdiploidide en sık saptanan kromozomlar çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Görülme sıklıklarındaki farklılıkla birlikte hiperdiploidide en sık olarak 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19. ve 21. kromozomların trizomileri saptanmıştır (Lai vd 1995, Calasanz vd 1997, Seong vd 1998, Smadja vd 1998, Smadja vd 2001, Nilson vd 2002, Chng vd 2006, Mohamed vd 2007)

Anöploidiler ile yapısal kromozomal düzensizlikler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hiperdiploid MM hastalarında daha düşük oranda IgH translokasyonun, monozomi 13'ün ve yapısal kromozomal anomalilerin bulunduğu gösterilmiştir (Debes-Marun vd 2003, Fonseca vd 2003, Smadja vd 2003). Ayrıca, hiperdiploid kuruluşlu MM hastalarının daha çok erkek olduğu ve ileri yaş grubunda sık olduğu bildirilmiştir (Chng ve Fonseca 2005). Bu veri değerlendirirken, MM'nin ileri yaş hastalığı olarak tanımlandığı ve erkeklerde daha sık görüldüğü dikkate alınmalıdır.

Hiperdiploidi (genellikle trizomi 6, 9, 17) pozitif prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır (Perez-Simon vd 1998). FISH yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada trizomilerin varlığı daha uzun yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (Perez-Simon vd 1998). Kromozomlara özgü prognostik değerleri araştıran bir çalışmada kromozom 9 veya 19'un trizomisi iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Desikan vd 2000). Farklı başka bir çalışmada kromozom 6, 9, 17 trizomilerinin varlığı daha uzun yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (Perez-Simon vd 1998). MM tanısı alan 156 (tedavi almayan) hastada yapılan bir çalışmada hiperdiploidi daha iyi prognoz ile birliktelik gösterdiği belirtilirken (Garcia Sanz vd 1995), Hata ve arkadaşlarının yürüttükleri bir araştırmada hiperdiploid MM olgularında bazı kromozomların kötü prognoz ile birliktelik gösterdikleri belirtilmiştir (Hata vd 1997). Yapılan başka bir çalışmada hiperdiploid grup içindeki kromozom 11 kazancının daha iyi prognoz gösterdiği saptanırken, diğer bir hiperdiploid grupta trizomi 7, 1q kazancı ve kromozom 13'ün (monozomi/delesyon) kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir. Hiperdiploid MM hastalarının, tedaviye verdikleri yanıtın non-hiperdiploid MM'li hastalara göre daha iyi olduğu bilinmesine karşın sayısal bozuklukların prognostik önemi hala tartışılmaktadır (Chng ve Fonseca 2005).

### 2.3.1.2. Hipodiploidi

Literatürde hipodiploidi için verilen yüzdelerin değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Konvansiyonel sitogenetik yöntem ile yapılan bir çalışmada hipodiploidi MM hastalarının %9-14'ünde, CGH kullanarak ise %30-35'inde belirlenmiştir (Seong vd 1998, Gutierrez vd 2004). Lai vd, 1995'de yaptıkları çalışmada hastaların 66'sında (%51) anormal karyotip bulunmuştur. Anöploid kuruluşa sahip hastaların %29'unda (19 hastada) hipodiploidi görülmüştür. Non-hiperdiploidinin anöploidi olgularının içindeki oranına genel olarak bakıldığında, %36 ile %61 arasında değiştiği görülür (Çizelge 2.6.). FISH ile yapılan çalışmalarda tüm kromozomların bakılamaması nedeni ile hiperdiploidide olduğu gibi hipodiploidi için de bir yüzde verilmemektedir.

Bugüne kadar, 13q, 14, 6q, 8, 16, 22, X (kadınlarda), Y kromozom kayıpları MM'de görülen en sık kayıplar olarak bildirilmiştir (Çizelge 2.6.)

Hipodiploidi genellikle, MM hastalarında negatif prognostik faktör olarak gösterilmektedir (Calasanz vd 1997, Smadja vd 2001, Fassas vd 2002, Debes-Marun vd 2003, Gutierrez vd 2004). Hipodiploid kuruluşa sahip MM hastalarında IgH translokasyonları yüksek oranda bulunmaktadır. Bu hastalarda saptanan kötü prognoz nedeninin bu translokasyonların olabileceği düşünülmektedir (Fonseca vd 2003, Smadja vd 2003). Hipodiploidi gösteren hastaların kemoterapiye yanıtının kötü olduğu ve daha kısa yaşam süresine sahip oldukları bulunmuştur (Smith vd 1986, Margan vd 1989). Benzer olarak, konvansiyonel sitogenetik çalışmaları ile de hipodiploid varlığının kötü prognoz, yokluğunun ise daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Seong vd 1998, Calasanz vd 1997). Ancak, hipodiploidinin kötü prognozla ilişkili olduğu vurgulanmakla birlikte hipodiploidinin bağımsız bir prognostik marker olup olmadığı tartışmalıdır (Peter vd 2006). Monozomi 13, MM'de en sık görülen anomalilerden biridir. Bu anomali kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir (Schilling vd 2005). Yapılan bir çalışmada monozomi 2, 3, 13, 14, ve 19 bulunan hastaların yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, monozomi 13 dışında kötü prognostik etkisini bilmediğimiz diğer monozomilerin de negatif prognoz etkisinin olabileceği görüşünü desteklemektedir (Debes-Marun vd 2003).

### 2.3.2. Yapısal bozukluklar

MM'de görülen en yaygın yapısal değişiklikler 14q32 bölgesindeki IgH'yi etkileyen translokasyonlardır. Kromozom 14 ile translokasyona giren diğer kromozom bölgeleri 4p16 (MMSET ve genellikle FGFR3); 6p21 (Siklin D3); 11q13 (Siklin D1); 16q23 (c-MAF); 20q12 (MAFB)' dir (Chesi vd 1996, Chesi vd 1997, Hanamura vd 2001, Avet-Loiseau vd 2002, Kuehl vd 2002, Foncesa vd 2004). Belirtilen translokasyonlar genel olarak MM olgularının %40'ında görülür. Translokasyon çiftlerinin karışıklığına rağmen, birçok Ig translokasyonu belli gen grubunu içermektedir (siklinler, MMSET ve FGFR3, ve c-Maf ve mafB). Bu translokasyonlar myeloma alttiplerinin ayırımında önemli prognostik değere sahiptirler. Ayrıca, ikincil c-MYC translokasyonları ve 17p delesyonu hastalığın ileri aşamalarında görülen yapısal anomaliler arasında bulunmaktadır (Keith ve Fonseca 2005). Bu düzensizlikler artık tanımlı olduğu için rutin hasta izleminde kullanılmaktadır.

**Çizelge. 2.8.** Multiple myelomada rol alan proto-onkogen ve tümör süpressör genler (Richardson vd 2004)

İmmunoglobulin Translokasyonları		
Lokus	İnsidans (%)	Onkogenler
17q13	15-20	<i>Siklin D1</i>
6p21	5	<i>Siklin D3</i>
4p16.3	12	<i>FGFR3, MMSET</i>
16q23	5-10	<i>c-Maf</i>
8q24	<10	<i>c-Myc</i>
6p25	5	<i>MUM1, IRF4</i>
20q11	5	<i>MAFB</i>
MCR kromozomal kazanımlar <sup>b</sup>		
Lokus	İnsidans (%)	Aday Onkogenler
1q21-1q22	55	<i>BCL-9, IL-6R</i>
3q27.1-3q27.2	47	<i>POLR2H, EIF4G1</i>
5p12	44	?
7p12.2	44	?
9q34.11-9q34.3	54	<i>ABL1, ANAPC2</i>
11q13.4-11q14.1	52	<i>SPCS2</i>
15q24.2	44	<i>IMP3</i>
19q13.11	47	<i>PDCD5</i>
21q22.3	37	<i>MCM3AP, HRMT1L1</i>
MCR kromozomal kayıplar		
Lokus	İnsidans (%)	Aday TSG'ler
1p13.3-1p12	41	<i>DENND2D</i>
8p23.3-8p21.3	28	<i>DLC1</i>
10q26.2-10q26.3	18	<i>PTPRE</i>
13q34	49	<i>RFP2, microRNA 15/16</i>
14q32.13-14q32.2	33	?
16q11.2-16q12.2	31	<i>CYLD</i>

<sup>a</sup> Birincil translokasyonlar

## 2.4. Amaç

Kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişimler diğer hematolojik kanserlerde olduğu gibi MM'de de en önemli prognostik faktörlerden biridir. Hiperdiploidi ve hipodiploidinin prognostik etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Anöploidi taraması için hedef kromozomlar henüz belirlenemediği için bu anomali sıklığını ve prognostik ilişkisini gösteren çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir.

Bu çalışmada, MM hastalarında en yüksek olasılıkla anöploidinin saptanmasına olanak tanıyacak en az sayıda kromozomun belirlenmesi amaçlanmıştır. FISH yöntemi ile yeni tanı alan 29 MM hastasında tüm kromozomların sayısal değerleri incelenmiştir. Kromozomların her biri için hiperdiploidik ve hipodiploidik kuruluşta bulunma sıklıkları saptanmıştır. En sık sayısal düzensizlik saptanan kromozomlar ikili, üçlü ve beşli olarak birlikte değerlendirilerek hipodiploidik ve hiperdiploidik kuruluşu yakalayabilme oranları belirlenmiştir. Sonuç olarak hipodiploidi ve hiperdiploidi taraması için hedef kromozomlar belirlenmiştir.



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına multiple myelom tanısı ile gelmiş olan hastaların(yeni tanı) kemik iliği örneklerinden yapılan hücre kültürlerinin rutin işlem sonrası kalan kısımları bu araştırmada kullanıldı. Ayrıca MM tanısı (ilk tanı) ile önceden AÜTF Tıbbi Genetik'e gelen ve hücre kültürü olarak arşivde bulunan örnekler de kullanıldı.

Bu araştırmada, 41 hasta materyeli kullanıldı. Bazı hastalar, yeterli interfaz nükleusu elde edilemediği için çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, bu çalışmada kapsamında 8 kadın 21 erkek hasta olmak üzere toplam 29 hastaya ait kemik iliği örnekleri incelendi. Hastaların yaşları 43 ile 83 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63 olarak hesaplandı.

#### 3.2. Araç ve Gereçler

##### 3.2.1. Kullanılan cihazlar

Kemik iliği ekimi, besiyeri hazırlama, FISH problemlerinin ve slaytlarının hazırlanması, preparatların incelenmesi ve fotoğraflarının çekimi aşamalarında kullanılan cihazlar markaları ve kullanım amaçları Çizelge 3.1'de listelenmiştir.

**Çizelge 3.1.** Araştırmada kullanılan cihazlar

Adı / Model (Marka)	Kullanım Yeri / Amacı
Etüv (Heraeus)	Kemik iliği hücre kültürü ve prob (Bac klonları)'nın bekletilmesi
Buzdolabı (+4°C) (Arçelik)	Solüsyonları saklama
Buzdolabı (-20°C) (Arçelik)	FISH sulandırma solüsyonlarını saklama
Vorteks (Stuart scientific)	Solüsyonları karıştırma
Santrifüj (Hettich Rotanta 4600)	Hücre çöktürme için
Hassas Terazî (Sartorius)	Kimyasalları tartmak için
Lamin air flow (Bilsler)	Hücre kültürünün ekimi/besiyeri hazırlama
Mikroskop Image analiz sistemi (Olympus BX 51)	FISH preparatlarını incelemek için
Su Banyosu(Grant)	Preparat Yıkamak için
Thermobryte (Isı bloğu)	Örneklerin hibridizasyon ve hibridizasyon sonrası aşamasında

### 3.2.2. Kullanılan kimyasal sarf malzemeleri

Çalışma süresince kullanılan tüm kimyasal sarf malzemeleri, markaları ve kullanım amaçları Çizelge 3.2’de listelenmiştir.

**Çizelge 3.2.** Araştırmada kullanılan kimyasal sarf malzemeleri

Adı (Marka)	Kullanım Yeri / Amacı
Toz kolçisin, $\geq 95\%$ (HPLC) (Sigma, Almanya)	Kemik iliği çıkarım aşamasında
RPMI L-Glutamin, HEPES (Wisent, Kanada)	Besiyeri hazırlamada
Fixogum ( rubber cement)	FISH preparatı yapıştırma
Sodium chloride (Riedel, Avusturya)	20XSSC
Sodium dodocyl sulfate (Merck, Almanya)	Oligo prop, yıkama
Potassium chloride (Riedel, Avusturya)	Hipotonik (Kemik iliği çıkarımı)
Sodium citrat	20XSSC
Methanol (Riedel, Almanya)	Fiksatif (Kemik iliği çıkarım aşamasında)
Acetic acit (Riedel, Avusturya)	Fiksatif (Kemik iliği çıkarım aşamasında)
Ethanol (Merck, Almanya)	FISH preparatlarını hazırlama
NP-40	FISH preparatlarını yıkama (BAC probu)
c-Hibridizasyon Buffer	Prob dilüsyonu

### 3.2.3. Kullanılan bileşik ve çözeltiler

Çalışmada kullanılan bileşik ve çözeltiler ile içerikleri, aşağıdaki Çizelge 3.3’de listelenmiştir.

### Çizelge 3.3. Araştırmada kullanılan bileşik ve çözeltiler

Çözeltinin Adı	Çözeltinin İçeriği
Hipotonik	0,075M Potasyum Klorür
İbrahimov	3ml asetik asit+5 ml methanol+92 ml distile su
Fiksatif	3:1 asetik asit/metanol
20XSSC	175,3 gr NaCl+ 88,2 gr Sodyum Sitrat (1 Lt için)
Etanol serileri	% 70-%85-%100 etanol
Formamid	% 70 formamid

#### Yıkama Solüsyonları:

##### I.Oligo Prob:

98 ml distile su+ 1 ml SDS+ 1ml SSC

##### II.Bac Prob:

##### Yıkama solüsyonu I:

98 ml distile su+ 1 ml 20XSSC+ 300 µl NP-40

##### Yıkama solüsyonu II:

90 ml distile su+ 10 ml 20XSSC+ 100 µl NP-40

### 3.3. Kemik İliği/Periferik Kandan Hücre Çıkarımı Yapılması

1. Materyalden 16 damla fitosuz besiyerine (100cc RPMI, 25cc Fetal calf-serum, 1cc L-Glutamin, 1cc antibiyotik) ekilip etüve (37 ° C) kaldırıldı. İnterfaz FISH'i için aynı gün çıkarım işlemine başlandı.
2. Çıkarımdan 15 dakika önce kültüre kolşisin eklendi (final konsantrasyon 0,024µg/ml).
3. 15 dakika etüvde (37 ° C) beklendi.

4. 2000 rpm'da 4 dakika santifüj edildi.
5. Süpernatanı atılıp pelet homojenize edildi.
6. Taze hazırlanıp etüvde (37 ° C) ısınmış olan taze hipotonikten (0,075 M) toplam hacim 5 cc olana kadar damla damla ve pellet karıştırılarak eklendi.
7. 40 dakika etüvde (37 ° C) beklendi.
8. 2000 rpm'da 4 dakika santifüj edildi.
9. Süpernatant atılıp, pelet homojenize edildi.
10. Damla damla 5 cc'ye kadar karıştırarak ibrahimov (3 ml asetik asit, 8ml metanol ve 92 ml distile su) eklendi.
11. 2000 rpm'da 4 dakika santifüj edilir, süpernatanı atılıp pelet homojenize edildi.
12. 5 cc'ye kadar metanol eklendi.
13. 2000 rpm'da 4 dakika santifüj edildi ve süpernatanı atılıp pelet homojenize edildi.
14. 5 cc'ye kadar fiksatif eklendi (3 :1 asetik asit /metanol).
15. 2000 rpm'da 4 dakika santifüj edildi. Sonrasında süpernatanı atıp pelet homojenize edildi.
16. Son iki basamak 4 kez tekrarlandıktan sonra peletin yoğunluğuna göre 5-6 damla soğuk ve ıslak lama yayım yapıldı. Kalan materyali +4 °C'de saklandı.
17. Lamlar oda koşullarında kurutuldu.

### **3.4. FISH**

FISH, her biri 4 farklı kromozom için değişik florokrom işaretli prob içeren altı ayrı karışımdan oluşan hazır proplar kullanılarak yapılmıştır. (Cellay OF4-0127-0100, OF4-0128-0100, OF4-0129-0100, OF4-0052-0100, OF4-0130-0100, US4-0131-0100). Hazır prob karışımları ayrıntılı olarak Çizelge 3.4.'de verilmiştir.

**Çizelge 3.4.** Kullanılan prob karışımları

	<b>Kromozom Numarası</b>	<b>Florokrom</b>	
<b>1.KARIŞIM</b>	2	Kırmızı(Spectrum Red)	Oligo Prob
	18	Aqua(Spectrum Aqua)	
	13-21	Yeşil(Spectrum green)	
	20	Altın sarısı(Spectrum Gold)	
<b>2.KARIŞIM</b>	6	Aqua	Oligo Prob
	8	Kırmızı	
	9q12	Altın sarısı	
	11	Yeşil	
<b>3.KARIŞIM</b>	1q12	Yeşil	Oligo Prob
	4	Kırmızı	
	10	Altın sarısı	
	14-22	Aqua	
<b>4.KARIŞIM</b>	17	Altın sarısı	Oligo Prob
	Yq12	Yeşil	
	X	Kırmızı	
	15	Altın sarısı	
<b>5.KARIŞIM</b>	5	Aqua	Bac Prob
	19	Kırmızı	
	21	Yeşil	
	22	Altın sarısı	
<b>6.KARIŞIM</b>	3	Altın sarısı	Oligo Prob
	7	Aqua	
	12	Kırmızı	
	16	Yeşil	

Her bir kutunun hibridizasyon tamponu bulunmaktadır. Problar, daha fazla hasta örneği çalışabilmek c-Hibridizasyon tamponu ile seyreltildi. Bu amaçla hasta örnekleri çalışılmadan önce farklı miktarlarda seyrelttiğimiz problarla hazırlanan FISH sonuçları değerlendirildi. Sonucun iyi olduğu seyreltme miktarı hasta örnekleri için kullanıldı.

Oligo problemler için;

1. 2,5 µl c-Hib buffer (Dilüsyon solüsyonu)
2. 1,5 µl kendi hibridizasyon tamponu

### 3. 1 µl prob karışımı

Karıştırıldı ve buz üzerinde bekletildi. Bu karışım beş hasta için hazırlandı. Her bir hastaya 1 µl prob+buffer karışımı konuldu.

Bac probu için;

1. 2,5 µl kendi hibridizasyon tamponu
2. 1,5 µl c-Hibridizasyon tamponu (Sulandırma solüsyonu)
3. 1 µl prob (Dört farklı florokromla işaretli farklı sentromer probu)

Karıştırıldı ve buz üzerinde bekletildi. Prob karışımı beş hasta için hazırlandı. Her bir hastaya 1 µl prob+buffer karışımı konuldu.

#### **3.4.1. Oligo prob için FISH hazırlama**

Hücre kültürü yapılan kemik iliği örnekleri çıkarım işlemleri tamamlandıktan sonra yaklaşık 50 µl alınarak lama damlatıldı. Tamamen kuruması sağlandıktan sonra 2'şer dk etanol serilerinden (%70-%85-%100) geçirildi. Lamlar kurumaya bırakıldı.

1. Beş hasta için hazırlanan Prob+buffer karışımı her hasta için 1µl alınıp lam üzerine damlatıldı ve uygun lamelle kapatıldı.
2. Lamlar, 85°C'deki ısı bloğu üzerine kondu. Lamlar 85°C'deki ısı bloğu üzerinde 5 dk. (denatürasyon basamağı) sonra 37 °C'de 5dk (hibridizasyon basamağı) bekletildi.
3. Slaytın üzerlerindeki lamel 2xSSC 'de 5 dk bekletilerek düşürüldü.
4. Slaytlar 50 °C'deki yıkama solüsyonu I(0,2XSSC, %0.1 SDS)'de 2 dk bekletildi.
5. Sonra II. Yıkama solüsyonu 2XSSC 'deki lamlar 5 dk. oda sıcaklığında bekletildi.
6. Lamlara 2 µl DAPI eklendi ve üzeri lamel ile kapatıldı.
7. Floresan mikroskopta görüntüleme yapıldı.

### 3.4.2. Bac klonları için FISH hazırlama

Hücre kültürü yapılan kemik iliği örnekleri çıkarım işlemleri tamamlandıktan sonra yaklaşık 50 µl alınarak lamlara damlatıldı. Tamamen kurumaya sağlandıktan sonra 72 °C'deki formamid (%70'lik)'de 1dk yıkandı daha sonra 1'er dk etanol serilerinden (%70-%85-%100) geçirildi. Lamlar kurumaya bırakıldı.

1. Beş hasta için Prob+buffer karışımı hazırlandı. Falkon tüpün içinde su banyosunda (72°C) 10 dk denatüre edildi. Daha sonra bu karışım etüve (37°C) kaldırıldı. En az 30 dk bekletildi.
2. Etüvden çıkan karışım her hastaya 1 µl olacak şekilde lamele konuldu. Lamların üzeri lamelle kapatıldıktan sonra etrafı yapıştırıcı ile hava almaması için yapıştırıldı. 1 gece etüvde bekletildi (Hibridizasyon basamağı).
3. Lamin üzerlerindeki lamel 2xSSC 'de 5 dk bekletilerek düşürüldü.
4. Lamlar 72 °C'deki yıkama solüsyonu 1'de 2 dk bekletildi.
5. Sonra 2XSSC 'deki lamlar oda sıcaklığında yıkama solüsyonu 2'de 2 dk bekletildi.
6. Daha sonra lamlar oda sıcaklığındaki 2xSSC'de bekletildi.
7. Lamlara 2 µl DAPI eklendi ve üzeri lamel ile kapatıldı.
8. Floresan mikroskopta görüntüleme yapıldı.

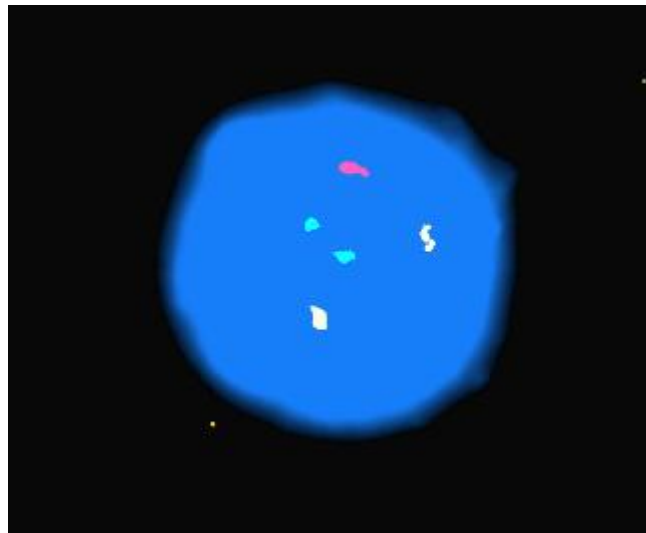
### 3.4.3. Görüntüleme ve Değerlendirme

Hasta örnekleri değerlendirilmeden önce her prob için kontrol grubunda sayım yapıldı. Kontrol grubu sitogenetik olarak normal olduğu bilinen, öntanısı kanser olmayan, 5 örneğin hücre kültürü peletlerinin karıştırılması ile elde edildi. Her prob için bu hücre kültürü karışımından 1000'er hücre değerlendirildi. Her bir kromozom için sınır değer belirlendi (Çizelge 3.5.). Sınır değerleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik laboratuvar değerlerinin altında kalan problarda, klonalite göz önüne alınarak trizomi için en az 2, monozomi için en az 3 olan laboratuvar değerleri sınır değer olarak alındı.

**Çizelge 3.5.** Sınır değerleri

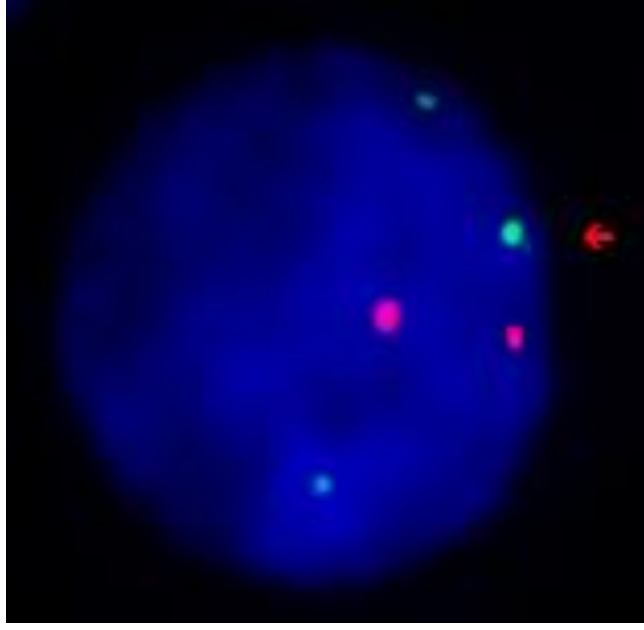
Kromozomlar	Monozomiler (%)	Trizomiler (%)
1	3,5	0,8
2	2,3	0
3	1,8	0,4
4	1	0,8
5	1,7	0
6	3,2	0,3
7	1,8	0
8	2,2	0
9	4,5	0,4
10	1,5	0,7
11	1,4	0,7
12	1,3	0,3
13-21	29,4	0,6
14-22	40	0
15	7,5	0
16	5	0
17	5	0,3
18	11,3	3,6
19	1,2	0,3
20	5,3	0
21	5,3	0
22	1,7	1,7
X	1,3	1,7
Y	0,7	1,7

FISH incelemesinde her prob için en az 200 interfaz hücresi değerlendirilmesi hedeflendi. Preparatların fotoğraflarının çekimi için Olympus BX51 Floresan mikroskobuna bağlı olan Meta Systems (Almanya)'in ISIS Fish Imaging System programı kullanıldı. Genel hücre görüntüsü için DAPI, yeşil sinyalleri görüntülemek için FITC, kırmızı sinyalleri görüntülemek için SpO, Aqua (mavi) sinyalleri görüntülemek için Aqua, sarı sinyalleri görüntülemek için gold filtreleri kullanılarak fotoğraf çekimi gerçekleştirildi (Şekil 3.1.).



**Şekil 3.1.** 8'inci hastaya ait FISH görüntüsü (Aqua: 2 numaralı kromozom, Kırmızı: X kromozomu, Gold: 15 numaralı kromozom)





**Şekil 3.2.** 3'üncü hastaya ait FISH görüntüsü (Kırmızı: 4 numaralı kromozomu, Yeşil: 14-22 numaralı kromozom)

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılması amacıyla SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler örneklem çapının küçük olması nedeniyle parametrik olmayan analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Kromozomların birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde spearman korelasyon analizi uygulanmış, ayrıca birlikte bulunma yüzdelerinin hesaplanmasında çapraz tablolardan ve anlamlılığın test edilmesi için ise ki-kare analizinden yararlanılmıştır. Çalışma sonucu elde edilen sonuçlar frekans dağılımları ve yüzdelerle özetlenmiş anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir. Yine patolojinin kaybın ve kazancın en fazla hangi kromozomlara bakılarak elde edildiğinin saptanması amacıyla SPSS ve excel paket programları yardımıyla kromozom kombinasyonları oluşturulmuş ve bu kombinasyonlara ait bulgular da frekans dağılımları ve yüzdelerle ifade edilmiştir.

#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu araştırmada 8 kadın 21 erkek hasta olmak üzere toplam 29 hastaya ait kemik iliği örnekleri çalışıldı. Hücre kültürü sonrası yapılan FISH incelenmesinde hastaların 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13-21., 14.22., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., X. ve Y. kromozomlarına ait sayısal düzensizlikleri saptandı.

Tüm kromozomlar için en az 200 nukleus değerlendirilmeye çalışıldı. Hastaların hücre kültürü pelet miktarı yeterli olmadığı durumlarda bazı kromozomlar sayılamadı ya da 200 nukleustan daha az sayıldı. Toplam 29 hastanın değerlendirilebildiği kromozomlar Çizelge 4.1.'de toplu olarak gösterilmiştir.

**Çizelge 4.1.** İnterfaz nukleuslarında değerlendirilen kromozomlar

		KROMOZOMLAR																							
HASTA NO		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13-21	14-22	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
1		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



**Çizelge 4.2.** 1 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	1. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		1	%0,5		
2	65	Normal				
3	200		2	%1,0		
4	200		5	%2,5		
5	200		2	%1,0	3	%1,5
6	200		4	%2,0		
7	200		13	%6,5		
8	200		3	%1,5	1	%0,5
9	200		9	%4,5		
15	200		8	%4,0	3	%1,5
16	200				18	%9,0
17	200		4	%2,0	3	%1,5
18	200		10	%5,0	14	%7,0
19	200		7	%3,5		
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	200	Normal				
28	200	Normal				
29	200				1	%0,5
30	200				5	%2,5
33	200		3	%1,5		
34	200		4	%2,0		
35	200		4	%2,0		
36	200	Normal				
37	200		2	%1,0	1	%0,5
38	200		4	%2,0		
39	200		2	%1,0		
40	200		2	%1,0		
41	200		5	%2,5		

**Çizelge 4.3.** 2 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	2. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200				1	%0,5
2	200		2	%1,0		
3	200		3	%1,5		
4	72	Normal				
5	200	Normal				
6	200		4	%2,0		
7	200		6	%3,0	3	%1,5
8	200		2	%1,0		
9	200	Normal				
15	200				3	%1,5
16	200	Normal				
17	200	Normal				
18	200				3	%1,5
19	200		5	%2,5		
20	200	Normal				
23	SAYILAMADI					
25	200	Normal				
28	200				4	%2,0
29	200	Normal				
30	200				10	%5,0
33	200		6	%3,0	5	%2,5
34	200	Normal				
35	200	Normal				
36	200	Normal				
37	200	Normal				
38	200	Normal				
39	200	Normal				
40	200	Normal				
41	200	Normal				

**Çizelge 4.4.** 3 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöplöidi oranları

Hasta No	3. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		3	%1,5		
2	200	Normal				
3	200		3	%1,5		
4	SAYILAMADI					
5	200	Normal				
6	200	Normal				
7	200				3	%1,5
8	200				3	%1,5
9	200	Normal				
15	200				3	%1,5
16	200				8	%4,0
17	200				36	%18,0
18	200				20	%10,0
19	200		2	%1,0	3	%1,5
20	200	Normal				
23	200		1	%0,5	4	%2,0
25	156		1	%0,6	2	%1,3
28	200	Normal				
29	200		5	%2,5		
30	SAYILAMADI					
33	200				46	%23,0
34	SAYILAMADI					
35	200				15	%7,5
36	200	Normal				
37	200	Normal				
38	200	Normal				
39	200		2	%1,0		
40	200				4	%2,0
41	200		2	%1,0		

**Çizelge 4.5.** 4 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	4. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		3	%1,5		
2	SAYILAMADI					
3	200		35	%17,5		
4	60		5	%8,3		
5	100		5	%5,0		
6	200		4	%2,0		
7	200		13	%6,5		
8	200	Normal				
9	200		3	%1,5	4	%2,0
15	200				3	%1,5
16	200		56	%28,0		
17	200		14	%7,0		
18	200	Normal				
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	100	Normal				
25	200	Normal				
28	200	Normal				
29	200	Normal				
30	SAYILAMADI					
33	200	Normal				
34	200				8	%4,0
35	200				6	%3,0
36	200	Normal				
37	200				1	%0,5
38	200				3	%1,5
39	200	Normal				
40	200		2	%1,0	2	%1,0
41	200				3	%1,5



**Çizelge 4.6. 5** numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	5. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200	Normal				
2	200	Normal				
3	200		2	%1,0		
4	SAYILAMADI					
5	175	Normal				
6	200	Normal				
7	SAYILAMADI					
8	200	Normal				
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200				125	%62,5
17	200				40	%20,0
18	200		5	%2,5		
19	200				36	%18,0
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	SAYILAMADI					
28	200	Normal				
29	200	Normal				
30	SAYILAMADI					
33	200	Normal				
34	SAYILAMADI					
35	200	Normal				
36	SAYILAMADI					
37	SAYILAMADI					
38	SAYILAMADI					
39	SAYILAMADI					
40	SAYILAMADI					
41	SAYILAMADI					

**Çizelge 4.7.** 6 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	6. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		2	% 1,0		
2	200		13	% 6,5		
3	200		3	% 1,5		
4	20	Normal				
5	200		5	% 2,5		
6	200		2	% 1,0		
7	200	Normal				
8	200	Normal				
9	200		4	% 2,0		
15	200		6	% 3,0	3	% 1,5
16	200				78	% 39,0
17	200				8	% 4,0
18	200	Normal				
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	85		9	% 10,6		
25	200	Normal				
28	200		9	% 4,5		
29	200		4	2,0%		
30	200		10	% 5,0		
33	200		8	% 4,0		
34	200		6	% 3,0		
35	200		10	% 5,0		
36	200		11	% 5,5		
37	200		1	% 0,5		
38	140	Normal				
39	SAYILAMADI					
40	200	Normal				
41	200		20	% 10,0		

**Çizelge 4.8.** 7 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	7. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		2	%1,0	2	%1,0
2	200		3	%1,5	1	%0,5
3	200		3	%1,5		
4	SAYILAMADI					
5	200		2	%1,0		
6	200				3	%1,5
7	200				2	%1,0
8	200				7	%3,5
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200				106	%53,0
17	200				48	%24,0
18	200				3	1,5%
19	200		4	%2,0		
20	200	Normal				
23	200		7	%3,5		
25	200		1	0,5%	2	%1,0
28	200	Normal				
29	200	Normal				
30	SAYILAMADI					
33	200		5	%2,5		
34	SAYILAMADI					
35	200		10	%5,0		
36	200		3	1,5%	2	%1,0
37	200		22	%11,0		
38	200				2	%1,0
39	200		5	%2,5		
40	200		2	%1,0		
41	200		10	%5,0	4	%2,0

**Çizelge 4.9.** 8 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöplöidi oranları

Hasta No	8. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200	Normal				
2	200		17	%8,5		
3	200		6	%3,0		
4	45	Normal				
5	120	Normal				
6	200	Normal				
7	200	Normal				
8	200				2	%1
9	200	Normal				
15	110	Normal				
16	200		5	%2,5		
17	200		3	%1,5		
18	200		3	%1,5	4	%2,0
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	200	Normal				
28	200		8	%4,0		
29	200		5	%2,5		
30	200	Normal				
33	200	Normal				
34	104		13	%12,5		
35	200	Normal				
36	200	Normal				
37	200	Normal				
38	158	Normal				
39	200		3	%1,5		
40	200		1	%0,5		
41	200		4	%2,0		

**Çizelge 4.10.** 9 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	9. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	94		13	%13,8		
2	200		13	%6,5		
3	200		6	%3,0		
4	112		10	%8,9	2	%1,8
5	200		15	%7,5	3	%1,5
6	200		5	%2,5	21	%10,5
7	200		9	%4,5		
8	200	Normal				
9	200		21	%10,5		
15	200		14	7,0%		
16	200		7		38	%30,0
17	200				19	%9,5
18	200		14	%7,0		
19	200		6	%3,0	6	%3,0
20	200	Normal				
23	200		18	%9,0		
25	200		5	%2,5		
28	200		7	%3,5		
29	200		9	%4,5	4	%2,0
30	200		8	%4,0		
33	200		10	%5,0	30	%15,0
34	200		8	%4,0	37	%18,5
35	200		13	%6,5		
36	200		13	%6,5		
37	200		30	%15,0		
38	200		3	%1,5	4	%2,5
39	200		5	%2,5	1	1%
40	200		33	%16,5		
41	200		4	%2,0	4	%2,5

**Çizelge 4.11.** 10 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	10. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		5	%2,5		
2	180		2	%1,1		
3	200		2	%1,0		
4	60	Normal				
5	100	Normal				
6	200		2	%1,0		
7	200		1	%0,5	2	%1,0
8	200	Normal				
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200	Normal				
17	200	Normal				
18	200	Normal				
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	100	Normal				
25	200	Normal				
28	200	Normal				
29	200	Normal				
30	SAYILAMADI					
33	200	Normal				
34	200	Normal				
35	200	Normal				
36	200	Normal				
37	200		1	%0,5		
38	200	Normal				
39	200	Normal				
40	200	Normal				
41	200	Normal				

**Çizelge 4.12.** 11 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	11. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		14	%7,0		
2	200	Normal				
3	200	Normal				
4	45	Normal				
5	120	Normal				
6	200				15	%7,5
7	200	Normal				
8	200	Normal				
9	200				4	%2,0
15	110				3	%2,7
16	200		12	%6,0	3	%1,5
17	200				34	%17,0
18	200	Normal				
19	200				24	%12,0
20	200				5	%2,5
23	200				10	%5,0
25	200	Normal				
28	200				6	%3,0
29	200				3	%1,5
30	200				9	%4,5
33	200	Normal				
34	104				13	%12,5
35	200		4	%2	4	%2,0
36	200	Normal				
37	200		5	%2,5		
38	158	Normal				
39	SAYILAMADI					
40	200				3	%1,5
41	200	Normal				

**Çizelge 4.13.** 12 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	12. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		1	%0,5		
2	200		1	%0,5		
3	200		2	%1,0		
4	SAYILAMADI					
5	200	Normal				
6	200				2	%1,0
7	200	Normal				
8	200	Normal				
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200		2	%1,0	2	%1,0
17	200		5	%2,5		
18	200	Normal				
19	200		7	%3,5		
20	200	Normal				
23	200				3	%1,5
25	156				4	%2,6
28	200	Normal				
29	200				4	%2,0
30	SAYILAMADI					
33	200		5	2,5%		
34	SAYILAMADI					
35	200	Normal				
36	200	Normal				
37	200	Normal				
38	200	Normal				
39	200				3	%1,5
40	200	Normal				
41	200	Normal				



**Çizelge 4.14.** 13-21 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	13.-21. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		14	%7,0		
2	100		59	%59,0		
3	200		48	%24,0		
4	SAYILAMADI					
5	200		40	%20,0		
6	200		100	%50,0		
7	200		29	%14,5	3	%1,5
8	200		80	%40,0		
9	150		13	%8,7		
15	200		185	%92,5		
16	200		70	%35,0		
17	200		14	%7,0	9	%4,5
18	200		32	%16,0		
19	200		16	%8,0	5	%2,5
20	200		2	%1,0	4	%2,0
23	SAYILAMADI					
25	111	Normal				
28	200		80	%40,0		
29	200		4	%2,0	2	%1,0
30	155		16	%10,3		
33	102		60	%58,8		
34	200		10	%5,0		
35	166		65	%39,2		
36	200		6	%3,0	1	%0,5
37	200		46	%23,0		
38	145		10	%6,9		
39	152		72	%47,4		
40	200		42	%21,0		
41	200		58	%29,0		

**Çizelge 4.15.** 14-22 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	14.-22. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	146		16	%34,7		
2	SAYILAMADI					
3	200		33	%16,5		
4	75		9	%12,0		
5	57		7	%12,3		
6	126		26	%20,6		
7	200		53	%26,5		
8	200		29	%14,5	2	%1,0
9	200		35	%17,5		
15	200		70	%35,0		
16	SAYILAMADI					
17	200	Normal				
18	200		28	%14,0		
19	200		25	%12,5		
20	200		49	%24,5		
23	SAYILAMADI					
25	30	Normal				
28	200		31	%15,5		
29	200		15	%7,5		
30	SAYILAMADI					
33	150		27	%18,0		
34	55		6	%10,9		
35	200		23	%11,5		
36	200		11	%5,5	2	%1,0
37	SAYILAMADI					
38	100		3	%1,5		
39	100		8	%8,0		
40	200		7	%3,5		
41	33	Normal				

**Çizelge 4.16.** 15 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöplöidi oranları

Hasta No	15. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		5	%2,5		
2	200		2	%1,0	1	%0,5
3	200		8	%4,0		
4	100	Normal				
5	160		2	%1,3	2	%1,3
6	200		3	%1,5		
7	200	Normal				
8	200		5	%2,5	2	%1,0
9	200		10	%5,0		
15	200		7	%3,5		
16	200				75	%37,5
17	200		18	%9,0	36	%18,0
18	200		3	%1,5	3	%1,5
19	200	Normal				
20	200		11	%5,5	4	%2,0
23	200		10	%5,0		
25	200		4	%2,0		
28	200		4	%2,0		
29	200		3	%1,5		
30	100	Normal				
33	200	Normal				
34	65				6	%9,2
35	200	Normal				
36	200				3	%1,5
37	200		38	%19,0		
38	200		4	%2,0		
39	200		5	%2,5		
40	200		7	%3,5		
41	200		8	%4,0		

**Çizelge 4.17.** 16 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	16. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		3	% 1,5		
2	200		5	% 2,5		
3	200		2	% 1,0	1	%0,5
4	SAYILAMADI					
5	200		5	% 2,5	1	%0,5
6	100		8	% 8,0		
7	200	Normal				
8	200		17	% 8,5		
9	200		3	% 1,5		
15	200		1	% 0,5	1	%0,5
16	200		14	% 7,0		
17	200		14	% 7,0		
18	200				13	%6,5
19	200		9	% 4,5		%0,0
20	200				2	% 1,0
23	200		2	% 1,0	1	%0,5
25	100	Normal				
28	200		2	% 1,0	3	% 1,5
29	200		3	% 1,5		
30	SAYILAMADI					
33	200		4	% 2,0	2	% 1,0
34	SAYILAMADI					
35	200		86	% 43,0		
36	200		9	% 4,5		
37	200		5	% 2,5		
38	200		4	% 2,0		
39	200		5	% 2,5		
40	200		6	% 3,0		
41	200		26	% 13,0		

**Çizelge 4.18.** 17 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	17. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		8	%4,0		
2	200		4	%2,0		
3	200		6	%3,0		
4	150		2	%1,3		
5	200				10	%5,0
6	200		9	%4,5		
7	200	Normal				
8	200		14	%7,0		
9	200		16	%8,0		
15	200		4	%2,0		
16	200		2	%1,0	2	%1,0
17	200	Normal				
18	200		3	%1,5		
19	200		8	%4,0		
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	200		4	%2,0		
28	200		2	%1,0		
29	200	Normal				
30	136		4	%2,9	4	%2,9
33	200		13	%6,5		
34	200		3	%1,5		
35	200		4	%2,0		
36	200		3	%1,5		
37	200		5	%2,5		
38	200		6	%3,0		
39	200	Normal				
40	200		6	%3,0		
41	200		4	%2,0		

**Çizelge 4.19.** 18 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	18. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		2	%1,0		
2	200		8	%4,0		
3	200	Normal				
4	160		4	%2,5		
5	200		4	%2,0		
6	200		12	%6,0		
7	200		20	%10,0		
8	200		24	%12,0		
9	200		13	%6,5		
15	200		9	%4,5		
16	200		6	%3,0		
17	200	Normal				
18	200		3	%1,5		
19	200		13	%6,5		
20	200	Normal				
23	50	Normal				
25	200	Normal				
28	200		11	%5,5		
29	200		2	%1,0		
30	200		3	%1,5		
33	200		18	%9,0		
34	200		3	%1,5		
35	200		12	%6,0		
36	200	Normal				
37	200		6	%3,0		
38	200		1	%0,5		
39	200	Normal				
40	200		29	%14,5		
41	200		32	%16,0		

**Çizelge 4.20.** 19 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	19. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200				2	%1,0
2	200	Normal				
3	200	Normal				
4	SAYILAMADI					
5	100	Normal				
6	200	Normal				
7	SAYILAMADI					
8	200	Normal				
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200				112	%56,0
17	200				45	%22,5
18	200	Normal				
19	200				10	%5,0
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	SAYILAMADI					
28	200		3	%1,5		
29	200	Normal				
30	SAYILAMADI					
33	SAYILAMADI					
34	SAYILAMADI					
35	SAYILAMADI					
36	SAYILAMADI					
37	SAYILAMADI					
38	SAYILAMADI					
39	SAYILAMADI					
40	SAYILAMADI					
41	200		3	%1,5		

**Çizelge 4.21.** 20 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	20. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200		3	%1,5		
2	200		15	%7,5		
3	200		7	%3,5	2	%1,0
4	72	Normal				
5	200	Normal				
6	200		6	%3,0		
7	200		14	%7,0		
8	200	Normal				
9	200		3	%1,5	2	%1,0
15	200		3	%1,5	2	%1,0
16	200	Normal				
17	200	Normal				
18	200		7	%3,5	6	%3,0
19	200		3	%1,5	3	%1,5
20	200	Normal				
23	SAYILAMADI					
25	200		5	%2,5		
28	200		10	%5,0		
29	200		4	%2,0		
30	200		4	%2,0		
33	200		11	%5,5		
34	200	Normal				
35	200		4	%2,0		
36	200	Normal				
37	200	Normal				
38	200		5	%2,5	2	%1,0
39	200		2	%1,0		
40	200		3	%1,5		
41	200		8	%4,0		



**Çizelge 4.22.** 21 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nükleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	21. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200	Normal				
2	200		2	% 1,0		
3	200	Normal				
4	SAYILAMADI					
5	200	Normal				
6	200	Normal				
7	SAYILAMADI					
8	200	Normal				
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200		5	%2,5	7	%3,5
17	200				34	%17,0
18	200	Normal				
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	SAYILAMADI					
28	200	Normal				
29	200		7	%3,5		
30	SAYILAMADI					
33	SAYILAMADI					
34	SAYILAMADI					
35	SAYILAMADI					
36	SAYILAMADI					
37	SAYILAMADI					
38	SAYILAMADI					
39	SAYILAMADI					
40	SAYILAMADI					
41	SAYILAMADI					

**Çizelge 4.23.** 22 numaralı kromozom için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	22. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	monozomi	%	trizomi	%
1	200	Normal				
2	200	Normal				
3	200		3	% 1,5		
4	SAYILAMADI					
5	100	Normal				
6	200		6	% 3,0		
7	SAYILAMADI					
8	200	Normal				
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200	Normal				
17	200	Normal				
18	200	Normal				
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	200	Normal				
25	SAYILAMADI					
28	200	Normal				
29	200		4	% 2,0		
30	SAYILAMADI					
33	SAYILAMADI					
34	SAYILAMADI					
35	SAYILAMADI					
36	SAYILAMADI					
37	SAYILAMADI					
38	SAYILAMADI					
39	SAYILAMADI					
40	SAYILAMADI					
41	200		3	% 1,5	2	% 1,5

**Çizelge 4.24.** X kromozomu için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	X. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	KAYIP	%	KAZANIM	%
1	200		3	%1,5		
2	200		15	%7,5		
3	200		7	%3,5	2	%1,0
4	72	Normal				
5	200	Normal				
6	200		6	%3,0		
7	200		14	%7,0		
8	200	Normal				
9	200		3	%1,5	2	%1,0
15	200		3	%1,5	2	%1,0
16	200	Normal				
17	200				4	%2,0
18	200		7	%3,5	6	%3,0
19	200		3	%1,5	3	%1,5
20	200	Normal				
23	SAYILAMADI					
25	200		5	%2,5		
28	200		10	5,0%		
29	200		4	%2,0		
30	200		4	%2,0		
33	200		11	%5,5		
34	200	Normal				
35	200		4	%2,0		
36	200	Normal				
37	200				5	%2,5
38	200				3	%1,5
39	200	Normal				
40	200	Normal				
41	200				2	%1,0

**Çizelge 4.25.** Y kromozomu için değerlendirilen interfaz nukleus sayıları ve saptanan anöploidi oranları

Hasta No	Y. KROMOZOM					
	Sayılan Hücre Sayısı	Patoloji				
		Normal	KAYIP	%	KAZANIM	%
1	200	Normal				
2	200	Normal			3	%1,5
3	*					
4	*					
5	200		10	%5,0		
6	200		18	%9,0		
7	200	Normal				
8	200	Normal			2	%1,0
9	200	Normal				
15	200	Normal				
16	200		12	%6,0		
17	200	Normal	6	%3,0		
18	200		30	%15,0		
19	200	Normal				
20	200	Normal				
23	*					
25	SAYILAMADI					
28	200		56	%28		
29	*					
30	100		3	%3,0		
33	*					
34	165	Normal			2	%1,2
35	200		60	%30,0		
36	*					
37	*					
38	200		2	%1	5	%2,5
39	*					
40	200		4	%1	1	%0,5
41	200				2	%1,0

\* Kadın hastalarda Y kromozomu olmadığı için değerlendirilmemiştir.

Elde edilen veriler bütün olarak değerlendirildiğinde her kromozom için incelenebilen vaka sayısı ve saptanan sayısal anomali oranları Çizelge 4.26'da verilmiştir.

**Çizelge 4.26.** Her bir kromozomda saptanan monozomi, trizomi ve sayısal anomali yüzdeleri

Kromozom	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13-21	14-22	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
Değerlendirilen Olgu Sayısı	29	28	26	27	18	28	26	29	29	28	28	26	27	24	29	26	29	29	17	28	16	17	28	21
Anomali saptanan olgu	7	4	7	9	3	10	7	5	22	-	13	3	12	6	5	7	5	3	3	4	3	1	9	9
Anomali oranı (%)	24,1	14,3	26,9	33,3	16,7	35,7	26,9	17,2	72,4	-	46,4	11,5	44,4	-	13,8	26,9	17,2	10,3	17,6	14,3	18,8	5,9	28,6	32,1
Monozomi saptanan olgu sayısı	5	2	-	6	-	8	4	4	15	-	2	1	9	-	2	6	3	3	-	3	1	1	7	8
Trizomi saptanan olgu sayısı	3	3	7	3	3	2	4	1	9	-	11	2	3	-	4	1	2	-	3	1	2	-	3	1
Monozomi+Trizomi saptanan olgu sayısı	1	1	-	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Hiperloidik olgularda monozomi	2	-	-	2	-	1	-	1	2	-	1	1	1	-	1	2	-	-	-	-	-	-	1	3
Hipodiploidik olgularda Trizomi	-	2	3	2	-	-	1	-	3	-	6	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1

Her hücrede, 22 kromozom ve cinsiyet kromozomları aynı anda değerlendirilememekle birlikte, her hasta için eş zamanlı olarak kromozomlar sayısal olarak değerlendirildiğinden hastaların kromozom sayıları hakkında yaklaşık bir değerlendirme yapılabilir. Bu değerlendirme yapılırken normalden sapan sayımlar (nullozomi, monozomi, trizomi, tetrazomi) değerlendirilmeye alındı. Sayılamayan kromozomlar değerlendirme dışı bırakıldı. Böyle bir değerlendirme yapıldığında 29 hastadaki kromozom sayıları 40 ile 51 arasında değişmektedir. Hastaların toplam kromozom sayılarına göre dağılımı Çizelge 4.27.'de verildi. Hastalarda saptanan kromozom kazanım, kayıp ve toplam kromozom sayıları ise çizelge 4.28'de gösterildi.

**Çizelge 4.27.** Toplam kromozom sayısına göre hastaların dağılımı

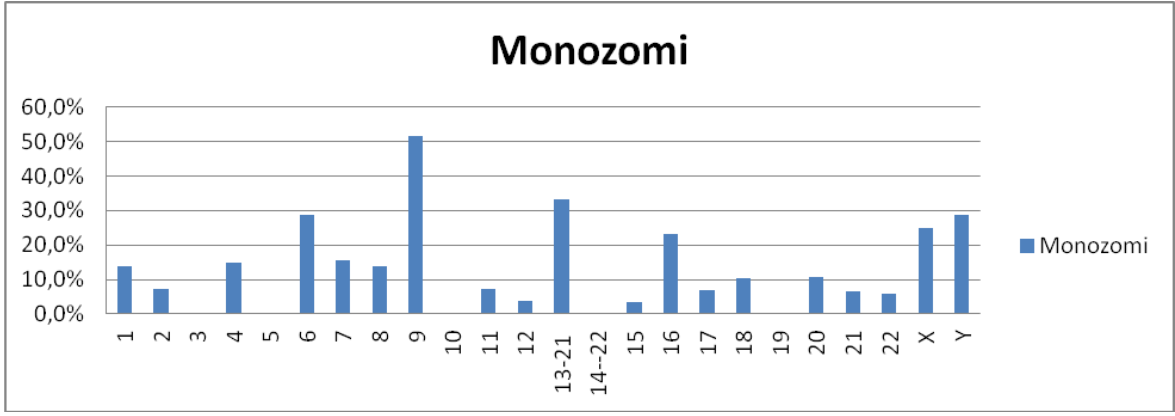
KROMOZOM SAYISI	40	42	43	44	45	□ 46	47	48	49	50	53	TOPLAM HASTA SAYISI
HASTA SAYISI	2	1	6	7	2	2	1	1	4	1	1	29

□ Kromozom sayısı 46 olan iki hasta bulunmaktadır. Bu hastalar, sayısal olarak normal görünse de monozomi ve trizomilere sahiptir.

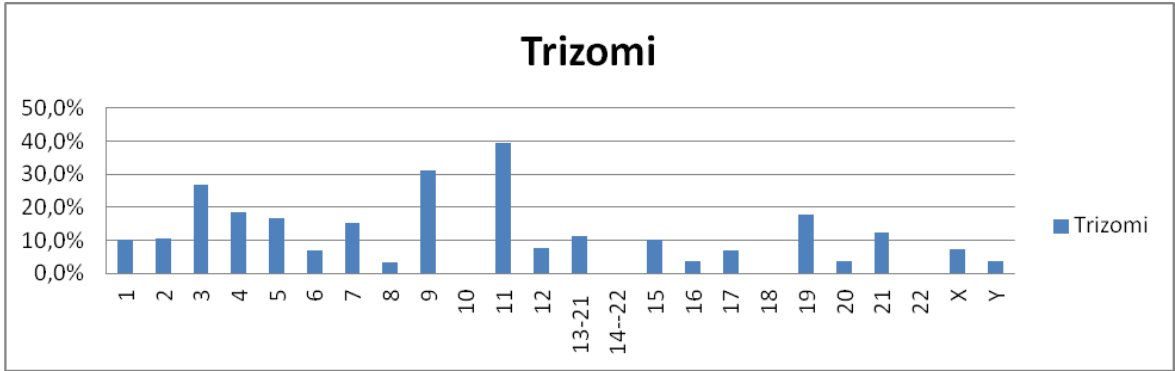
**Çizelge 4.28.** Hastalarda kromozom kayıp ve kazanımlarının gösterimi

Hasta No		Kromozom Sayısı
1	-9, -11	44
2	-6, -8, -9, -13-21, -20	40
3	-4, -8, -X	43
4	-4, -9,	44
5	-4, -9,	44
6	+9, +11, -13-21, -16, -22, -X, -Y	43
7	-1, -2, -4, -9, -20, -X	40
8	+7, -13-21, -16, -17, -18,	43
9	-1, +4, -9, +11, -17,	45
15	-1, -9, +11, -13-21,	44
16	+1, +3, -4, +5, +6, +7, +9, -11, -13-21, +15, -16, +19, +21, -Y	50
17	+3, -4, +5, +6, +7, +9, +11, +13-21, -15, +15, -16, +19, +21, +X, -Y	53
18	+1, -1, +3, +8, -9, +16, +20, +X, -Y	49
19	-1, +5, +9, +11, -12, +13-21, +19,	49
20	+11, +13-21, +15	49
23	+3, -6, -7, -9, +11,	45
25	+12	47
28	+2, -6, -8, +11, -13-21, -X, -Y	43
29	-9, +9, +12, -21,	46
30	+1, +2, -6, +11, +17, -Y	48
33	+2, -2, +3, -6, -9, +9, -13-21, -17, -20, -X	42
34	+4, -8, +9, +11, +15	49
35	+3, +4, -6, -7, -9, +11, -13-21, -16, -Y	43
36	-6, -9,	44
37	-7, -9, -15, +X	44
38	+9, -Y	46
39	-13-21,	45
40	-3, -9, -18	43
41	-6, -7, +7, +9, -16, -18	44

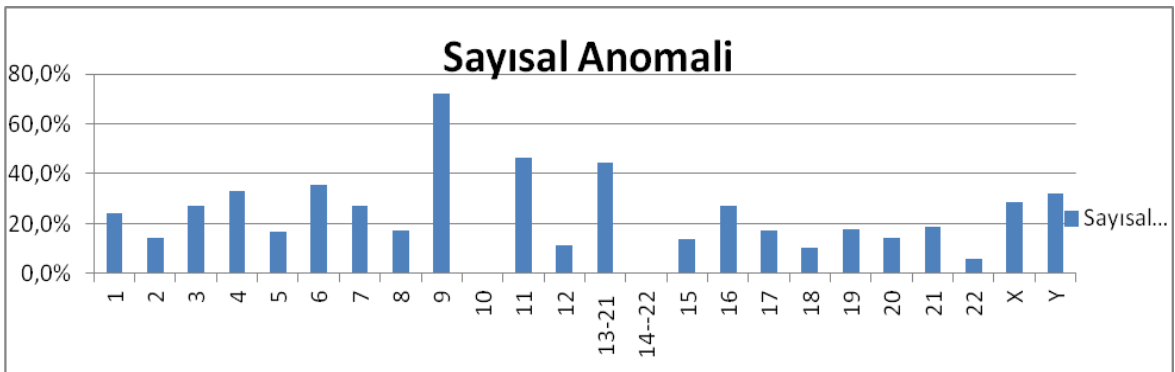
Değerlendirilen her bir kromozomda monozomi, trizomi ve sayısal anomali bulunma yüzdeleri sırasıyla şekil 41., 4.2. ve 4.3.'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1** Kromozomlarda monozomi bulunma yüzdeleri



**Şekil 4.2.** Kromozomlarda trizomi bulunma yüzdeleri



**Şekil 4.3** Kromozomlarda sayısal anomali bulunma yüzdeleri

Çalışmamızda genel olarak her hastada anöploidi saptandı. Non-hiperdiploidi gösteren 20 olgu, hiperdiploidi gösteren 9 oldu saptandı. Kromozom sayısı 46 olan iki hasta

bulunmaktadır. Bu hasta sayısal olarak normal görülse de monozomi ve trizomilere sahiptir (psödodipolodik kuruluş). Sonuç olarak hipodiplodik kruruşu sahip 18 hasta saptandı.

Araştırma sonuçlarımıza göre: en sık monozomi; sırasıyla 9, 6, 16, 7 ve 4 numaralı kromozomlarda, en sık trizomi ise sırasıyla 11, 9, 3, 4 ve 5 numaralı kromozomlarda saptandı. Sayısal anomali saptanan kromozomlar genel olarak değerlendirildiğinde, 9, 11, 6, 4 ve 16 numaralı kromozomların ilk sırada yer aldığı gözlemlendi. En sık monozomi, trizomi ve sayısal saptanan kromozomlar Çizelge 4.29.'de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.29.** Monozomi, trizomi ve sayısal anomalinin en sık görüldüğü kromozomlar

<b>En sık görülen monozomiler (Kromozomda görülme %)</b>	<b>En sık görülen trizomiler (Kromozomda görülme %)</b>	<b>En sık sayısal anomali görülen kromozomlar (Kromozomda görülme %)</b>
Kromozom 9 (%51,7)	Kromozom 11 (%39,3)	Kromozom 9 (%72,4)
Kromozom 6 (%28,6)	Kromozom 9 (%31)	Kromozom 11 (%46,4)
Kromozom 16 (%23,1)	Kromozom 3 (%26,9)	Kromozom 6 (%35,7)
Kromozom 7 (%15,4)	Kromozom 4 (%18,5)	Kromozom 4 (%33,3)
Kromozom 4 (%14,8)	Kromozom 5 (%16,7)	Kromozom 16 (%26,9)

En sık monozomi saptanan 9 ve 6. kromozomlar birlikte değerlendirildiğinde hastaların % 64,3'ünde monozomi saptandı. Bu kromozomlara 16. kromozom eklendiğinde hipodiplodi yakalama oranının %81,5'a, 7. ve 4. kromozomlar da eklendiğinde %85,2'e ulaştı ( Çizelge 4.30).

En sık trizomi saptanan 11 ve 9. kromozomlar birlikte değerlendirildiğinde % 57,1 oranında hastada trizomi saptandı. Bu kromozomlara 3. kromozom eklendiğinde oran % 64 olarak bulundu. En çok trizomi saptanan ilk beş kromozom (kromozom 11, 9, 3, 4, 5) birlikte değerlendirildiğinde hiperdiploidik kuruluş olup yakalanan hasta yüzdesi 76,5'e kadar çıktı( Çizelge 4.30).



Genel olarak değerlendirildiğinde sayısal değişiklikler, en çok 9 ve 11 numaralı kromozomlarda bulundu. Bu iki kromozom birlikte değerlendirildiklerin sayısal düzensizlik bulunan hastaların %85 oranında saptanabildiği görüldü. Bu kromozomlara en sık sayısal düzensizlik görülen üçüncü kromozom olan 6 numaralı kromozom da eklendiğinde belirtilen oran %89,3 ulaştı. En sık sayısal düzensizlik saptanan ilk beş kromozom (4, 6, 9, 11 ve 16 numaralı kromozomlar) bir arada değerlendirildiğinde ise anöploidiyi yakalama oranı %96,4 olarak belirlendi (Çizelge 4.30).

**Çizelge 4.30.** En sık sayısal anomali saptanan kromozomların birlikte değerlendirildiklerinde yakaladıkları sayısal anomali olan hasta oranları

En sık monozomi saptanan kromozomlar		En sık trizomi saptanan kromozomlar		En sık sayısal düzensizlik saptanan kromozomlar	
Birlikte değerlendirilen kromozomlar	Hipodiplodik kuruluşu yakalama oranı(%)	Birlikte değerlendirilen kromozomlar	Hiperdiplodik kuruluşu yakalama oranı(%)	Birlikte değerlendirilen kromozomlar	Sayısal düzensizlik olan kuruluşu yakalama oranı(%)
9, 6	64,3	11, 9	57,1	9, 11	85
9, 6, 16	81,5	11, 9, 3	64	9, 11, 6	89,3
9, 6, 16, 7, 4	85,2	11, 9, 3, 4, 5	76,5	9, 11, 6, 4, 16	96,4

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Multiple myelom, monoklonal plazma hücrelerinin klonal artışı ile ortaya çıkan malign bir hastalıktır (Seidel vd 1998, George ve Sadovsky 1999, Podar vd 2001, Alexandrakis vd 2003, Trikha vd 2003, Kyle vd 2004, Sirohi ve Powles 2004, Dispenzieri ve Lacy 2004, Abroun vd 2004, Tricot ve Fassas 2005). MM malign hastalıkların % 1'ini, tüm hematolojik malignansilerin %15'ini oluşturur. Hastalığın ortalama görülme yaşı erkeklerde 69, kadınlarda 71'dir. Tüm vakaların %5'inden azı 40 yaşın altındadır (Trigot ve Fassas 2005). Ülkemizde hala geniş bir insidans çalışması bulunmamaktadır. Avrupa ve Amerika'da genel toplumda görülme sıklığı 4/100.000 olup erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir. Yine siyah ırkta görülme sıklığı beyazlara göre iki kat daha fazladır. Beyazlar içinde ise en az Asya kökenlilerde görülmektedir (Sirohi ve Powles 2004, Trigot ve Fassas 2005).

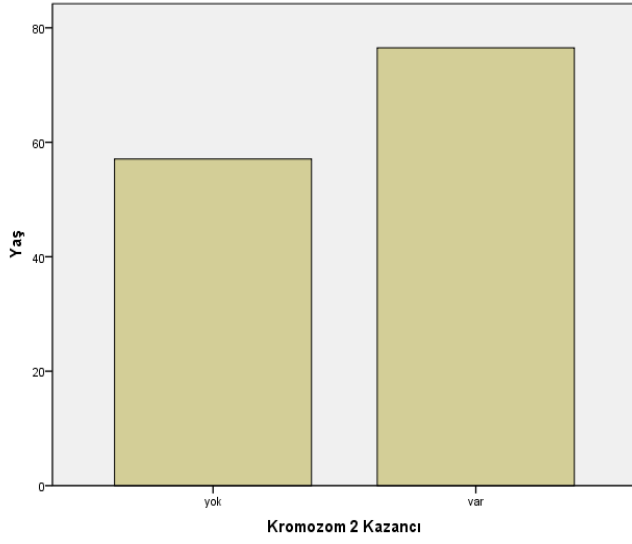
MM'da prognoz oldukça değişkendir. Konvansiyonel tedavi seçenekleri ile ortalama yaşam süresi 3 yıldır. Hastaların ancak %10'u 10 yıldan fazla yaşayabilmektedir. Son 30 yıldaki tedavi konusundaki gelişmelere rağmen MM tam olarak tedavi edilemeyen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Pratt 2002, Fonseca vd 2003, Chen vd 2007, Mohamed vd 2007). Yaş, cinsiyet ırk, alışkanlıklar (sigara, alkol), kronik antijenik stimülasyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıklar, mesleki ve bazı kimyasal maddelere maruziyet, kromozomal bozukluklar gibi çeşitli faktörlerin MM etyolojisinde rol aldığı ileri sürülmüştür. Ancak, sigara ve alkol kullanımı ile myelom arasında ilişki saptanmayan yayınlar da vardır (Dispenzieri vd 2004, Tricot ve Fassas 2005). Kötü sosyo-ekonomik durumların, obezitenin varlığının da myelom gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir (Dispenzieri vd 2004, De roos vd 2006).

Günümüzde, MM'nin patogenezinde tek bir moleküler bozukluk tanımlanamamıştır. MM'nin gelişimi: mutasyonları, kromozomal translokasyonları ve belki de belirli viral enfeksiyonlarca tetiklenen çeşitli genetik anormalliklerin etkisini de içeren çok basamaklı bir olay olarak tanımlanmaktadır (Rettig vd 1997). Malign plazma hücreleri oluşumunda hücre siklusunda, sinyal ileti sisteminde, apoptozda işlevi olan proteinlerin genlerindeki mutasyonların da etkili olduğu gösterilmiştir (Zhang vd 1992, Gülmezoğlu ve Ergüven 1994, Kyle ve Rajkumar 2004). Hastalığın ilerlemesiyle karmaşık genetik anomalilerin arttığı gözlenmiştir (Mohamed 2007). Genetik değişimlerin saptanmasının sadece klinik

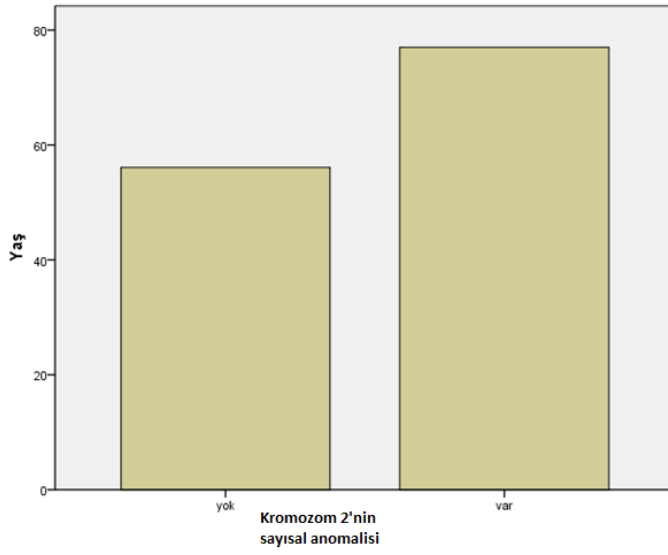
prognoz açısından değil aynı zamanda tedaviye alınacak cevabı belirleyip tedavi alternatiflerin seçiminde de yardımcı olacağı belirtilmiştir (Chen vd 2007, Gülçin 2008). Son yıllarda hastalığın daha genç kişilerde görülmesinin yanı sıra, giderek daha sık gözlemlendiği de bir gerçektir. Bu noktada hastalığın etiopatolojisinde önemli faktör olan genetik anomaliliklerin değerlendirilmesi en önemli ihtiyaçlardan biri olmuştur.

Bu araştırmada, MM tanısı almış (tedavi almamış) 29 olgu incelenmiştir. Bu hastaların 21'i erkek 8'i kadın olup erkek/kadın oranı 2.625'dir. Hastaların yaşları 43 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 63 olarak hesaplandı. Hastaların yaş ortalaması literatüre göre daha genç bulunmuştur. Literatürde hastaların ortalama yaşı 70'dir (Altekruse vd 1975-2007, Kristinsson vd 2007). Hasta sayımız sınırlı olmakla birlikte bizim değerlerimiz, literatürle uyumludur. (Riedel ve Pottern 1992, Kyle 1975, Özsan 2008, Hideshima vd 2004).

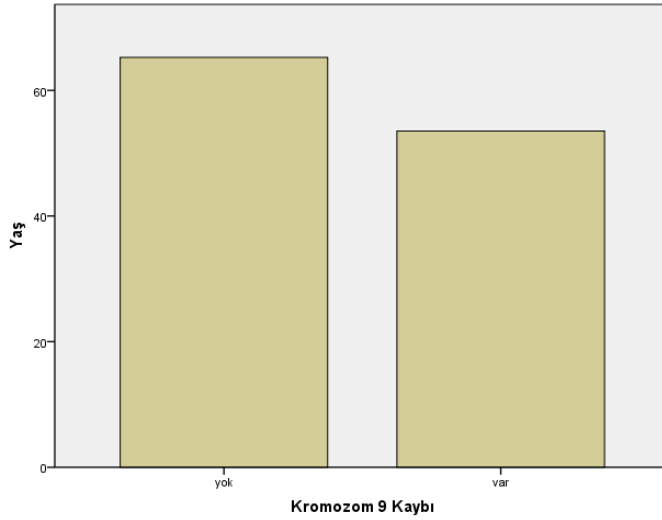
Kromozomların yaş ile ilişkisine bakıldığında kromozom 2 kazancı olan gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0,040$ ). Kromozom 2 sayısal düzensizliği olan ve olmayan gruplar arasında da yaş bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0,006$ ). Kromozom 2 kazancı ve sayısal düzensizliği olan hastaların ortalama yaşı olmayanlardan fazladır. (Şekil 5.1., Şekil 5.2.). Ayrıca kromozom 9 kaybı olan gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0,020$ ). İki numaralı kromozomun aksine, 9 numaralı kromozomun kaybı daha genç hastalarda fazladır (Şekil 5.3.). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olsa da çalışmamızda bulunan hasta sayısı dikkate alındığında, daha geniş hasta serilerinde bu verilerin tekrarlanması doğru olacaktır. Yine geniş örneklerde farklı kromozomlarla yaş ilişkisi de kurulabilir.



**Şekil 5.1.** 2 numaralı kromozomun kazancının görüldüğü hastaların yaş ortalamaları



**Şekil 5.2.** 2 numaralı kromozomun sayısal anomalisinin görüldüğü hastaların yaş ortalamaları



**Şekil 5.3.** 9 numaralı kromozomun kaybının görüldüğü hastaların yaş ortalamaları

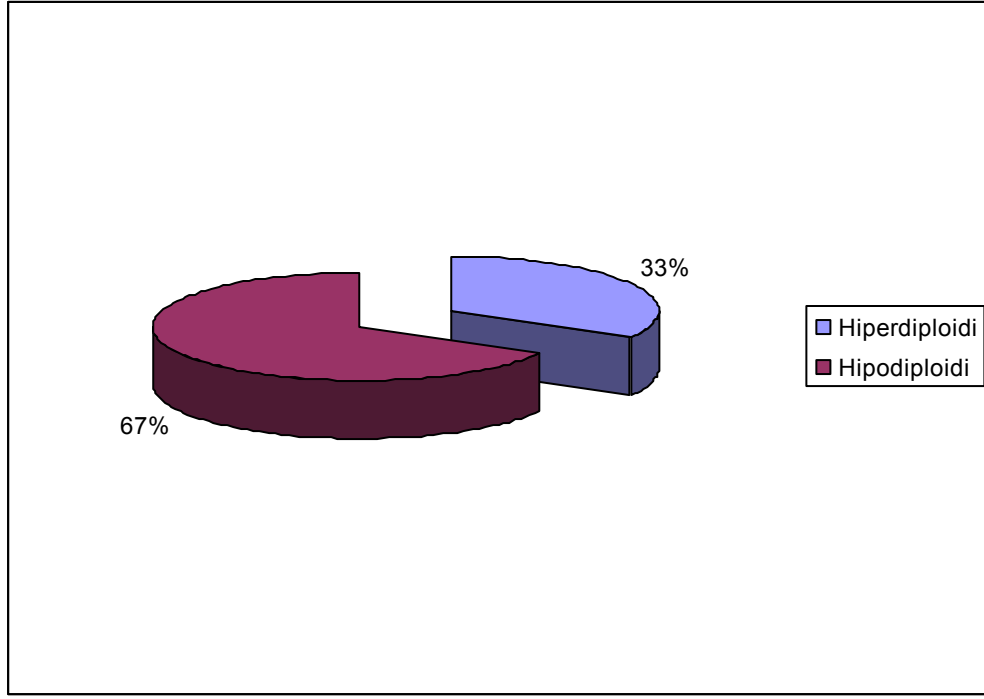
Literatürde, FISH ile yapılan çalışmalara bakıldığında olgu sayılarının 36 ila 169 arasında olduğu görülür (Drach vd 1995, Tabernero vd 1996, Prez- Simo'n vd 1998, Ana vd 2003, Schmidt-Wolf vd 2006, Brousseau vd 2007). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde tüm kromozomlar sayısal olarak değerlendirilmemiştir. Belli kromozomların sayısal düzensizlikleri incelenmiştir. Araştırmamızda ilk tanı MM hastalarını incelemeyi planladığımız için bir yılda ulaşabildiğimiz ve yeterli materyali olan hasta sayısı 29 ile sınırlı kaldı. Daha fazla hasta çalışıldığında, istatistiksel olarak daha fazla anlamlı sonuca ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Sayısal ve/veya yapısal kromozomal anomaliler MM'de çok sık bulunmaktadır (Kuehl vd 2002). Plazma hücrelerinin proliferasyon hızı düşüktür. Bununla ilişkili olarak PCLI (=Proliferatif aktivitenin veya akım sitometrisinde hücre siklusunda S-fazı analizi) düşük saptanır. Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle MM'de kromozom değişikliklerinin saptanması vakaların ancak %30-50'sinde mümkün olmaktadır. Moleküler sitogenetik bir teknik olan FISH, interfaz hücrelerinde sayısal kromozomal değişiklikleri ve tanımlı yapısal değişiklikleri kolaylıkla gösterebilmektedir. Bu nedenle metafaz elde edilmesinin zor olduğu MM kemik iliği/periferik kan örneklerinde FISH yöntemi ile yapılan çalışmalarda başarı oranı, konvansiyonel yöntemlere göre çok fazladır (Cherng vd 1991, Hideshima vd 2004, Sirohi ve Powles 2004, Tricot ve Fassas 2005, Loiseau 2007).

Çalışmamızda, tüm kromozomlar sayısal olarak incelendi. Bu amaçla FISH yöntemi kullanıldı. Sonuç olarak değerlendirilen hastaların tamamında (29 hasta) anöploidi saptandı. Bu sonuç, sayısal değişikliklerin MM’de ilk tanı aşamasında da yaygın olduğunu gösterir. Ayrıca, bu sayısal kromozomal düzensizliklerin saptanmasında FISH yönteminin de doğru bir seçim olduğunu göstermektedir. Konvansiyonel çalışmalarda anormal metafaz elde etme oranı FISH’e göre daha düşüktür. Lai vd, 1995’de yaptıkları çalışmada ise anormal karyotip oranı %47 olarak bulunmuştur. Seong vd, 1998’de yaptıkları çalışmada hastaların 36 (%46)’sında anormal karyotipe bulunmuştur. Smadja vd 2001’de yaptıkları çalışmada hastaların %66’sının kompleks kromozomal anomaliliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında belli kromozomların FISH ile incelenmesi sonucunda %33,2 ve %86 arasında farklı oranlarda anöploidi saptanmıştır. Literatüre baktığımızda FISH yöntemi ile yapılan çalışmalar içinde bize en yakın değerde iki çalışma görmekteyiz. Drach vd on kromozoma özgü proba yaptıkları çalışmada %88 oranında anöploidi saptamıştır (Drach vd1995). Schmidt-Wolf vd 2006’da yaptıkları ve 14 kromozomun incelendiği çalışmada ise hastaların %86’sında (Schmidt-Wolf vd 2006) anöploidi bulunmuştur. Taberero vd yaptıkları çalışmada 52 MM hastasında % 67 oranında anöploidi saptadıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada 7 ve üzerinde prob ile inceleme yapılabilen 41 hastada bu oranın %80,5 çıktığı, oniki ve üzeri prob ile %81,5 ulaştığı vurgulanmıştır, Çalışmamızda sayısal düzensizliklerin %100 oranında saptanmasını, hasta sayısının az (29) olması karşın, tüm kromozomların incelenmesine bağlı olarak açıklanabilir. Verilerimize göre en sık anöploidi saptanan iki kromozom (9 ve 11 numaralı kromozomlar) birlikte değerlendirilmesi ile anöploidi saptama oranı % 85,7’e ulaşmaktadır. En sık anöploidi saptanan ilk beş kromozom (9, 11, 6, 4 ve16 numaralı kromozomlar) bir arada değerlendirildiğinde ise anöploidiyi yakalama oranı %95,8 ulaşmaktadır. Bu sonuç belli sayıda doğru kromozomun tarama için seçiminin, kullanılan prob sayısını arttırmaktan daha önemli olduğunu göstermektedir.

Moleküler sitogenetik yöntemlerin kullanıldığı hiçbir araştırmada tüm kromozomların anöploidideki sıklıkları incelenmemiştir. Sonuç olarak kromozoma özgü anöploidi belirleme olasılığı da verilmemiştir. Literatüre baktığımızda belli kromozomlarda yığılma olsa da aynı kromozom için trizomi ve monozomi görülme sıklıkları araştırmaya göre değişmektedir (Taberero vd 1996 , Drach vd 1995, Pe’rez-Simo’n vd 1998 , Ana vd 2003, Schmidt-Wolf vd 2006, Brousseau vd 2007). Flow sitometri ile yapılan çalışmada trizominin, monozomiden fazla olduğu gösterilmiştir (Latreille vd 1982, Garcia-Sanz vd

1995). Konvansiyonel sitogenetik yöntemle yapılan bir çalışmada MM hastalarının %65'inde hiperdiploidi, %15'inde psödodiploidi, %20'sinde hipodiploidi görülmüştür (Tricot ve Fassas 2005). Literatürde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde konvansiyonel sitogenetik yöntem kullanılan araştırmalarda hiperdiploidi oranının %39-64 arasında, non-hiperdiploidinin ise %36-61 arasında olduğu görülmektedir. FISH ile yapılan çalışmalarda, genellikle belli bazı kromozomlar incelendiği için tüm kromozomları kapsayacak hiperdiploidi ve hipodiploidi yüzdeleri verilmemektedir (Drach vd 1995, Taberero vd 1996, Pe' rez-Simo' N vd 1998, Ana vd 2003, Schmidt-Wolf vd 2006, Brousseau vd 2007). Görülme sıklığı araştırmadan araştırmaya çok değişiklik gösterdiği için daha geniş serilerde daha fazla çalışma yapılması gerekir. Konvansiyonel sitogenetik ile yapılan çalışmalar da ise belirli yüzdelerin verildiğini görüyoruz. Lai vd, 1995'de yaptıkları çalışmada 151 MM'li hasta incelenmiştir. Hiperdiploidi 39 hastada (%30), hipodiploidi 19 hastada (%15) görülmüştür. Calasanz vd 1997'de yaptıkları çalışmaya 217 hasta alınmış, hastaların %33.2'sinde anormal metafaz bulunmuştur. Anormal metafazlarda hiperdiploidi oranı %46, nonhiperdiploidi oranı ise %54 olarak belirtilmiştir. Seong vd, 1998'de yaptıkları çalışmaya yeni tanı konmuş 79 MM hastası dahil edilmiştir. Hastaların 36 (%46)'sında anormal karyotip bulunmuştur. Anormal metafazı olan hastalarda hiperdiploidi %64, nonhiperdiploidi (hipodiploidi ve pseudodiploidi) %36 olarak bulunmuştur. Smadja vd, 2001'de yaptıkları başka bir çalışmada 208 MM hastası dahil edilmiştir. Bu hastalardan 138 (%66) tanesi kompleks kromozomal anomaliliğe sahiptir. Anormal karyotip saptanan metafazların %54'ü hiperdiploid, %46'sı hipodiploid kuruluşa sahiptir. Nilson vd, 2003'de yaptıkları çalışmada toplam 783 MM'li hasta incelenmiştir. Bu çalışmada, hiperdiploidi oranı %39 (308/783), hipodiploidi oranı %27 (212/783), pseudodiploidi %24 (188/783) ve tri-tetraploidi %10 (75/783) olarak bulunmuştur. Özet olarak yukarıda verilen araştırmalar bütün olarak değerlendirildiğinde yöntemden bağımsız olarak (FISH / Konvansiyonel sitogenetik) hiperdiploidi ve hipodiploidi oranlarının çok değişken olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda, psödodiploid kuruluşlu iki olgu dışında bırakıldığında, hipodiploidi oranı %66,6, hiperdiploidi oranı %33,3 olarak saptandı (Şekil 5.4). Hiperdiploidi oranının düşük olması, çalışmamızda incelenen hastaların yaş ortalamalarının literatürde belirtilenden daha genç olması ile açıklanabilir. Yeterli hasta sayısı olmadığı için yaşa göre sayısal anomali dağılımı gösterilememiştir. Hasta sayısı artırılarak bu açıdan verinin değerlendirilme uygun olacaktır.



**Şekil 5.4.** Hipodiploidi ve hiperdiploidi yüzdeleri

Konvensiyonel ve FISH çalışmaları ile MM’de en yaygın görülen kromozom anormalikleri 3., 5., 7., 9., 11., 15. ve 19.cu kromozomların kazancı, (George ve Sadovsky 1999, Tricot ve Fassas 2005) 8.,13.,14. ve X kromozomlarının kaybıdır (George ve Sadovsky 1999). Çalışmamızın sonunda ise en sık olarak 9., 6., 16., 7., 4. kromozomların kaybı ve en sık 11., 9., 3., 4., 5. kromozomların kazanımı saptandı. Literatürde yapılan FISH çalışmalarına baktığımızda tüm kromozomların değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda genellikle MM’de sık rastladığımız monozomi ve trizomiler bakılmıştır. Çalışmamızda en sık trizomi saptanan kromozomların genel olarak literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Literatürden farklı olarak kromozom 4 kazancı da çalışmamızda yüksek oranda saptandı. FISH ile yapılan çalışmalarda incelenen kromozomlar içinde 4 numaralı kromozom bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmalar 4 numaralı kromozomun sayısal değişiklerinin olup olmadığı konusunda bir bilgi verememektedir (Drach vd 1995, Taberero vd 1996, Pe’ rez-Simo’ n vd 1998, Ana vd 2003, Schmidt-Wolf vd 2006, Brousseau vd 2007).Konvensiyonel çalışmalarda ise 4 numaralı kromozom kaybı ve kazancı az sayıda olguda bildirilmiştir (Calasanz vd 1997, Seong vd 1998, Smadja vd 1998). Bizim çalışmamızda en sık bulunan monozomilere baktığımızda literatürden farklı gibi gözükmektedir. Çalışmamızda kullanılan prob karışımları, nedeniyle 13. ve 14. kromozomların anöploidileri değerlendirilememiştir. 13 ve 21. kromozomların incelenmesi



için kullanılan proplar, her iki kromozomun aynı bölgeleri gören ve sinyal kalitesinin de değerlendirilmek için uygun olmadığı proplardı. Ayrıca sınır değerlerin belirlendiği kontrol grup çalışmasında bu prob karışımı için sınır değer %29,4 olarak saptandı. Bu nedenle anöploidi değerlendirmesinde kullanılması uygun görülmedi. Aynı özellikler 14-22. kromozomlar için kullanılan prob için de geçerlidir. Kontrol grubunda 14-22 probu için sınır değer %40 olarak belirlendi. 21 ve 22. Kromozomlar 5. prob karışımında ayrıca bulunduğu için ayrıca değerlendirilebildi. Ancak 13 ve 14. kromozomlar değerlendirilemedi. Sonuçta literatürde monozominin en sık saptandığı iki kromozom değerlendirilemediğinden sonucumuz farklı gibi durmaktadır. Değerlendirilen tüm kromozomların anöploidi yüzdeleri Çizelge 5.1.'de verilmiştir.

**Çizelge 5.1.** Sayısal kromozomal bozuklukların dağılımı

<b>KROMOZOM</b>	<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>	<b>K4</b>	<b>K5</b>	<b>K6</b>	<b>K7</b>	<b>K8</b>	<b>K9</b>	<b>K10</b>	<b>K11</b>	<b>K12</b>
<b>MONOZOMİ</b>	13,8%	7,1%	0,0%	14,8%	0,0%	28,6%	15,4%	13,8%	51,7%	0,0%	7,1%	3,8%
<b>TRİZOMİ</b>	10,3%	10,7%	26,9%	18,5%	16,7%	7,1%	15,4%	3,4%	31,0%	0,0%	39,3%	7,7%
<b>TOTAL ANÖPLOİDİ</b>	24,1%	14,3%	26,9%	33,3%	16,7%	35,7%	26,9%	17,2%	72,4%	0,0%	46,4%	11,5%
<b>K13 - K21</b>	<b>K14 - K22</b>	<b>K15</b>	<b>K16</b>	<b>K17</b>	<b>K18</b>	<b>K19</b>	<b>K20</b>	<b>K21</b>	<b>K22</b>	<b>KX</b>	<b>KY</b>	
33,3%	0,0%	3,4%	23,1%	6,9%	10,3%	0,0%	10,7%	6,7%	5,9%	25,0%	28,6%	
11,1%	0,0%	10,3%	3,8%	6,9%	0,0%	17,6%	3,6%	12,5%	0,0%	7,4%	3,6%	
44,4%	0,0%	13,8%	26,9%	17,2%	10,3%	17,6%	14,3%	18,8%	5,9%	28,6%	32,1%	

Çalışmamız sonucunda hipodiplodi ve hiperdiploidi taraması için kullanılacak hedef kromozomlar belirlendi. Kromozom 9, 6 ve 16 (en sık monozomi saptanan ilk üç kromozom) birlikte değerlendirildiğinde hastaların % 81,5'inde hipodiplodik kuruluş olduğu saptandı. Bu oran en sık monozomi saptanan ilk beş kromozom (9 , 6, 16, 7, 4) incelendiğinde %85,2'ye kadar çıktı. Hiperdiploidik kuruluş, en sık trizomi saptanan ilk beş kromozom (11, 9, 3, 4, 5) birlikte değerlendirildiğinde %75,6 oranında yakalanabildi. En

sık sayısal anomali saptanan ilk beş kromozom(9, 11, 6, 4, 16) birlikte değerlendirildiğinde %96,4 oranında anormal kuruluşu olan hasta saptandı. Bu beş kromozomla çok yüksek oranda sayısal düzensizlik olan olgu yakalansa da, prognostik açısından hiperdiploidi ve hipodiploidinin ayırımı önemli olduğu için, bu ayırımın yapılabildiği kromozomların seçiminin tarama için daha önemli olduğu düşünüldü. Hipodiploidik kuruluşu yakalamak için en sık monozomi görülen ilk üç kromozomun seçimi yeterli görülmektedir. İlk olarak 9,11 ve 6. kromozomlarla başlanıp; % 89,3 sayısal düzensizlik olan, %57,1 hiperdiploidik ve %64 hipodiploidik kuruluş yakalanabilir. Bu kromozomlara 3 ve 16. kromozomlar eklendiğinde anomali yakalama oranı hiperdiploidi için %64'e, hipodiploidi için ise %81,5 çıkar. Sonuç olarak tarama için hedef kromozomlar: 9, 11, 6, 3 ve 16 olarak tanımlanabilir.

Kanser patolojisinde tümör supressor genler ve/veya onkogenler ve bunların fonksiyonları yakından araştırılmaktadır. MM'de sık anöloidi görülen kromozomlardan biri kromozom 9; p15 (CDKN2B,INK4B) ve p16 (CDKN2A, INK4A) tumor baskılayıcı genini (Hirama vd 1995), kaybı veya delesyonu görülen kromozom 13; retinoblastoma (RB) genini taşır (Lee vd 1990). MM'de önemli spesifik genlerin bilinmesinin, gen teröpatik yaklaşımların gelişimini sağlayacağı ileri sürülmüştür (Schmidt-Wolf Gd ve Schmidt-wolf Ig 2003). Hiperdiploid MM hastalarının, tedaviye verdikleri yanıtın non-hiperdiploid MM'li hastalara göre daha iyi olduğu bilinmesine karşın sayısal bozuklukların prognostik önemi hala tartışmalıdır (Chng ve Fonseca 2005). Hiperdiploidi (genellikle trizomi 6, 9, 17) pozitif prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (Prez-simon vd 1998). Elimizdeki verilerle saptanan anöploidilerin prognostik anlamlılığı konusunda bir şey söylenememektedir. Çalışmamız sonunda saptanan sayısal kromozomal değişikliklerin hastalık süresince takip edilerek prognozla ilişkilendirilmesi gerekmektedir. Erken dönemde yüksek oranda sayısal anomali olduğu belirtilmekle birlikte benzer çalışmalar arttırıldığında, anöploidi taraması erken prognostik belirteçler içinde yer alabilecektir.

Sonuç olarak;

- Bu çalışmada ilk tanı alan 29 multiple myeloma hastalarında, FISH yöntemi kullanılarak %100 sayısal düzensizlik saptandı.
- Literatürden farklı olarak hipodiploidi %66 oranında, hiperdiploidi %33 oranında saptandı.
- İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bazı kromozomlardaki sayısal düzensizliklerin birliktelik gösterdiği saptandı ( $p<0,005$ ). Ancak bu verilerin kullanılabilmesi için vaka sayısının artırılması gerekmektedir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı gözükse de geniş serilerde çalışılması gerekmektedir.
- Anöploidi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı.
- Kromozom 2 anöploidisi ve kazanımı ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Daha yaşlı hastalarda, kromozom 2 sayısal düzensizlikleri daha fazla saptandı.
- Kromozom 9 kaybı olan hastalar ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Daha genç hastalarda kromozom 9 kaybı daha fazla bulundu.
- Kromozom 2 ve 9 dışında, yaşla kromozom sayısal düzensizlikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- En sık 9, 6, 16, 7 ve 4 numaralı kromozomların monozomisi saptandı.
- En sık 11, 9, 3, 4, ve 5 numaralı kromozomların trizomisi saptandı.
- En sık monozomi saptanan üç kromozom (9,6,16) bir arada değerlendirildiğinde % 81,5 oranında, beş kromozom (9,6,16, 7, 4) birlikte değerlendirildiğinde ise % 85,2 oranında hipodiploidik kuruluşlu hasta saptandı.
- En sık trizomi saptanan üç kromozom (11,9,3) bir arada değerlendirildiğinde %64, beş kromozom (11, 9, 3, 4, 5) birlikte değerlendirildiğinde ise %76,5 oranında hiperdiploidik kuruluşa sahip hasta saptandı.
- En sık sayısal düzensizlik olan ilk 5 kromozom (4, 6, 9, 11 ve 16) seçilerek %95,8 oranında sayısal anomalisi olan hasta tanımlanabildi.
- MM'de sayısal düzensizlikleri tanımlamada kullanılacak tarama testi için hedef kromozomlar; 9, 11, 6, 3 ve 16 olarak tanımlandı.

## KAYNAKLAR

- Abroun, S., Ishikawa, H., Tsuyama, N., Liu, S., Li, F.J., Otsuyama, K., Zheng, X., Obata, M., Kawano, M.M. 2004. Receptor synergy of interleukin-6(IL-6) and insulin-like growth factor-I that highly express IL-6 receptor  $\alpha$  myeloma cells. *Blood*, 103(6); 2291-2298.
- Ahmann, G.J., Jalal, S.M., Juneau, A.L., Eric, R.J., Curtis, A.C., Gordon, W.H., Dewald, Philip, R., Greipp, A. 1998. Novel three-colour clone-specific fluorescence in situ hybridization procedure for monoclonal gammopathies. *Cancer Genet Cytogenet*, 101; 7-11.
- Alexandrakis, M.G., Passam, F.H., Boula, A., Christophoridou, A., Aloizos, G., Roussou, P., Kyriakou, D.S. 2003. Relationship between circulating serum soluble interleukin-6 receptor and the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in multiple myeloma. *Ann Hematol. Jan*, 82(1); 19-23.
- Altekruse, S.F., Kosary, C.L., Krapcho, M., et al. 1975-2007. SEER cancer statistics review, Bethesda, MD: National Cancer Institute. ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/index.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html).)
- Anwar, N., Mohamed, G., Bentley, Michelle, L., Bonnett, J., Zonder, A., Al-Katib. 2007. Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotypes. *J Hematoloji*, 82; 1080-1087.
- Anuj, M., Teru H., Kenneth C. A. 2010. Multiple myeloma: biology of disease. *Blood*, S5-S11
- Atamer, T. 2004. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi*, 2(1); 60-69.
- Avet-Loiseau, H. 2007. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 20(4); 625-635.

- Avet-Loiseau, H., Daviet, A., Brigaudeau, C., Callet-Bauchu, E., Terre, C., Lafage-Pochitaloff, M., Desangles, F., Ramond, S., Talmant, P., Bataille, R. 2001. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence insitu hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophonede Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood*, 97; 822-825.
- Avet-Loiseau, H., Facon, T., Grosbois, B., Magrangeas, F., Rapp, M.J., Harousseau, J.L., Minvielle, S., Bataille, R. 2002. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*, 99; 2185-2191.
- Barlogie, B., Smallwood L, Smith T, Alexanian R. 1989. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann intern MED*, 110; 521.
- Barlogie, B., Shaughnessy, J., Tricot, G., Jacobson, J., Zangari, M., Anaissie, E., Walker, R., Crowley, J. 2004. Treatment of multiple myeloma. *Blood*, 103(1); 20-32.
- Barlogie, B., Shaughnessy J., Epstein J. 2005. Plasma cell myeloma. 7th. Newyork: McGraw-Hill Professional. 1501-1533
- Bataille, R., Boccadoro, M., Klein, B., Durie, B., Pileri, A. 1992. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*, 80; 733-737.
- Bence Jones, H. 1948. On a new substance occurring in the urine of a patient with multiple myeloma. *Philos Trans R Soc Lond*, 138; 55-62.
- Bergsagel, D.E. 1991. Plasma cell myeloma. Biology and treatment. *Ann Rev Med*, 42; 167-171.

- Brenner, H., Gondas, A., Pulte, D. 2008. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*, 111; 2521-2526.
- Brown, L.M., Gridley, G., Pottern, L.M. 2001. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control*, 12; 117-125.
- Brown, L.M., Pottren, L.M., Silverman, D.T. 1997. Multiple myeloma among blacks and whites in the United States : role of cigarettes and alcoholic beverages. *Cancer Causes Control*, 8; 610-614.
- Calasanz, M.J, Cigudosa, J.C., Odero, M.D., Garcia-Foncillas, J., Marin, J., Ardanaz, M.T., Rocha, E., Gullon, A. 1997. Hypodiploidy and 22q11 rearrangements at diagnosis are associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 98; 418-425.
- Calasanz, M.J., Cigudosa, J.C., Odero, M.D., Ferreira, C., Ardanaz, M.T., Fraile, A., Carosso, J.L., Sole, F., Cuesta, B., Gullon, A. 1997. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. *Genes Chromosomes Cancer*, 18; 84-93.
- Carrasco, DR., Tonon G., Huang Y. 2006. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*, 9: 313-325.
- Cesana, C., Klersy, C., Barbarano, L. 2002. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 20; 1625-1634.
- Child, J.A., Crawford, S.M., Norfolk, D.R., O'Quigley, J., Scarffe, J.H., Struthers, L.P. 1983. Evaluation of serum beta 2-microglobulin as a prognostic indicator in myelomatosis. *Br J Cancer*. Jan;47(1):111-4.

- Chang, H., Li, D., Zhuang, L., Nie, E., Bouman, D., Stewart, A. K., Chun, K. 2004. Detection of chromosome 13q deletions and IgH translocations in patients with multiple myeloma by FISH: comparison with karyotype analysis., *Leukemia & Lymphoma*, 45(5); 965-969.
- Chen, L., Li, J., Xu, W., Qiu, H., Zhu, Y., Zhang, Y., Duan, L., Qian, S., Lu, H. 2007. Molecular cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma studied by interphase fluorescence in situ hybridization. *Exp Oncol*, 29(2 ): 116-20.
- Chesi, M., Bergsagel, P.L., Brents, L.A., Smith, C.M., Gerhard, D.S., Kuehl, W.M. 1996. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood*, 88; 674-681.
- Chesi, M., Nardini, E., Brents, L.A., Schrock, E., Ried, T., Kuehl, W.M., Bergsagel, P.L. 1997. Frequent translocation(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet*, 16; 260-264.
- Chng, W.J., Fonseca, R. 2005. Risk stratification of patients with newly diagnosed multiple myeloma: optimizing treatment based on pretreatment characteristics. *Clin Lymphoma Myeloma*, 6; 200-207.
- Chng, W.J., Van Wier, S.A., Ahmann, G.J., Winkler, J.M., Jalal, S.M., Bergsagel, P.L., Chesi, M., Trendle, M.C., Oken, M.M., Blood, E., Henderson, K., Santana-Da'vila, R., Kyle, R.A., Gertz, M.A., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Greipp, P.R., Fonseca, R.A. 2005. Validated FISH trisomy index demonstrated the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS. *Blood*, 106; 2156-2161.
- Correa, A., Jackson, L., Mohan, A. 2000. Use of hair dyes, hematopoietic neoplasms and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma. *Cancer invest*, 18; 467-479.

- Cremer, F.W., Billa J., Buck I. 2005. Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer*, 44: 194-203.
- Cremer, F.W., Kartal, M., Hose, D., Bila, J., Buck, I., Bellos, F., Raab, M.S., Brough, M., Moebus, A., Hager, H.D., Goldshmidt, H., Moos, M., Batram, C.R., Jauch, A. 2005. High incidence and intraclonal heterogeneity of chromosome 11 aberration in patients with newly diagnosed multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH, Germany. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 161; 116-124
- De Roos, A.J., Baris, D., Weiss, N., Herrinton, L.J. 2006. Multiple Myeloma. *Cancer Epidemiology and prevention*, 3rd edition, Oxford University Press, Newyork, 919-945.
- Debes-Marun, C.S., Dewald, G.W., Bryant, S., Picken, E., Santana-Da´vila, R., Gonza´lez-Paz, N., Winkler, J.M., Kyle, R.A., Gertz, M.A., Witzig, T.E., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Rajkumar, S.V., Lust, J.A., Greipp, P.R., Fonseca, R. 2003. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*, 17; 427-436.
- Debes-Marun, C.S., Dewald, G.W., Bryant, S., Picken, E., Santana- Davila, R., Gonzalez-Paz, N., Kyle, RA., Gertz, MA., Dispenzieri, A., Lacy, MQ., Greipp, PR. 2003. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*, 102; 2562-2567.
- Desikan, R., Barlogie, B., Sawyer, J., Ayers, D., Tricot, G., Badros, A., Zangari, M., Munshi, N.C., Anaissie, E., Spoon, D., Siegel, D., Jagannath, S., Vesole, D., Epstein, J., Shaughnessy, J., Fassas, A., Lim, S., Roberson, P., Crowley, J. 2000. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*, 95(12); 4008-4010.



- Dewald, G.W., Therneau, T., Larson, D., Lee, Y.K., Fink, S., Smoley, S., Paternoster S, Adeyinka A, Ketterling R, Van Dyke DL, Fonseca R, Kyle R. 2005. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood*, 106; 3553-3558.
- Dewald, G.W., Kyle, R.A., Hicks, G.A., Greipp, P.R. 1985. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood*, 66; 380-390.
- Dewald, G.W., Therneau, T., Larson, D., Lee, Y.K., Fink, S., Smoley, S., Paternoster, S., Adeyinka, A., Ketterling, R., Van Dake, D.L., Fonseca, R., Kyle, R. 2005. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/ or interphase at diagnosis of myeloma. *Blood*, 106(10).
- Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Therneau, T.M. 2001. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc*, 76; 476-487.
- Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Greipp, P.R. Multiple Myeloma. In: Greer, J.P., Foerster, J., Lukens, J.N., Rodgers, G.M., Paraskevas, F., Glader, B. editors. *Wintrobe's clinical hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 2583-2635.
- Drach, J., Angerler, J., Schuster, J., Rothermundt, C., Thalhammer, R., Haas, O.A., Jager, U., Fiegl, M., Geissler, K., Ludwig, H. 1995. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 86; 3915-3921.
- Drach, J., Angerler, J., Schuster, J., Thalhammer, R., Jager, U., Fiegl, M., Geissler, K., Lechner, K., Ludwig, H. 1995. Clonal chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 36; 144.

- Drach, J., Sagaster, V., Ackermann, J., Kaufmann, H. 2006. Prognostic factors for multiple myeloma, *Hematology (EHA Educ Program)*, 2; 196-200.
- Drach, J., Schuster, J., Nowotny, H., Angerler, J., Rosenthal, F., Fiegl, M., Rothermundt C, Gsur A, Jäger U, Heinz R. 1995. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*, 55; 3854-3859.
- Drach, J., Schuster, J., Nowotny, H., Angerler, J., Rosenthal, F., Fiegl, M., Rothermundt, C., Gsur, A., Jaeger, U., Heinz, R., Lechner, K., Ludwig, H., Huber, H. 1995. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*, 55; 3854-3859.
- Dubrey, S., Mendes, L., Skinner, M., Falk, R.H. 1996. Resaolution of Heart F ilure in Patients with AL Amyloidosis. *Ann Intern Med*, 125; 481-484.
- Durie, B.G. 1992. Cellular and molecular genetics features of myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*, 6; 463-477.
- Durie, B.G., Kyle, R.A., Belch, A., Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, San Miguel J, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B; 2003. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*, 4; 379-398.
- Durie, B.G., Salmon, S.E. 1975. A.:clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36; 842-854.
- Evangelos, T., Vangelis EP., Meletios-Athassios D. 2006. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leukemia&Lymphoma*, 47(5): 803-814.

- Fassas, A.B., Spencer, T., Sawyer, J., Zangari, M., Lee, C.K., Anaissie, E., Muwalla F, Morris C, Barlogie B, Tricot G. 2002. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 118; 1041-1047.
- Flactif M., Zandecki M., Lai JL.1995. Interphase fluorescence in situ hybridization(FISH) as a powerful tool for the detection of aneuploidy in multiple myeloma. *Leukemia*, 9: 2109-14
- Fonseca, R., Dewald G., Coignet L. 1999. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 13: 1169-1180.
- Fonseca, R., Barlogie, B., Bataille, R., Bastard, C., Bergsagel, P.L., Chesi, M., Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR, Kuehl WM, Hernandez JM, Minvielle S, Pilarski LM, Shaughnessy JD Jr, Stewart AK, Avet-Loiseau H. 2004. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*, 64; 1546-1558.
- Fonseca, R., Bergsagel, P.L, Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A.K., Morgan, G., Van Ness, B., Chesi, M., Minvielle, S., Neri, A., Barlogie, B., Kuehl, W.M., Liebisch, P., Davies, F., Chen-Kiang, S., Durie, B.G.M., Carrasco, R., Sezer, O., Reiman, T., Pilarski, L., Avet-Loiseau, H. 2009. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23; 2210-2221.
- Fonseca, R., Blood, E., Rue, M., Harrington, D., Oken, M.M., Kyle, R.A., Dewald, G.W., Ness, B.V., Wier, A., Henderson, K.J., Bailey, R.J., Greipp, P.R. 2003. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*, 101(11);
- Fonseca, R., Debes-Marun, C.S., Picken, E.B., Dewald, G.W., Bryant, S.C., Winkler, J.M., et al. 2003. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*, 102; 2562-2567.

- Fonseca, R., San Miguel, J. 2007. Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am*, 21; 1115-1140.
- French, JD., Tschumper, RC., Jelinek, DF. 2000. Dissection of the signaling requirements of interleukin-6 stimulated myeloma cell growth. *Acta Oncol*, 39, 777-781.
- Garcia-Sanz, R., Orfao, A., Gonzales, M., Moro, M.J., Hernandez, J.M., Ortega, F., Borrego, D., Carneo, M., Casanova, F., Jimenez, R., Portero, J.A., San Miguel, J.F. 1995. Prognostic implications of DNA aneuploidy in 156 untreated multiple myeloma patients. Castelano-Leones (Spain) Cooperarive Group for the study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol*, 90; 106-112.
- George, ED., Sadvosky, R. Multiple Myeloma: Recognition and Management. *Am Fam physician*. 1999 Apr 1; 59(7):1885-1994
- George, E.D., Sadvosky, R. 1999. Multiple Myeloma: Recognition and Management. *Am Fam physician*, 59(7); 1885-1994. yukardakiyle aynı değilmi????
- Greipp PR., Trendle MC., Leong T. 1999. Is flow cytometric DNA content hypodiploid prognostic in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 35: 83-9.
- Greipp, P.R., Raymond, N.M., Kyle, R.A. 1981. Multiple myeloma: significance of plasmablasticsubtype in morphological classification. *Blood*, 57; 333-338.
- Greipp, PR., San., Miguel, J., Durie, BG., Crowley, JJ., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadoro M, Child, JA., Avet-Loiseau H, Kyle, RA., Lahuerta, JJ., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I., Westin, J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, May 20;23(15):3412-20.
- Grosbois, B., Jegu, P., Attal, M., Payen C, Rapp MJ, Fuzibet JG, Maigre M, Bataille R.1999. Familial multiple myeloma: Report of fifteen families. *Br J Haematol*, 105; 768-774.

- Gutierrez, N.C., Castellanos, M.V., Martin, M.L., Mateos, M.V., Hernandez, J.M., Fernandez, M., Carrera, D., Rosinol, L., Ribera, J.M., Ojanguren, J.M., Palomera, L., Gardella, S., Escoda, L., Hernandez-Boluda, J.C., Bello, J.L., Rubia, J., Lahuerta, J.J. and Miguel, J.F. 2007. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia*, 21; 143-150.
- Gutierrez, N.C., Garcia, J.L., Hernandez, J.M., Lumberras, E., Castellanos, M., Rasillo, A., et al. 2004. Prognostic and biologic significance of chromosomal imbalances assessed by comparative genomic hybridization in multiple myeloma. *Blood*, 104; 2661-2666.
- Güran, S. Hematolojik hastalıklarda sitogenetik, Temel moleküler hematoloji kursu, Ankara.
- Hallek, M., Bergsagel, P.F., Anderson, K.C. 1998. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*, 91; 3-21.
- Hanamura, I., Iida, S., Akano, Y., Hayami, Y., Kato, M., Miura, K., Harada, S., Banno, S., Wakita, A., Kiyoi, H., Naoe, T., Shimizu, S., Sonta, S.I., Nitta, M., Taniwaki M., Ueda R. 2001. Ectopic expression of MAFB gene in human myeloma cells carrying (14;20)(q32;q11) chromosomal translocations. *Jpn J Cancer Res*, 92; 638-644.
- Hata, H., Matsuzaki, H., Yoshida, M., Sonoki, T., Kuribayashi, N., Nagasaki, A., Kimura, T., Harada, N., Takatsuki, K. 1997. Hyperdiploid myeloma cells as an indicator of poor prognosis and drug refractoriness. *Int J Hematol*, 66; 219-226.
- Hayashi, T., Hideshima, T., Anderson, K.C. 2003. Novel therapies for multiple myeloma. *Br J Haematol*, 120; 10-17.

- Hideshima, T., Bergsagel, P.L., Kuehl, W.M., Anderson, K.C. 2004. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*, 104; 607-618.
- Hind, C.R.K., Baitz, M.L., Pepys, M.B. 1986. Amyloidosis in multiple myeloma and other paraproteinaemias, edited by W Delamore, Churchill Livingstone, Edinburg. 234.
- Hirama T., Koeffler HP. 1995. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood*, 86: 841-854.
- Hirano, T., Akira, S., Taga, T., Kishimoto, T. 1990. Biological and clinical aspects of Interleukin 6. *Immunol Today*, 11(12); 443-449.
- [http://www.multiplemyeloma.org/about\\_myeloma](http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma)
- Huang, S.Y., Yao M., Tang J.L., Tsay W, Lee FY, Liu MC, Wang CH, Chen YC, Shen MC, Tien HF. 2005. Clinical significance of cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization analysis in newly diagnosed multiple myeloma in Taiwan, 16, 1530-1538.
- Jeffrey, R., Sawyer. 2011. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genetics*, 204. 3-12
- Jelinek, D.F. 1999. Mechanisms of myeloma cell growth control. *Hematol Oncol Clin North Am*, 13(6); 1145-1157.
- Jo, Caers., Isabelle V., Hendrick De R., Lucienne M., Fabienne T., Rik S., Ben Van C., Karin V. 2008. Multiple myeloma-an update on diagnosis and treatment
- Jomston, J.M., Grufferman, S., Bourguet, C.C. 1985. Socioeconomic status and risk of multiple myeloma. *J Epidemiol Community Health*, 39; 175-178.
- Joshua, D.E., Brown, R.D., Gibson, J. 1994. Prognostic Fascort in Myeloma What They Tell Us About the pathophysiology of the Disease. *Leuk Lymph*, 15; 375-381.

- Keklikoglu, M., Tuzcu, M. 1995. The merc manual. Nobel Kitap, 16. baskı, İstanbul, 1253-1256.
- Kenneth, C., Anderson and Ruben D. Carroscio. 2011 Pathogenesis of Myeloma. *Annu.Rev.Pathol. Mech. Dis*, 6: 249-74.
- Kılıçturgay, Kaya. 1997. İmmünoloji. Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, 24.
- Königsberg, R., Zojer, N., Ackermann, J., Kroemer, E., Kittler, H., Fritz, E., Kaufmann, H., Noesslinger, T., Riedl, L., Gisslinger, H., Jäger, U., Simonitsch, I., Heinz, R., Ludwig H., Huber, H., Drach, J. 2000. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 18(4); 804-812.
- Kristinsson, SY., Landgren, O., Dickman, PW., Derolf, AR., Björkholm, M. 2007. Patterns of survival in multiple myeloma: a population- based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*, 25:1993-9.
- Kuehl, WM, Bergsagel PL. 2002. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nat. Rev. Cancer*, 2:175–87
- Kuehl, W.M., Bergsagel, P.L. 2002. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Nat Rev Cancer*, 2; 175-187.
- Kuku, I., Bayraktar, MR., Kaya, E., Erkurt, MA., Bayraktar, N., Cikim, K., Aydogdu, I. 2005. Serum proinflammatory mediators at different periods of therapy in patients with multiple myeloma. *Mediators Inflamm*, Aug 14;2005(3):171-174.
- Kumar, S.K., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111; 2516-2520.
- Kurt, Bommert., Ralf C., Bargou., Thorsten Stühmer. 2006. Signalling and survival pathway in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 1574-1580.

- Kyle, RA.: Classification and diagnosis of monoclonal gammopathies. Rose, NR., Friedman, H., Fahey, JL.,(eds). 1986. Manual of Clinical Laboratory Immunology Washington, DC, American Society for Microbiology, p 152.
- Kyle, R.A, Lust, J.A. 1989. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Semin Hematol*, 26;176-200.
- Kyle, R.A. 1975. Subject Review Multiple Myeloma. Review of 869 Cases *Mayo Clin Proc*, 50; 29-40.
- Kyle, R.A. 1993. 'Benign' Monoclonal gammopathy after 20 to 35 years of follow –up. *Mayo Clin Proc*, 68; 26-36.
- Kyle, R.A. 1994. Multiple myeloma. How did it begin? *Mayo Clin Proc*, 69; 680-683.
- Kyle, R.A. 1997. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Solitary plasmacythoma: Implications for progression yo overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1; 71-87.
- Kyle, R.A., Beard, C.M., O'Fallon, W.M., Kurland, L.T. 1994. Incidence of multiple myeloma in Olmsted Country, Minnesota: 1978 through 1990, with a reiew of the trend since 1945. *J Clin Oncol*, 12; 1577-1583.
- Kyle, R.A., Gertz, M.A., Witzig, T.E. 2003. Review of 1.027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78; 21-33.
- Kyle, R.A., Grepp, P.R. 1980. Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 302(24); 1347-1349.
- Kyle, R.A., Rajkumar, S.V. 2004. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 351; 1860-1873.
- Kyle, R.A., Rajkumar, S.V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23; 3-9.



- Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., Lust, J.A. 2004. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. Greer, J.P, Foerster, J., Lukens, J.N., Rodgers, G.M., Paraskevas, F., Glader, B. editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2565-2581.
- Lai, J.L., Zandecki, M., Mary, J.Y., Bernardi F, Izydorczyk V, Flactif M, Morel P, Jouet JP, Bauters F, Facon T. 1995. Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood*, 85; 2490-2497.
- Latreille, J., Barlogie B., Dosik G., Johnston DA., Drewinko B., Alexanian R. 1980. Cellular DNA content as a marker of human multiple myeloma. *Blood*, 55: 403-8.
- Latreille, J., Barlogie B., Johnston DA., Drewinko B., Alexanian R. 1982. Ploidy and proliferative characteristics in monoclonal gammopathies. *Blood*, 59: 43-51
- Law, I.P., Blom, J. 1977. Secondary malignancies in patients with multiple myeloma. *Oncology*, 34; 20.
- Lee, WH., Bookstein RE., Lee EYHP. 1990. Molecular biology of the human retinoblastoma gene. *Tumor supressor Genes*. Edited by G. Klein. New York, Marcel Dekker, pp 169-199.
- Lichtenstein, A., Tu, Y., Fady, C. 1995. Interleukin-6 inhibits apoptosis of malignant plasma cells. *Cell Immunol*, 162; 248-255.
- Lust, JA., Donovan, KA. 1999. The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 13, 1117-1125.
- Magrangeas, F., Lode, L., Wulleme, S., Minvielle, S., Avet-Loiseau, H. 2005. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia*, 19; 191-194.
- Malpas, J.S., Bergsagel, D.E., Kyle, R.A., Anderson, C.S. 1998. Multiple myeloma: biology and management. Oxford University Press,

- Margan, R.J., Gonchoroff, N.J., Katzman, J.A., Witzig, T.E, Kyle, R.A., Greipp, P.R. 1989. Detection of hypodiploidy using multi-paramater flow cytometric analysis: a prognostic indicator in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 30; 195-200.
- Martins, G., Calame, K. 2008. Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes. *Annu. Rev.Immunol*, 26:133–69
- Matanoski, G.M., Seltser, R., Sartwell, P.E., Daimond, E.L., Eliot, E.A. 1975. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *Am J Epidemiol*, 101; 199-210.
- McCarthy, J., Proctor, S.J. 1991. Cerebral involvement in multiple myeloma. *Cancer*, 67;1900.
- McHeyzer-Williams LJ, Driver DJ, McHeyzer-Williams MG. 2001. Germinal center reaction. *Curr.Opin. Hematol*, 8:52–59
- McLaughlin, J.K., Malke, H.S., Linet, M.S. 1988. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health*, 43; 7-10.
- Melcion, C., Mougnot, B., Baudouin, B. 1984. Renal failure in myeloma: relationship with isoelectric point of immunoglobulin light chains. *Clin Nephrol*, 22; 138-143.
- Mitsiades, N., Mitsiades, CS., Poulaki, V. 2002. Biological sequeale of nuclear factor-kappa blockade in multöple myeloma. therapeutic applications. *Blood*, 99, 4079-4086.
- Mohamed, A.N., Bentley, G., Bonnett, M.L., Zonder, J., Al-Katib, A. 2007. Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotypes. *Am J Hematol*, 82; 1080-1087.

- Mohamed, Anwar N., Bentley Gail., L. Bonett, Michelle., Zonder, Jeff., Al-Katip, Ayad. 2007. Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotips. *Am. J. Hematol*, 82:1080-1087.
- Munshi, N.C. 2008. Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology*, 297.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: and overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*, 1998. 16; 3832-3842.
- Nahi, H., Sutlu T., Jansson M., Alici E., Gahrton G. 2011. Clinical impact of chromosomal aberrations in multiple myeloma. *J Intern Med*, 269: 137-147.
- Norgaard, O. 1971. Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years. *Br J Cancer*, 25; 417.
- Offbrand, A. V., Moss, P. A. H., Pettit, J. E.: *Essential Haematology*. Fifth Edition. Blackwell Publishing 2006, pp 216-22
- Osserman, E.F. 1959. Plasma cell myeloma. *N Engl J Med*, 261; 952-1006.
- Özsan, G.H. 2008. Multiple myelom biyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*, 1; 5-8.
- Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. 2000. Estimating the world cancer burden. *Int J Cancer Globacon*, 94(2); 153-156.
- Perez-Simon, J.A., Garcia-Sanz, R., Taberero, M.D., Almeida, J., Gonzalez, M., Fernandez-Calvo, J., et al. 1998. Prognostic value of numerical chromosome aberrations in 3371.
- Peter, L., Hartmut D. 2006. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 42. 1520-1529.

Petersan, J., Drivsholm A, Brandt M, Ambjørnsen A, Dickmeiss E. 1989. B lymphocyte function in multiple myeloma: Analysis of T cell dependent and monocyte-dependent antibody production. *Eur J Hematol*, 42;193.

Podar, K., Tai, Y.T., Davies, F.E., Lentzsch, S., Sattler, M., Hideshima, T., Lin, B.K., Gupta D, Shima, Y., Chauhan, D., Mitsiades, C., Raje, N., Richardson, P., Anderson, K.C. 45. 2001. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood*, Jul 15;98(2):428-35.

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>)

Puthier D, Bataille R, Amiot M. 1999. IL-6 up-regulates mcl-1 in human myeloma cells through JAK/STAT rather than ras/MAP kinase pathway, *Eur J Immunol*, 29, 3945- 3950

Rajkumar, S.V, Greipp P.R. 1999. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, Dec;13(6):1295-314.

Rao, P.H., Cigudosa, J.C., Ning, Y., Calasanz, M.J., Iida, S., Tagawa, S., Michaeli, J., Klein, B., Dalla-Favera, R., Jhanwar, S.C., Ried T., Chaganti, R.S.K. 1998. Multicolor spectral karyotyping identifies new recurring breakpoints and translocations in multiple myeloma. *Blood*, 92; 1743-1748.

Reece, D.E. An update of the management of multiple myeloma. 2005. The changing landscape. *Am Soc Hematol Educ Program*, 353-359

Rettig, M.B., Ma, H.J., Vescio, R.A., Pöld M, Schiller G, Belson D, Savage A, Nishikubo C, Wu C, Fraser J, Said JW, Berenson JR. 1997. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science*, 276; 1851-1854.

Richardson, P.G, Barlogie, B, Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., Vincent, Rajkumar, S., Hideshima, T., Xiao, H., Esseltine, D., Schenkein, D., Anderson,

- K.C. 2005. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*, 106(9); 2977-2981.
- Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. 2003. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 348; 2609-2617.
- Richardson, P.G., Schlossman, R.L., Weller, E., Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, LeBlanc R, Catley LP, Doss D, Kelly K, McKenney M, Mechlowicz J, Freeman A, Deocampo R, Rich R, Ryoo JJ, Chauhan D, Balinski K, Zeldis J, Anderson KC. 2002. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, 100; 3063-3067.
- Richardson, Paul., Hideshima, T., Kenneth, C. Anderson. *Multiple Myeloma And Related Disorders*. Abeloff: *Clinical Oncology*, Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier 3rd Ed. 2004.
- Sahota, SS., Leo, R., Hamblin, TJ., Stevenson, FK. 1997. Myeloma VL and VH gene sequences reveal a complementary imprint of antigen selection in tumor cells. *Blood*, 89:219–26.
- Sara, B., İlara A., Valeria M., Mario B., Antonio P. 2006. Investigational treatments for multiple myeloma. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 15(12).
- Savage, D.G., Lindenbaum, J., Garret, T. 1982. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med*, 96; 47.
- Sawyer, JR., Waldron JA., Jagannath S., Barlogie B. 1995. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet*, 82: 41-9.

- Sawyer, J.R., Lukacs, J.L., Munshi, N., Desikan, K.R., Singhal, S., Mehta, J., Siegel, D., Shaughnessy, J., Barlogie, B. 1998. Identification of new nonrandom translocations in multiple myeloma with multicolor spectral karyotyping. *Blood*, 92; 4269-4276.
- Schilling, G., Dierlamm, J., Hossfeld, D.K. 2005. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of unknown significance. *Hematol Oncol*, 23; 102-107.
- Schmidt-Wolf, I.G.H., Glasmacher, A., Hahn-Ast, C., Jüttner, A., Schnurr, T., Cremer, F., Moehler, T., Goldschmidt, H., Busert, B., Schubert, R., Schwanitz, G. 2006. Chromosomal aberrations in 130 patients with multiple myeloma studied by interphase FISH: diagnostic and prognostic relevance. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 167; 20-25.
- Schmidt-Wolf, G.D., Schmidt-Wolf, I.G. 2003. Gene therapy for hematological malignancies. *Clin Exp Med*, 3: 4-14.
- Schwartz, R.S. 1995. Jumping genes and the immunoglobulin V gene system. *N Engl J Med*, 333; 42-44.
- Seidel, C., Borset M, Tureson I, Abildgaard N, Sundan A, Waage A. 1998. Elevated serum concentrations of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma. *Blood*, Feb;91(3):806-812.
- Seong, C., Delasalle, K., Hayes, K., Weber, D., Dimopoulos, M., Swankowski, J., et al. 1998. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 101;189-194.
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., et al. 2000. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 342; 364.
- Sirohi, B., Powles, R. 2004. Multiple myeloma. *The Lancet*, 363; 875-887.

- Smadja, N.V., Bastard, C., Brigaudeau, C., Leroux, D., Fruchart, C. 2001. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*, 98; 2229-2238.
- Smadja, N.V., Fruchart, C., Isnard, C., Louvet, F., Dutel, J.L., Cheron, N., Grange, M.J., Monconduit, M., Bastard, C. 1998. Chromosomal analysis in multiple myeloma: Cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia*, 12; 960-969.
- Smadja, N.V., Leroux, D., Soulier, J., Dumont, S., Arnould, C., Taviaux, S., Taillemite, J.L., Bastard, C. 2003. Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases. *Genes Chromosomes Cancer*, 38; 234-239.
- Smith, L., Barlogie, B., Alexanian, R. 1986. Bi clonal and hypodiploid multiple myeloma. *Am J Med*, 80; 841-843.
- Steward, A.K., Fonseca, R. 2005. Prognostic and Therapeutic Significance of Myeloma Genetics and Gene Expression Profiling. *J Clin Oncol*, 23; 6339-6344.
- S.Vincent Rajkumar. 2010. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 86: 57-65.
- Tabernero, D., San Miguel, J.F., Garcia-Sanz, M., Najera, L., Garcia-Isidoro, M., Perez-Simon, J.A., et al. 1996. Incidence of chromosome numerical changes in multiple myeloma: fluorescence in situ hybridization analysis using 15 chromosome- specific probes. *Am J Pathol*, 149; 153-161.
- Tchinda, J., Volpert S., Kropff M. 2004. Frequent gains of the short arm of chromosomes 9 in multiple myeloma with normal G-banded karyotype detected by comparative genomic hybridization. *Am J Clin Pathol*, 122: 875-82.
- Tedeschi, R., Kvarnung, M., Knekt, P.A. 2001. Prospective seroepidemiological study of human herpesvirus-8 infection and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer*, 84; 122-125.

- Teoh, G., Anderson, K.C. 1997. Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 11; 27-42.
- Terros, E., Eleutherakis-Papaïakovou, V., Meletios-Athanassios, dimopoulos. 2006. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, 47(5); 803-814.
- Tricot, G., Sawyer JR., Jagannath S. 1997. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol*, 15: 2659-66.
- Tricot, G., Fassas, A. In Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ Silberstein LE, Mcglave P editors. 2005. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. *Hematology Basic Principles and Practice*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 1501- 1535.
- Tricot, G. 2000. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. Hoffman, R. (ed): *Hematology-Basic and Principles and Practice 3 rd ed*. Churchill-Livingstone, New York, p. 1398.
- Trikha, M., Corringham, R., Klein, B., Rossi, J.F. 2003. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res*, 9(13); 4653-4665.
- Ullrich, S., Zolla-Pazner, S. 1982. Immunoregulatory circuits in myeloma. *Gun Hematol*, 11;87.
- Walker BA., Leone PE., Jenner MW. 2006. Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*, 108: 1733-1743.
- William, S., Dalton, P., Leif Bergsagel, W., Michael Kuehl, Kenneth, C., Anderson, Harousseau, J. L. 2001. Multiple Myeloma. *American Society of Hematology*,



- Wong, O., Raabe, G.K. 2000. A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 32; 78-98.
- Wu, KL., Beverloo, B., Lokhorst, HM., Segeren, CM., Van der Holt, B., Steijaert, MM., Westveer, PH., Poddighe, PJ., Verhoef, GE., Sonneveld, P.: Dutch-Belgian Haemato- Oncology Cooperative Study Group (HOVON). 2007. Dutch Working Party on Cancer Genetics and Cytogenetics (NWCGC), Abnormalities of chromosome 1p/q are highly associated with chromosome 13/13q deletions and are an adverse prognostic factor for the outcome of highdose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 136(4): 615-23.
- Wuilleme, S., Robillard, N., Lode, L., Magrangeas, F., Beris, H., Harousseau, J.L., Proffitt, J., Minvielle, S., Avet-Loiseau, H. 2005. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia*, 19; 275-278.
- Xu FH, Sharma S, Gardner A. 1998. Interleukin-6 induced inhibition of multiple myeloma cell apoptosis: support for the hypothesis that protection is mediated via inhibition of the JNK/SAPK pathway. *Blood*, 92: 241-251.
- Zandecki, M., Bernardi, F., Lai, J., Facon, T., Izydorczyk, V., Bauters, F., Cosson, A. 1994. Image analysis in multiple myeloma at diagnosis. Correlation with cytogenetics study. *Cancer Genet Cytogenet*, 74; 115-119.
- Zandecki, M., Lai, J., Facon, T. 1996. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Hematol*, 94; 217-227.
- Zhang, X.G., Bataille, R., Widjenes, J. 1992. Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. *Cancer*, 69; 1373-1376.

**EK-1**

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı:** Özge BÜKÜLMEZ

**Doğum Yeri:** Ankara

**Doğum Tarihi:** 15 Mayıs 1983

**Medeni Hali:** Bekar

**Yabancı Dili:** İngilizce

### **Eğitim Durumu**

**Lise:** Kanuni Lisesi YDA Lisesi, Ankara, 1998-2001.

**Lisans:** Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara. 2002-2007.

**Yüksek Lisans:** Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Temel Biyoteknoloji Bölümü, Ankara. 2008-

**Çalıştığı Kurum:** -

### **Projeler:**

*Projenin Adı:* Multiple Myelom Hastalarında Hiperdiploidi ve Hipodiploidi Taraması için Hedef Kromozomların Belirlenmesi

*Proje Yürütücüsü:* Yrd. Doç. Dr. Nüket YÜRÜR KUTLAY

*Destekleyen Kuruluş:* TÜBİTAK 110S231

*Destek Miktarı:* 24,584,00TL

*Projedeki Görevi:* Bursiyer