



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

**MONOKLONAL GAMMOPATI OLGULARININ
KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ
(2 Yıllık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneyimi)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeşim MECİTOĞLU YAĞCI

Antalya, 2017



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MONOKLONAL GAMMOPATI OLGULARININ
KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ**
(2 Yıllık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneyimi)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeşim MECİTOĞLU YAĞCI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent ÜNDAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Levent ÜNDAR'a, uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren ve ışık tutan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımı süresince yardımını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ozan SALİM'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez verilerimin toplanmasında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM'e ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğr. Gör. Dr. Mehmet YARDIMSEVER'e, istatistiksel analizde emeği olan Uz. Dr. Turgay ULAŞ'a, tez çalışmalarım süresince yardımını esirgemeyen Uz. Dr. Utku İLTAR'a, asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan arkadaşlarım Uz. Dr. Demet ŞAHİNER LAZZARİ ve Uz. Dr. Gülay KARATAŞ'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan tüm aileme, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim eşim Mustafa YAĞCI'ya, varlığıyla bana güç veren canım oğlum Mehmet Ata YAĞCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plazma Hücreleri ve İmmunglobulinler	3
2.2. Monoklonal Gammopatiler	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Monoklonal gammopatilerde tanısal yöntemler	5
2.2.2.1. Serum Protein Elektroforezi (SPE)	5
2.2.2.2. İmmunfiksasyon Elektroforezi (IFE)	7
2.2.2.3. İmmunfiksasyon elektroforezinin yorumlanması	8
2.2.2.4. Serum serbest hafif zincir ölçümü (serum free light chain)	8
2.2.2.5. Serbest hafif zincirler	9
2.2.2.6. Kappa / lambda oranı	9
2.2.2.7. Serum hafif zincir sonuçlarının yorumlanması	10
2.2.3. Klinik yaklaşım	10
2.3. Plazma Hücre Hastalıkları	12
2.3.1. MGUS (Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati)	13
2.3.1.1. Tanım ve sıklık	13
2.3.1.2. Etyoloji	14
2.3.1.3. MGUS alt tipleri	16
2.3.1.4. Genetik değişiklikler	17
2.3.1.5. MGUS progresyonunda risk faktörleri	18
2.3.1.6. İzlem	18
2.3.2. Asemptomatik (Indolent veya smoldering) multiple miyelom	19
2.3.3. Multiple miyelom	21
2.3.3.1. Epidemiyoloji	22
2.3.3.2. Tanı	22
2.3.3.3. Genetik	24
2.3.3.4. Prognoz	24

2.3.3.5. Evre	25
2.3.4. POEMS Sendromu	25
2.3.5. Sistemik AL amiloidoz	26
2.3.6. Soliter plazmasitomlar	27
2.3.7. Hafif zincir depo hastalığı	27
2.4. Lenfoproliferatif Hastalıklar	28
2.4.1. Etiyoloji	28
2.4.2. Epidemiyoloji	28
2.4.3. Klinik özellikler	28
2.4.4. Tanı	29
2.4.5. Evreleme	29
2.4.6. Matür B hücre neoplazmlar	29
2.4.6.1. Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL)	29
2.4.6.2. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)	30
2.4.6.3. Folliküler lenfoma	31
2.4.6.4. Mantle hücreli lenfoma	31
2.4.6.5. Marjinal zon B hücreli lenfoma (MZL)	31
2.4.6.6. Lenfoplazmasitik lenfoma (LPL)	31
2.4.6.7. Burkitt lenfoma (BL)	32
2.4.6.8. Tüylü hücreli lösemi (THL)	32
2.4.7. Hodgkin lenfoma (HL)	32
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. Çalışmanın Tasarımı	35
3.2. Etik Kurul Onayı	35
3.3. Hasta Gruplarının Belirlenmesi	35
3.4. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	60
10. EKLER	75
Ek-1. Etik Kurul Onayı	75

KISALTMALAR DİZİNİ

BCR	B Hücre Reseptörü
BJP	Bence Jones Proteini
BL	Burkitt Lenfoma
BUN	Kan Üre Azotu
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virus
FISH	Interphase Fluorescence in Situ Hybridization
FL	Foliküler Lenfoma
FLC	Serbest Hafif Zincir
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HCV	Hepatit C Virüs
HHV 8	Human Herpesvirus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin Lenfoma
HTLV 1	Human T Lymphotropic Virus 1
IFE	İmmünfiksasyon Elektroforezi
Ig	İmmünoglobulin
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
kLL	Küçük Lenfositik Lenfoma
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LPH	Lenfoproliferatif Hastalık
LPL	Lenfoplazmasitik Lenfoma
MDE	Myelom Defining Events
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MG	Monoklonal Gammopati
MGUS	Önemi Belirlenemeyen Monoklonal Gammopati
MHL	Mantle Hücreli Lösemi
MM	Multiple Myelom
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MZL	Marjinal Zon Lenfoma
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMM/AMM	Smoldering Multiple Myelom
SPE	Serum Protein Elektroforezi
SS	Sjögren Sendromu
THL	Tüylü Hücreli Lösemi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WM	Waldenström Makroglobulinemi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Monoklonal gammopati ilişkili hastalıklar	11
2.2. Plazma hücre hastalıkları	12
2.3. MGUS tanısı için dışlanması gereken sendromlar	15
2.4. Organ ve doku hasarını gösteren laboratuvar ve klinik veriler	16
2.5. Güncel risk belirleme sistemleri	25
2.6. DSÖ 2016 DBBHL alt tip sınıflandırılması	30
4.1. IFE istemi yapılan kliniklerin dağılımı	37
4.2. IFE istemi yapılan kliniklerin dağılımı (MKB pozitif saptanan olgular)	38
4.3. Diğer hastalıkların dağılımı	42
4.4. MG olgularının Ig ve hafif zincir yönünden dağılımı	43
4.5. Plazma hücre hastalıklarında Ig ve hafif zincir dağılımı	44
4.6. LPH'da Ig ve hafif zincir dağılımı	45
4.7. Romatolojik hastalıklarda Ig ve hafif zincir dağılımı	46
4.8. KBH ve MDS'de Ig alt tiplerinin dağılımı	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Normal serum protein elektroforezi	5
2.2. Monoklonal serum protein elektroforezi paterni	6
2.3. Biklonal patern	6
2.4. Serum protein elektroforezinde monoklonal ve poliklonal bantlar	7
2.5. Monoklonal IgG kappa bandının görüldüğü IFE örneği	8
4.1. Ön tanıların dağılımı	39
4.2. Tanı gruplarının dağılımı	39
4.3. Plazma hücre hastalıkları dağılımı	40
4.4. LPH dağılımı	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Monoklonal gammopatiler plazma hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde klonal çoğalması ve bunu takiben immünglobulinlerin fazla miktarda üretilmesi nedeni ile oluşan bir grup hastalıktır. Serum ya da idrarda M protein varlığı altta yatan klonal plazma hücre hastalığına ya da lenfoproliferatif bozukluğa işaret eder. Bazı vakalarda klonal plazma hücrelerinden salınan M proteinin kemik iliği, dalak, karaciğer, ve diğer dokularda yaptığı infiltrasyon ile klinik yansımaları olan neoplastik hastalıklar gelişirken (multiple myelom, waldenström makroglobulinemisi, soliter plazmasitom) bazı vakalarda ise sınırlı klonal artış ve M protein üretilmesi ile herhangi bir semptom vermeyen durumlar oluşur (MGUS). MG ilişkili hastalıklar; plazma hücre hastalıkları, B hücre kökenli lenfoproliferatif hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, infeksiyon hastalıkları ve diğer hastalıklardır (1).

Paraprotein, M- protein veya monoklonal protein olarak da isimlendirilen bu proteinler hasta serum ve idrarında tespit edilirler. İmmünolojik olarak homojen bir monoklonal proteinin salgılanması mevcuttur. M proteini IgG, IgA, IgM, IgD, IgE adı verilen 2 ağır polipeptit zincirden biri ve/veya kappa, lambda hafif zincirlerinden birini içerir. Bazı olguların idrarında ise sadece hafif zincirlerden oluşan Bence Jones Proteini (BJP) saptanabilir (2,3,4).

Monoklonal gammopatilerde tanısal açıdan serum protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi, serbest hafif zincirler ve kappa/lambda oranı kullanılmaktadır.

1.2. Amaç

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde farklı poliklinik ve kliniklere başvuran hastalarda hangi endikasyon ile immünfiksasyon elektroforezi (IFE) istendiğini, hangi ön tanı ile monoklonal gammopati düşünüldüğünü saptamayı ve kesin tanı almış monoklonal gammopati olgularının sınıflamasını yaparak klinik dökümünü çıkarmayı amaçladık. Her MM

olgusunun MGUS ile başladığı bir gerçek ise de, güncel pratikte uygulanan tedavisiz izlemdir. Ancak olgular için klinisyenin IFE istemesine neden olan belirti ve bulguların saptanan monoklonal gammopati ile ilişkisinin sorgulanması gerekmektedir. Ek olarak MG durumlarında farklı prezentasyon şekilleri açısından hekim farkındalığı değerlendirilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plazma Hücreleri ve İmmünglobulinler

Plazma hücreleri, kemik iliğinde bulunan ve lenfoid kök hücrelerden köken alan B hücrelerinden gelişir. Prekürsör B hücrelerinden matür naiv B hücrelerine kadar kemik iliğinde antijenik uyarımdan bağımsız bir gelişme dönemi vardır ve matür naiv B hücreleri perifer lenfoid doku ve organlarda antijen ile karşılaştıktan sonra antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür.

Kemik iliğinde, pluripotent hematopoetik kök hücre'den, öncül lenfoid kök hücre olan pro-B hücresi gelişir. Pro-B hücresinde immünoglobulin (Ig) ağır zincir gen düzenlenmesi olur ve bu hücre pre-B hücresi olarak adlandırılır. Pre-B hücrelerinde sitoplazmik μ (sitoplazmik Ig M ağır zinciri) tespit edilebilir. Bunu takiben hafif zincir gen düzenlenmesi gerçekleşir. Pre-B hücreleri hafif zincir olarak öncelikle kappa'yı (κ) oluşturmaya çalışır. Kappa'yı oluşturmamayan hücrelerde lambda (λ) yapımı görülür. Hafif zincir gen düzenlenmesi ve Ig hafif zincir yapımı sonrası B hücre zarında ilk kez IgM saptanabilir. Membranda IgM saptanan bu hücre immatür B hücresidir.

B hücreleri humoral immüniteden, antikor yapımından sorumludur. Antikorlar immünoglobulin yapısında olup antijenik uyarıma karşı B hücreleri, antikor yapan plazma hücrelerine farklılaşırlar.

Antikorlar kovalan ve nonkovalan bağlar ile birbirine bağlı 2 hafif ve 2 ağır polipeptit zincirden oluşmaktadır. Antikorlarda antijen bağlayan yeri de içeren ve o antikorum özgüllüğünü belirleyen variabl (V) bölge immünglobulin molekülünün amino (NH₂) terminal kısmındadır ve IgV bölgesi bir çift ağır (VH) ve hafif (VL) kısmından oluşur. Bu şekilde immünglobulin molekülünün 2 antijen bağlanma yeri bulunur. Ig sabit (C) bölgesi ise genel olarak CH₁, CH₂, CH₃, CH₄ ve CL kısımlarından oluşur.

5 tür immünglobulin (Ig) vardır ve farkı oluşturan kısım ağır zincirdir. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE moleküllerinde sıra ile γ , α , μ , δ , ϵ , ağır zincirleri bulunur. B hücreleri tarafından pre B hücrelerinde ilk sentezlenen sitoplazmik μ 'dür. Hafif zincirin yapılması sonrası ilk oluşan Ig olan Ig M olup, membran immünoglobulin'idir ve antijenik uyarımdaki B hücre reseptörüdür (BCR) (5).

Bu hücre immatür B hücresidir ve İmmatür B Hücre (IgM olgunlaşmasını tamamladıktan sonra matür naiv B hücre halini alır. Matür naiv B hücre henüz antijenle karşılaşmamıştır. IgM⁺, IgD⁺ matür, naiv B periferik kana geçer ve periferik kandaki B lenfositlerinin çoğunluğunu (%60-70) oluşturur (6).

Matür naiv B lenfositleri periferik lenfoid organlarda antijenik uyarım ile karşılaşınca antikor yapan plazma hücreleri ve bellek B hücrelerine dönüşürler. IgM, aynı zamanda antijenle karşılaşmada ilk oluşturulan immunoglobulindir. Bu primer immün yanıtıdır. Antijenle sonraki karşılaşmalarda sekonder immün yanıt dediğimiz kısa zamanda daha kuvvetli yanıtın olduğu IgG, IgA ve IgE antikorlarının oluşumu görülür.

Immünglobulin molekülünün ağır zincirinin sabit bölgesindeki aminoasit dizilimindeki değişiklikler Ig sınıfını ve immünglobulin molekülünün türe özgü yapısını belirler ve bu izotip olarak adlandırılır. Ağır ve hafif zincirlerindeki değişken bölgesindeki aminoasit dizilimindeki değişimler antijenik spesifiteyi belirler ve idiotip olarak adlandırılır. Allotip ise Ig molekülünün ağır ve hafif zincirinin sabit bölgesindeki aminoat dizilimleri ile belirlenir ve bir türün bireyleri arasındaki farklılıkları gösterir.

2.2. Monoklonal Gammopatiler

2.2.1. Tanım

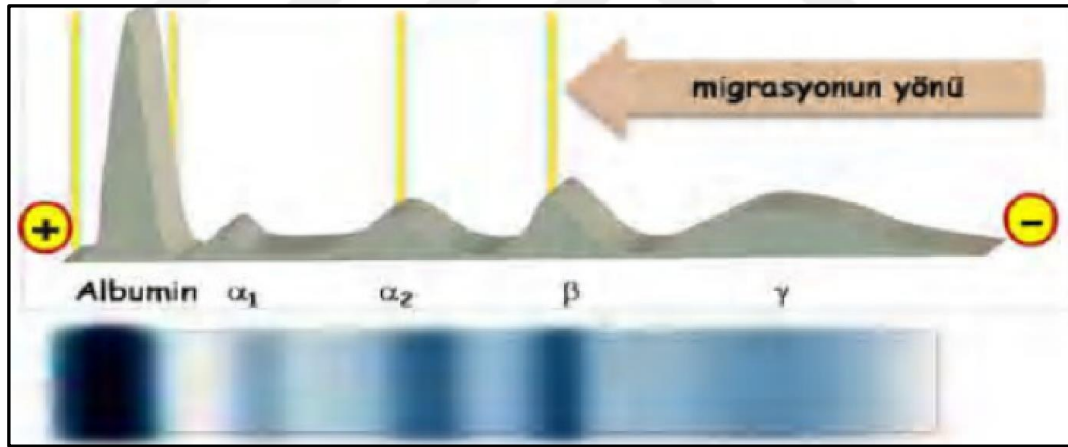
MG'ler plazma hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde klonal çoğalması ve bunu takiben Ig'lerin fazla miktarda üretilmesi nedeni ile oluşan bir grup hastalıktır. Paraprotein, M-protein, monoklonal protein, immünglobulinopati olarak da isimlendirilen bu proteinler hasta serum ve idrarında tespit edilmekle birlikte, immünolojik olarak homojen bir monoklonal proteinin salgılanması mevcuttur (M protein, M komponent, M spike, paraprotein). M proteini IgG, IgA, IgM, IgD, IgE adı verilen 2 ağır polipeptit zincir ve kappa, lambda olarak 2 hafif zincir içerir. Bazı olguların idrarında ise sadece hafif zincirlerden oluşan Bence Jones Proteini (BJP) saptanabilir (2,3,4).

2.2.2. Monoklonal gammopatilerde tanısal yöntemler

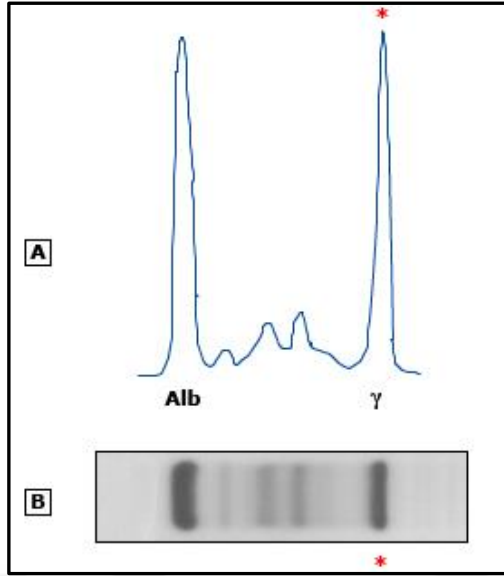
2.2.2.1. Serum Protein Elektroforezi (SPE)

IMWG 2003'te SPE endikasyonları belirtilmiş olup, primer olarak MG tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında açıklanamayan periferik nöropati, anemi, sırt ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, patolojik kırık ve litik lezyonları olan hastalarda, 40 yaş üstünde olup açıklanamayan proteinürisi olanlarda ve idrarda BJP varlığında istenecek tetkiktir. Aynı zamanda hipergamaglobulinemi / hipogamaglobulinemi saptananlarda da istenir.

SPE'de serum spesifik bir ortama (agaroz jel gibi) applike edilir ve akım uygulanarak pozitif / negatif yüküne, büyüklüğüne ve şekline göre proteinlerin ayrımı sağlanır. İki temel proteinden albumin pozitif elektrotta en yakın konumdadır ve en geniş piki oluşturur. Sonraki 4 bileşen ise alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 ve gama globulinlerden oluşur. Total protein içeriğinin çok az kısmını globulinler oluşturur. Bu proteinlerin grupları ve miktarları SPE'de yorumlanır.



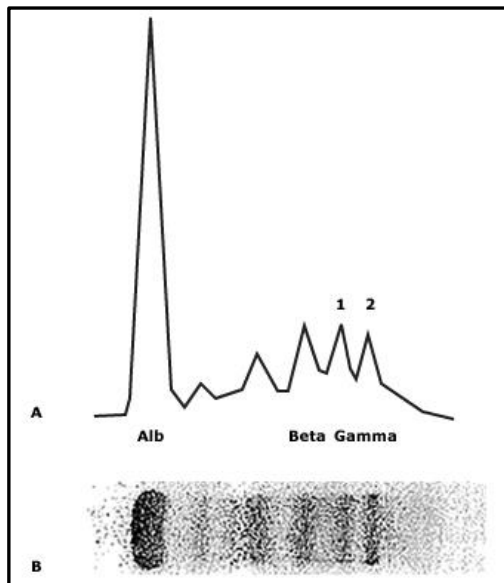
Şekil 2.1. Normal serum protein elektroforezi.



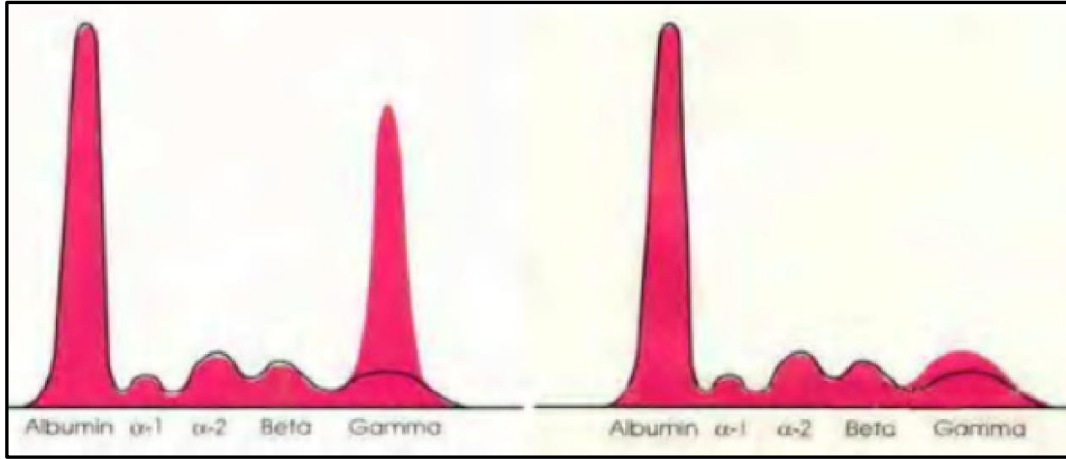
Şekil 2.2. Monoklonal serum protein elektroforezi paterni.

Biklonal Gammopati

Bazen hastalarda 2 farklı monoklonal protein saptanabilir ve bu biklonal gammopati olarak adlandırılır. Biklonal gammopatide immünfiksasyonda 2 farklı ağır ya da hafif zincir saptanır. Bazı durumlarda serum protein elektroforezinde M proteininin monomer ve polimerleri varlığında 2 pik saptanır ve biklonal gammopati ile karışabilir. Biklonal gammopati multiple myelom gibi malign durumlarda ve premalign durumlarda görülür. Önemi belirlenemeyen biklonal gammopatinin klinik spektrumu ve izlemi MGUS ile benzerdir (7).



Şekil 2.3. Biklonal patern.



Şekil 2.4. Serum protein elektroforezinde monoklonal ve poliklonal bantlar.

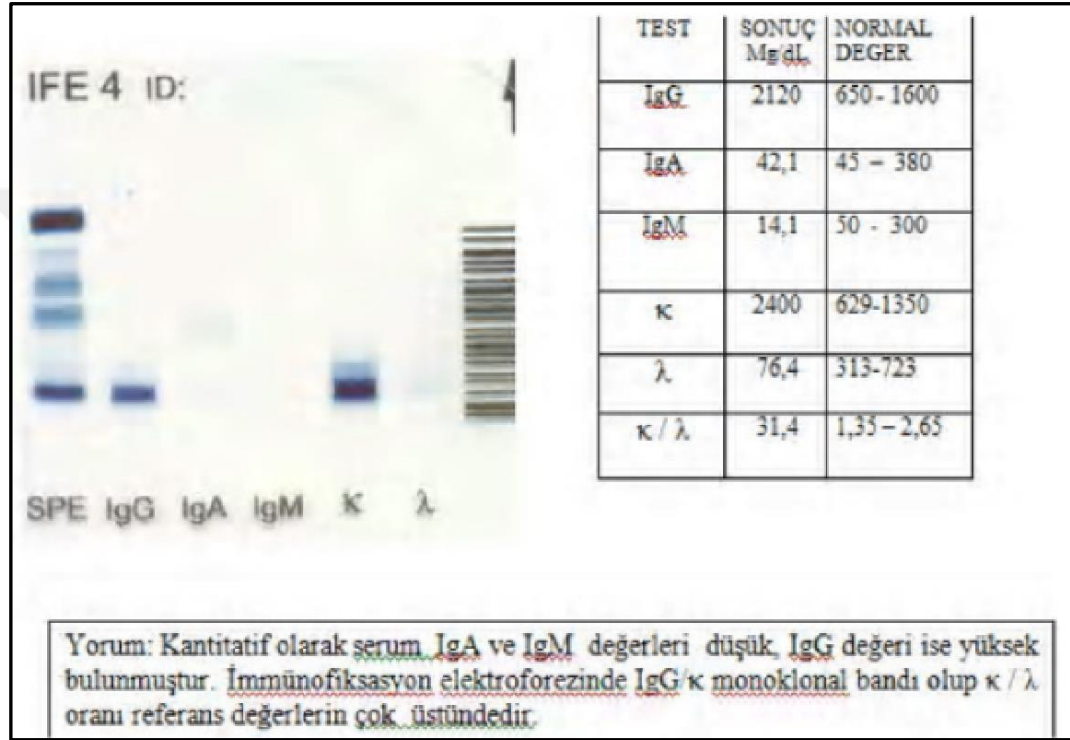
Şekil 2.3’de görüldüğü gibi M proteini SPE de keskin bir band ya da gama, beta veya alfa-2 bölgesinde dar ve uzun bir pik olarak görülürken Ig’lerdeki poliklonal artış gama bölgesinde geniş bant olarak kendini gösterir. Ig’ler gama bölgesine göç ettikleri için gama bölgesi klinik olarak önem taşır. IgG, IgA, IgM seviyeleri belirlendikten sonra hipogamaglobulinemi değerlendirilir. Sebep konjenital ya da kazanılmış bir immün yetmezlik (MM, KLL, AL amiloidoz, nefrotik sendrom, lenfoma, steroid tedavisi) olabilir. SPE’de hipogamaglobulinemi MM tanılı hastaların %10’unda monoklonal pik olmaksızın görülebilir. Bunun nedeni ise sıklıkla idrarda BJP olmasıdır (8).

2.2.2.2. İmmunfiksasyon Elektroforezi (IFE)

IFE’de öncelikle standart bir yöntem ile serumun dilüe edilmesi gerekmektedir (kappa hafif zincir için 1:6, lambda hafif zincir için 1:3, IgG için 1:10, IgA ve IgM için 1:2-3 oranında). Dilüe edilmiş serum elektroforetik jelin katod ucundaki kuyucuklara koyulması ve 6 farklı pozisyonda uygulanarak proteinlerin yüklerine göre ayrılması sağlanır. Bu elektroforez aşamasıdır. Bu aşamadan sonra her bir Ig’nin türüne göre her pozisyona antiserum reaktifi uygulanır ve çökmesi sağlanır. Çökmeyen proteinler yıkanarak uzaklaştırılır. Çökenler uygun boya ile boyanır (9).

2.2.2.3. İmmunfiksasyon elektroforezinin yorumlanması

İlk sütunda yer alan protein elektroforezinde alfa-2, beta ve gama globulin bölgelerinde monoklonal yapıda bir bant olup olmadığı değerlendirilir. Sonrasında G, A, M bölgesinde keskin bant varlığına bakılır ve band varlığında ilk sütundaki bant ile aynı mobilitede olup olmadığına bakılır. Aynı Ig sınıfında farklı yerlerde birden fazla band var ise biklonal gamopati varlığı değerlendirilir.



Şekil 2.5. Monoklonal IgG kappa bandının görüldüğü IFE örneği.

2.2.2.4. Serum serbest hafif zincir ölçümü (serum free light chain)

FLC değerlendirmesi serumda ağır zincire bağlı olmayan kappa ve lambda Ig hafif zincir ölçümünü verir. Normal kappa / lambda oranı 0,25-1,65 değerleri arasındadır. Anormal FLC oranı aşırı hafif zincir (kappa veya lambda) üretimi ile seyreden plazma hücre hastalıklarında görülmektedir. MM tanılı yaklaşık %90 hastada anormal FLC oranı mevcuttur (10,11).

Diğer taraftan asemptomatik myelom olarak takip edilen hastalarda bağlı ya da serbest FLC oranı 100 ve üzerinde olanların 2 yıl içerisinde end organ hasarı yaparak progrese olma riski yaklaşık %80 civarındadır (12,13,14).

Klinikte FLC düzeyinin ölçümü en çok MG'lerin tanısı için kullanılmaktadır. Primer amiloidoz, Hafif zincir myelom ve hafif zincir depo hastalıklarında bu oran çok düşük olabileceği için SPE ve IFE beraber değerlendirilmelidir. Serbest hafif zincirler böbrek tübüllerinden geri emilime uğrarlar. Bu yüzden idrardaki miktarları çok düşüktür. Molekül ağırlıkları 22.5 kDa kadardır, ancak kappa hafif zincir monomer yapısında iken lambda hafif zinciri dimer yapısındadır. Bu nedenle farklı glomeruler filtrasyon hızına (GFR) yol açmaktadırlar. Serumda serbest hafif zincir oranı 0.65 iken, bağlı hafif zincir oranının 2 olması farklı GFR nedeni ile olmaktadır.

2.2.2.5. Serbest hafif zincirler

Hafif zincirler intakt Ig ile birlikte plazma hücrelerinden sentezlenirler. Normal bireylerde kappa hafif zincir üreten hücreler 2 kat daha fazladır ve lambdanın dimerik yapıda olması ve renal klirensinin yavaş olması göz önüne alınınca idrarda kappa oranı 2 kat daha fazladır. MG'lerin tanı ve tedavi izleminde çok önemli bir kaynak olan serbest FLC testleri serum serbest zincirlerinin nefelometrik veya türbidimetrik ölçümleri ile yüksek duyarlılık verir.

Serum FLC testi idrar hafif zincir değerlendirmesine kıyasla daha pratik ve fizyolojik olması nedeni ile daha değerlidir. İdrar BJP konsantrasyonu ve sFLC korele olmayabilir. Bu da FLC'lerin kısa bir yarı ömrü olması (2-6 saat) ancak Ig'lerin uzun yarı ömrü olması (5-21 gün) ile alakalıdır. Bu nedenle serumda serbest ve total kappa/lambda ölçümlerinin de farklı olacağı bilinmelidir; çünkü total testler hafif zincirlerin hem serbest, hem de intakt Ig'e bağlı olanlarını ölçmektedir.

2.2.2.6. Kappa / lambda oranı

Serum FLC oran ve konsantrasyonlarının birlikte değerlendirilmesi ile poliklonal ve monoklonal artış ayrımı yapılabilmektedir. Kappa sentezleyen plazma hücre miktarı sayıca daha fazla olmasına rağmen monomer yapıda olmaları nedeni ile lambdaya göre 3 kat fazla renal klirensi vardır ve bu da serumda lambda miktarının fazla olma nedenini açıklamaktadır.

2.2.2.7. Serum hafif zincir sonuçlarının yorumlanması

Normal konsantrasyon ve oranlarda hastalarda MG olasılığı yoktur. Anormal kappa/lambda oranında doku biyopsisi ile desteklenerek MG tanısı konulmalıdır. Sınırdaki yüksek değerler böbrek yetmezliğinde de görülebileceği için böbrek fonksiyonları ile beraber değerlendirmek gerekmektedir. Düşük konsantrasyonlar kemik iliği yetmezliğini gösterirken normal oran ile birlikte yüksek konsantrasyonlar böbrek yetmezliği, inflamatuvar durumlar ve farklı zincirlerin sentezlendiği biklonal gammopatileri gösterir. Hem oranın hem de konsantrasyonun yüksek olduğu durumlar ise MG ve böbrek yetmezliğinin birlikte olduğu durumlardır.

2.2.3. Klinik yaklaşım

Serum ya da idrarda M protein varlığı altta yatan klonal plazma hücre hastalığına ya da lenfoproliferatif bozukluğa işaret eder. Bazı vakalarda klonal plazma hücrelerinden salınan M proteinin kemik iliği, dalak, karaciğer, ve diğer dokularda yaptığı infiltrasyon ile klinik yansıması olan neoplastik hastalıklar gelişirken (multiple myelom, Waldenström makroglobulinemisi, soliter plazmositom) bazı vakalarda ise sınırlı klonal artış ve M protein üretilmesi ile herhangi bir semptom vermeyen durumlar oluşur (MGUS).

Tablo 2.1. Monoklonal gammopati ilişkili hastalıklar (1).

Plazma Hücre Hastalıkları Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati (MGUS) Önemi belirlenemeyen biklonal gammopati İdiopatik bence jones proteinüri POEMS sendrom Castleman hastalığı AL Amiloidozis, hafif zincir ve ağır zincir birikim hastalığı Soliter plazmasitom Multiple myelom, smoldering multiple myelom (SMM)
B Hücre Lenfoproliferatif Hastalıklar Non hodgkin's lenfoma Kronik lenfositik lösemi (KLL) Lenfoplazmasitik lenfoma (Waldenstrom maroglobulinemi) Posttransplant monoklonal gammopati Ağır zincir hastalığı
Bağ Doku Hastalıkları Sistemik lupus eritematozus (SLE) Romatoid artrit Skleroderma Sjögren sendromu Psöriatik artrit Polimyaljia romatika
Dermatolojik Hastalıklar Skleroderma Diffüz ksantomatozis Ürtiker Subcorneal püstüler dermatozis Nekrobiotik ksantogranüloma Pyoderma gangrenosum
İnfeksiyon Hastalıkları Hepatit C HIV/AİDS
Diğer von Willebrand hastalığı C1 esteraz inhibitör eksikliği (anjioödem) Kriyoglobulinemi Eozinofilik fasiit Myelodisplastik sendrom (MDS) Soğuk aglutinin hastalığı

2.3. Plazma Hücre Hastalıkları

Plazma hücre hastalıkları hematolojik malignitelerin %10'unu kapsamakta olup, poliklonal gammopatiler bir veya daha fazla ağır zincirde ve her iki hafif zincirde artış olması ve daha çok inflamatuvar ve reaktif süreçler ile birlikte olması ile karakterize iken, MG'ler altta yatan bir malignite sonucu olarak da gelişebilmektedir. Bu durum genellikle Multiple Myelom (MM), Waldenström Makroglobulinemisi (WM), Plazmasitom, Amiloidoz ile birlikte dir. MGUS ise bu durumun saptanmadığı olgularda iyi huylu tek bir plazma hücre klonunun çoğalması ile karakterizedir. MG'lerin sistemik bulguları geniş bir yelpazeyi içermekte olup bu bulguların varlığı monoklonal Ig'lerin miktarı ve gelişen otoantikorların aktivitesi ile ilişkilidir (15,16,17).

Tablo 2.2. Plazma hücre hastalıkları.

WHO 2008 Sınıflaması
1- MGUS
2- Plazma Hücreli Myelom
SMM
Semptomatik MM
Non sekretuar myelom
Plazma hücreli lösemi
3- Plazmasitom
Kemiğin medüller plazmasitomu
Extramedüller plazmasitom
4- İmmunglobulin Depo Hastalıkları
Primer amiloidoz
Sistemik ağır ve hafif zincir depo hastalıkları
5- POEMS

SMM: smoldering multiple myelom, MM: multiple myelom

Dengeli bir immün sistemde antijenik uyarıya karşı B lenfositler plazma hücrelerine dönüşerek kontrollü bir hücresel ve humoral immün yanıt sağlarken, plazma hücre hastalıklarında antikor sentezleyen plazma klonlarından birinin anormal çoğalması söz konusudur. Plazma hücre hastalıkları üretilen Ig'lerin (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) veya Ig'in bir parçasının (hafif ya da ağır zincir) sınıfına göre belirlenmektedir (18).

2.3.1. MGUS (Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati)

2.3.1.1. Tanım ve sıklık

MGUS toplumda 50 yaş üzerinde, erkeklerde kadınlardan daha fazla oranda görülen ve %3 oranında bulunan, bunun yanında her yıl için %1 oranında MM'a progresyon gösteren asemptomatik bir plazma hücre diskrazisidir. 70 yaş üzerinde %5, 85 yaş üzeri erkeklerde %8-9 oranında görülmekle birlikte, tanı anında median yaş 70'tir. Yaşla birlikte sıklığı artar ve tüm olguların sadece %2'si 40 yaş altındadır. İlk olarak benign monoklonal gammopati olarak tanımlanmıştır; ancak asemptomatik bu olguların Waldenström makroglobulinemisi (WM), hafif zincir amiloidoz ve MM geliştirme riski yüksek olması nedeni ile MGUS terimi kullanılmıştır. MGUS çoğunlukla semptom vermemektedir ve rutin kan tetkikleri ya da farklı bir hastalık araştırılması sırasında saptanmaktadır (19-25).

Bununla ilgili olarak 2 büyük çalışmanın gösterdiği veriler önemlidir. Bir büyük çalışma MM tanısı alan hastaların öncesinde MGUS döneminin olduğunu ve %75 hastada MM tanısı almadan yaklaşık 8 yıl öncesinde saptanabilen bir M protein varlığını göstermiştir (26,27). Aynı şekilde diğer büyük çalışma ise immunglobulin hafif zincir amiloidozis tanısı olan hastaların da öncesinde MGUS dönemi olduğunu ve %80'inin 4 yıl %42'sinin 11 yıl içerisinde amiloidoz tanısı aldığını göstermiştir (28).

2.3.1.2. Etyoloji

MGUS için bilinen / öngörülebilir risk faktörleri aşağıda verilmiştir.

MGUS için risk faktörleri:

- 1- Yaş; 50 yaş üzerinde risk %1 iken, 70 yaş üzerinde %5 civarındadır. En yüksek risk 80 yaş üzerindedir.
- 2- Cinsiyet; erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir.
- 3- Genetik etkenler; Beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek oranda görülmekle birlikte MM ya da MGUS gibi aile öyküsü olanlarda risk daha fazladır.
- 4- Pestisid maruziyeti,
- 5- Kronik antijenik uyarım (Romatoit artrit, HCV enfeksiyonu varlığı),
- 6- Diğer çevresel faktörler (20, 29-33).

MG'lerin tanı kriterleri Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından 2003 yılında belirlenmiş olup, 2010 yılında tekrar gözden geçirilmiştir. Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde %80 kadarının tedavi gerektiren MM'a dönüşmesi IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmiş olup, 2014 yılında tekrar kriterler revize edilmiştir. Bu revizyonda CRAB bulgularına (hiperkalsemi, anemi, böbrek yetmezliği, kemik hastalığı) 3 yeni belirteç eklenmiştir (kemik iliğinde %60 üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması, birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myelom Defining Events (MDE)] adı verilmiştir. Bu kriterlerden MGUS için olan tanı kriterleri aşağıda verilmiştir.

MGUS tanı kriterleri:

- 1- IgM dışı MGUS (IgG ve Ig A) (tüm kriterlerin varlığı)
Serum M proteini <3 g/dl
Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10
- 2- IgM MGUS(tüm kriterlerin varlığı)
IgM <3g/dl
Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu<%10

- 3- Hafif zincir MGUS (tüm kriterlerin varlığı)
- Anormal serum FLC oranı (<0.26 veya >1.65)
 - Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış
 - İmmünfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması
 - Kemik iliği plazma hücre oranı $<\%10$
 - İdrar M proteini <500 mg/24 saat
 - Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın bulunmaması (25).

Bu tanı kriterlerinden yola çıkacak olursak hastaya MGUS tanısı koyulabilmesi için MM, plasmositom, AL-amiloidoz gibi plazma hücre diskrazileri ile WM, non hodgkin lenfoma (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL) gibi lenfoproliferatif hastalıkların (LPH) dışlanması gerekmektedir. Aynı zamanda MG ile benzer bulgu veren ya da MG ile birlikte görülebilen sendromların da kapsam dışı tutulması gerekmektedir. Bu sendromlar Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. MGUS tanısı için dışlanması gereken sendromlar (32).

İdiopatik Bence Jones proteinüri
Monoklonal Ig birikim hastalığı
Erişkin edinsel Fanconi sendromu
Skleromiksödem
Monoklonal nöropati ilişkili polinöropati
POEMS sendromu / Castleman hastalığı / Osteosklerotik myelom
Ağır zincir hastalıkları
Soğuk aglutinin hastalığı
Tip 1 ve 2 monoklonal kriyoglobulinemi
Sistemik kapiller sızdırma sendromu
Edinsel C1 esteraz -inhibitör eksikliği (anjioödem)

2.3.1.3. MGUS alt tipleri

Farklı biyolojik özelliklerinin olması ya da klinik gelişimleri göz önüne alınarak MGUS 3 alt tipte değerlendirilmektedir (non IgM, IgM ve hafif zincir MGUS). Non IgM MGUS aberan plazma hücre klonu ile meydana gelmekte olup %69'u IgG, %11'i IgA izotipindedir ve IgD izotipi yaklaşık %0,04 - 0,1 aralığındadır. IgE MGUS ise çok nadir görülmektedir. MM'a yıllık progresyon oranı %1 civarındadır. IgM MGUS tüm MGUS'ların %17'si olup, lenfosit / lenfoplasmasitoid proliferasyonu mevcuttur (CD19+CD20+, CD23+,CD5+/-, IgM+CD10-). Ender olarak IgM MM'a progresyon göstermekle birlikte, yıllık %1.5 WM ya da diğer lenfomalara progrese olabilir. Hafif zincir MGUS'ta ise aberan klonal plazma hücreleri vardır ve yıllık hafif zincir myeloma progresyon oranı bilinmemektedir. IMWG tarafından oluşturulan bu alt tiplerin tanı kriterleri aşağıda verilmektedir (19, 20, 34-40).

Hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik, litik kemik lezyonları (CRAB) gibi organ hasarının varlığı halinde proliferatif plazma hücre hastalıklarının dışlanması gerekmektedir. Aynı zamanda vitamin b12, folik asit ya da demir eksikliği gibi anemi nedenleri; hipertansiyon, diyabet gibi renal yetmezlik nedenleri, primer hiperparatiroidizm gibi hiperkalsemi yapabilecek durumlar ve litik kemik lezyonları açısından metastatik kanserler ön planda düşünülüp dışlanmalıdır.

Anemi, konstitusyonel semptomlar, hiperviskozite, lenfadenomegali, hepatosplenomegali varlığında lenfoproliferatif hastalıklar açısından değerlendirme yapılmalıdır. Tablo 2.4'de organ veya doku hasarını gösteren laboratuvar ve klinik değerler verilmiştir (40).

Tablo 2.4. Organ ve doku hasarını gösteren laboratuvar ve klinik veriler (2,41,42,43).

(C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dl üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl üzerinde olması
(R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 ml/dk altında olması veya serum kreatininin 2 mg/ dl üzerinde olması
☐ (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 gr/dl altında olması veya hb düzeyinin 10 g/dl altında olması
☐ (B) Kemik lezyonları: Direk grafide, (MR) tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

Yapılan birçok çalışmada MGUS ve nöropati arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve bundan anti-myelin ilişkili glikoprotein (MAG antikor) sorumlu tutulmuştur. Bu glikoprotein M proteinler ile periferik sinirlerin doğrudan ilişkili olmasında rol oynamaktadır. Amiloidozu olan hastalarda da amiloid fibrillerin periferik sinirler üzerinde direkt etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonrasında altta yatan plazma hücre diskrazisinin tedavisi ile nöropatide iyileşme olabileceği gösterilmiştir (2,44).

Yapılan bazı çalışmalarda MGUS'da, MM gibi bir hastalığa ilerlemese bile, vertebrada ve kalçada kırık riski, osteoportik değişikliklerin olması ve hiperkalsemi görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda MM hastalarında derin ven trombozu önemli bir klinik tablo iken, MM tedavisinin önemli bir komplikasyonu olarak da görülmektedir. Benzer şekilde MGUS'ta da artmış tromboz riski olduğunu gösteren çalışmalar vardır (45,46,47).

2.3.1.4. Genetik değişiklikler

MM'da tanımlanan anöploidi, monosomi 13, del (13q14) 14q32 translokasyonları gibi hemen hemen tüm genetik değişiklikler MGUS ta da mevcuttur. Bu karyotipik değişikliklerin MM'a progresyonda ana faktör olduğunu göstermektedir. Ekstramedüller progresyonda ise p53 mutasyonları ve c myc disregülasyonu gözlenmektedir (48).

MGUS'un bir antijenik uyarıya karşı oluşmuş anormal yanıt zincir olduğunu düşünürsek bu anormal yanıt da Toll-like reseptörlerin aberan ekspresyonu ya da IL-6 reseptörlerinin aşırı sunumu rol oynamaktadır. Bunlar sonucunda hiperdiploidi ya da immünglobulin ağır zincir (IgH) translokasyonları şeklinde sitogenetik anomaliler ortaya çıkar. MGUS olgularının yaklaşık %50'si hiperdiploid (IgH non transloke), %50'si de non hiperdiploid (IgH transloke) özellik taşır. IgH transloke MGUS olgularındaki translokasyonlar 5 kromozom lokusundan birini gösterir; 11q13, 6p21, 4p16.3, 16q23, 20q11.

Dolayısı ile MGUS'un klinik ve genetik olarak farklı antitelerden oluştuğunu bilmek gerekmektedir. Klinik gidiş ve progresyon açısından bu alt gruplar arasında farklılık olabileceğini düşünerek her alt grubun ayrı ayrı

incelenmesi MGUS ve MM patogenezi ve progresyonu açısından önemli bulgular ortaya koyabilir (49,50).

2.3.1.5. MGUS progresyonunda risk faktörleri

MM tanısı alan her olgunun öncesinde MGUS dönemi olduğu bilinmesine rağmen bu progresyonun önceden tespit edilebileceği biyolojik bir gösterge henüz yoktur. MGUS ve MM'da sitogenetik ve fish bulguları benzer olduğundan progresyon için gösterge olamamaktadır (25).

2.3.1.6. İzlem

2010 yılında IMWG Mayo Klinik modelindeki risk faktörlerini temel alarak MGUS tanısı ve takibinde izlenecek yolların belirlenmesi açısından bir kılavuz yayınlamıştır (25).

Öncelikle ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene alınarak MM, AL amiloidoz, lenfoproliferatif hastalıkları ve monoklonal gammopati ile ilişkili diğer sendromların dışlanması ve MGUS tanısı ile takip edilecek hastaların tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Anamnez ve ayrıntılı fizik muayene dışında hemogram, BUN (kan üre azotu), kreatinin, LDH, beta 2- mikroglobulin, elektrolit, albumin, kalsiyum ölçümü gerekmektedir. Daha sonraki izlemleri ise risk gruplarına göre farklılık gösterir.

- 1- Düşük risk grup olgular: (IgG MGUS, serum M proteini <1.5 g/dl, normal serbest hafif zincir oranı)

Rutin olarak kemik iliği biyopsisi ve görüntüleme yöntemleri önerilmez.

Hastalar önce 6 ayda bir daha sonra stabil seyrediyorsa 2-3 yılda bir ya da herhangi bir belirti/bulgu varsa değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede serum PE, hemogram, kalsiyum ve kreatinin görülmelidir.

- 2- Orta ya da kötü risk grup olgular (risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı)

Tanı sırasında kemik iliği biyopsisi yapılmalı ve morfolojik, patolojik, sitogenetik ve FISH ile değerlendirilmelidir. Kuşku fazla ise görüntüleme yapılmalıdır (MRI, PET CT).

IgM MGUS hastalarında asemptomatik retroperitoneal lenf nodu araştırmak için abdominal BT yapılmalıdır.

İlk yıl 6 ya da bir sonrasında yılda bir SPE ve rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır (klinik kuşku varsa LDH, CRP, beta 2-mikroglobulin) görülebilir (25,34,51,52).

LDH seviyesi plazmoblastik myelom ve lenfomada tümör hücre yükünü göstermeye yardımcı bir tetkiktir. Beta 2-mikroglobulin seviyesi de tümör kitlesini yansıtmakla birlikte tümör hücre yükünün standart bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Serumda serbest FLC değerleri monoklonal gammopatilerin (özellikle non-sekretuar ve AL) tanı ve izleminde faydalı olmakla birlikte, tümör kitlesindeki erken değişimleri tespit etmekte duyarlıdır. IL-6 myelom hücresinin büyümesi için temel bir uyarıcı olmakla birlikte CRP, IL-6'nın yerini tutan bir belirteç olma özelliğindedir (53).

Klonal plazma hücre çoğalmasını ve MGUS'da progresyon riskini gösteren birçok çalışmada anormal kappa/lambda oranı ve serumda sFLC bulunması öne sürülmüştür. FLC analizi ile intakt Ig'lere bağlı olmayan serbest zincir miktarının ölçümü sağlanmakla birlikte kappa/lambda oranı kullanılarak da monoklonal poliklonal yükselmelerin ayırımı yapılabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 47 MGUS hastasında ve progresyon riski olmayan 50 MGUS hastasında bakılan kappa/lambda FLC oranları ile bakılmış ve yüksek oranlarda olan hastalarda progresyon riski yüksek bulunmuştur. Aynı hastalarda FLC ile birlikte M proteini beraber bakılmış olup, 1384 MGUS hastasının 20 yıllık progresyon riski tahmin edilmiştir. Anormal kappa/lambda FLC oranı (<0.26 veya >1.65) progresyon açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (54).

2.3.2. Asemptomatik (Indolent veya smoldering) multiple miyelom

SMM, MGUS ile kıyaslandığında yüksek tümör yükünün ve progresyon riskinin daha yüksek olduğu bir plazma hücre diskrazisidir. IMWG tanı kriterlerine göre;

- Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya
- İdrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat ve/veya

- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 ve
- Amiloidozun eşlik etmemesi ve
- Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın bulunmaması (55).

CRAB kriterlerinin olmaması MGUS'a benzer yönünü oluşturmakla birlikte, kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı >%60 olanlar, FLC oranı >100 veya MRI'da >1 litik lezyonu olanlarda 2 yıl içinde CRAB bulgularının gelişme riski yüksektir (40,56,57,58).

Bu biyomarkerlar kullanılarak SMM de çok yüksek riskli grup tespit edilmiş olup yeni düzenlenen IMWG kriterleri göz önüne alınarak CRAB bulgusu olmayan hangi hastalara tedavi verilmesi gerektiği düşünülmüştür. Bu hastalarda kemik kırıkları ve renal yetmezlik gibi organ hasarı oluşmasını önlemek ve uzun dönem yaşam kalitesi açısından tedavi düşünülmektedir. Ancak 2 yeni çalışmada daha önceki çalışmadan farklı olarak >100 FLC oranı olan hastalarda 2 yılda progresyon gelişme oranı %30 ve %64 olarak verilmektedir. Bu çalışmalar sonrasında FLC oranına tedavi açısından tek başına bakılmaması gerektiği ancak bu gruptaki hastaların yakın takibe alınması gerektiği kanısına varılmıştır (13,40,59,60,61,62).

Hafif zincir SMM ya da Bence Jones proteinürisi Ig ağır zincir ekspresyon kaybı ile birlikte üriner hafif zincir ekspresyonunun >0.5 g/24h veya kemik iliğinde plazma hücre oranının %10-60 arasında olması olarak tanımlanır. Bu hastalar hafif zincir MM ve hafif zincir amiloidoz gelişme riski yüksek olan hasta grubudur (63).

SMM ilk 5 yılda her yıl için %10 daha sonraki yıllarda ise artan progresyon oranına sahip MGUS ve MM arasında evrelenen bir hastalık grubudur. SMM'deki progresyon riski tümör yüküne, M protein miktarına ve kemik iliğindeki plazma hücre oranına bağlıdır (64,65,66,67).

Yapılan bazı çalışmalarda direk grafilere ve/veya MRI'da küçük litik lezyonları olan bazı asemptomatik hastalarda SMM tespit edilmiştir. Aynı zamanda MGUS ve MM olduğu gibi hiperdiploidi, IgH traslokasyonları gibi genetik instabilitelerin SMM de de olduğu bilinmektedir. SMM nin ortalama 3-4 yılda semptomatik hastalığa ilerlediği bilinmekle birlikte plazma hücresinin %10 ya da daha fazla olduğu grupta bu süre 2-3 yıla gerilemektedir (68-73).

SMM tanısına sahip hastalarda MRI’da görülen küçük litik kemik lezyonları artmış progresyon riskini tanımlamaktadır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma bu risk tanımlaması üzerinedir ve 72 SMM hastasının vertebra MRI’na bakılarak normal MRI olanlarda progresyon riski 5 yıl bulunurken, anormal MRI bulgusu olanlarda 1.5 yıl olarak bulunmuştur (71,73,74).

SMM’deki takip kriterleri progresyon riskinin yüksek olması nedeni ile MGUS’a göre daha farklıdır. SMM’deki risk faktörleri kemik iliğinde plazma hücre oranının $>10\%$ olması, M protein >30 g/dl olması ve FLC oranının <0.125 veya >8 olmasıdır. Buna göre hastalar takiplerde düşük, orta ve yüksek riskli hasta grupları şeklinde ayrılarak değerlendirilirler. Düşük riskli grupta 1 risk faktörü vardır ve ilk yıl 2-3 ayda bir daha sonrasında 6-12 ay aralıklarla değerlendirilir. Orta risk grubunda 2 risk faktörü bulunur ve 2-3 aylık takiplerden sonra 3-6 aylık takipler ile devam edilmelidir. Yüksek risk grubunda ise 3 risk faktörü vardır ve 2-3 aylık takiplerle hasta değerlendirilmelidir. Bu takiplerde serum ve üriner M proteinine, hemogram, kalsiyum ve albumine bakılmalıdır (75,76,77).

2.3.3. Multiple miyelom

MM monoklonal immunglobulinlerin üretimi ve neoplastik plazma hücre proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Plazma hücrelerinin kemik iliğinde proliferasyonu ile birlikte osteolitik lezyonlar, osteoporoz, osteopeni ve patolojik fraktürler görülmektedir. MM belli klinik prezentasyonlar ile şüphelenilerek tanısına ilerlenen bir hastalıktır. Bu klinik prezentasyonlar:

- Görüntüleme yöntemleri saptanan litik kemik lezyonları ile birlikte kemik ağrılarının olması,
- Serum ya da idrarda monoklonal protein varlığı ve/veya artmış total serum protein konsantrasyonu,
- Açıklanamayan anemi gibi maligniteyi destekleyen çeşitli bulgu ve belirtiler,
- İnsidental olarak saptanan ya da semptomatik hiperkalsemi,
- Akut renal yetmezlik ya da eş zamanlı Ig hafif zincir amiloidoz varlığında olan nefrotik sendrom (78).

2.3.3.1. Epidemiyoloji

MM tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır. İnsidansı 4-5/100.000'dir (79). Tanı anında median yaş 66'dır. Hastaların sadece %2'si 40 yaş altındadır. İnsidans açısından etnik kökenler arasında farklılık vardır. Afrika kökenli Amerikalılarda ve Afrikalı siyahlarda beyazlara göre 2-3 kat fazla oranda insidansı vardır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (yaklaşık 1.4:1) (80).

MM tanılı hastaların tanısasal semptom ve bulguları kemik ya da diğer organların plazma hücreleri ile infiltrasyonu veya hafif zincirlerin yarattığı böbrek hasarı sonucunda gelişir. 1027 hasta sayısı ile yapılan retrospektif çalışmada saptanan semptom ve bulguların sıklığı aşağıda verilmiştir:

Anemi	%73
Kemik ağrıları	%58
Kreatinin yüksekliği	%48
Yorgunluk	%32
Hiperkalsemi	%28
Kilo kaybı	%24

%5'ten daha az oranda hepatomegali, splenomegali, parestezi, lenfadenopati ve ateş ile saptanan olgular bulunmaktadır. İlerlemiş hastalıklarda plevral effüzyon ve diffüz pulmoner tutulum görülmektedir (81).

2.3.3.2. Tanı

MM tanı kriterleri 2014'te IMWG tarafından revize edilmiştir.

Multipl myelom;

- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10* veya
- Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve Myelom tanımlayıcı olay varlığı;
- En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması.
- Kemik iliğinin %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FMC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonans (MR) birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.

- Klonalite, flow sitometri, immünohistokimya veya immünflorasan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir. Eğer 2 değer arasında uyumsuzluk varsa yüksek değer kullanılır.

Hastalarda anemi normokrom normositer nitelikte olup, tanı anında %73, hastalık seyri sırasında %97 oranında görünmektedir. Kemik iliği infiltrasyonuna, böbrek hasarına ya da büyük M proteinlerinin varlığı nedeni ile dilüsyona bağlı olarak görülebilir. 1027 hasta ile yapılan çalışmada %8 oranında makrositoz (MCV>100fL) görülmüştür (40,81).

Kemik ağrısı hastalarda tanı anında %60 oranında vardır ve daha çok sırt göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterir. Daha az sıklıkta ekstremitte ağrısı olabilir. Ağrılar daha çok hareket ile indüklenir. Yüksek serum kreatinin seviyesi tanı anında %50 hastada saptanmaktadır ve 2 majör nedeni vardır: Hafif zincir nefropatisi (Myelom böbreği) ve hiperkalsemi. Bunların dışında AL amiloidoz, hafif zincir depozisyon hastalığı, ilaca bağlı renal hasar nedenler arasındadır ve bu da göstermektedir ki; MM'daki renal hastalık ayrıntılı bir biçimde araştırılmalıdır. Hiperkalsemi tanı anında %28 hastada saptanmakla birlikte semptomun olmadığı yüksek serum kalsiyum düzeylerinde iyonize kalsiyum ölçümü yapılmalıdır (81,82).

MM tanılı hastaların %97'sinde malign plazma hücreleri tarafından üretilen M proteinleri vardır ve bu proteinler serum protein elektroforezi (SPE), 24 saat idrar analizi ile birlikte serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ile saptanmaktadır. Serum immünfiksasyon M protein varlığını ve tipinin gösterir. Malign plazma hücreleri Ig ağır ve hafif zincir ya da tek başına hafif zincir üretebilir. Sıklık sırası aşağıda verilmiştir:

IgG	%52
IgA	%21
Kappa veya lambda hafif zincir	%16 (kappa daha sıktır)
IgD	%2
Biklonal	%2
IgM	%0.5
Negatif	%6.5

Serum protein elektroforezi ile MM tanılı hastaların %82'sinde band saptanmaktadır. Serum protein elektroforezi ile duyarlılık %93'e yükselmiştir. Hem serum serbest hafif zincir değerlendirilmesi, hem de idrar immünfiksasyonu beraber değerlendirilirse duyarlılık %97 civarındadır. Saptanabilen M protein yokluğunda ise nonsekretuar myelomdan söz edilir (81).

2.3.3.3. Genetik

Myelomda sitogenetik anormalliklerin prognoz üzerine çok güçlü etkileri vardır. Konvensiyonel sitogenetik (karyotip) ve FISH (interphase fluorescence in situ hybridization) tümörü yüksek ve standart risk olarak ayırmaktadır. Bu ayırım da tedavi seçimini belirlemede yardımcı bir kılavuzdur.

FISH ile t(4,14), t(6,14), t(11,14), t(14,16), t(14,20), del 17p13, 1q+, del 1p32 ve trizomiler saptanmaktadır. Konvensiyonel sitogenetik ile de del13, monozomi 13 veya hipodiploidi saptanır (83,84).

FISH ile t(4,16), t(14,20) veya del 17p13 saptanan hastalar %15 oranındadır ve yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (85). Bu hastaların standart tedavi rejimi ile median survival 2-3 yıldır. Trizomilerin varlığı da yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Daha önceden t(4,14), del 13/hipodiploidi yüksek risk olarak kabul edilirken erken dönem proteazom inhibitörlerinin kullanımı ve kök hücre nakli ile intermediate risk olarak kabul edilmiştir. 1q+ hastalar intermediate risk grubunda olup bunun dışındaki anomaliler standart risk grubunda değerlendirilmektedir (86,87,88).

2.3.3.4. Prognoz

MM prognoz açısından heterojen grup bir hastalıktır. Bazı hastalar tedaviye rağmen progrese olurken bazı hastalar tedavi gerektirmeden yıllarca yaşamaktadır. Bu geniş çerçeveden bakacak olursak hastaların prognozu diğer birçok kanserde olduğu gibi belli faktörlere bağlıdır;

Evre,

Hastaya bağlı özellikler,

Hastalık biyolojisi (seyri ve agresifliği),

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (89).

2.3.3.5. Evre

MM için birçok risk belirleme sistemi geliştirilmiş en çok kabul göreni Uluslararası Skoring Sistemi (ISS) olmuştur. Yakın dönemde laktat dehidrogenaz (LDH) ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde revize edilmiştir (R-ISS) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Güncel risk belirleme sistemleri.

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
1. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi <3.5 mg/l ve serum albumin > 3.5g/dl 2. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması 3. Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi >-5.5 mg/l	ISS evre gruplarına ek olarak Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler: - Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı - Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH: - Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi - Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi

Serum beta 2 mikroglobulin yüksekliği tanı anında %75 hastada bulunmaktadır ve sağkalım üzerine etkisi vardır. Myelom hastalarında serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin prognostik değeri 2 faktöre bağlıdır:

- Yüksek tümör yükü ile bağlantılıdır,
- Renal hasar.

2.3.4. POEMS Sendromu

POEMS sendromu monoklonal plazma hücre hastalığı ve periferik nöropati varlığı ile karakterize olup, osteosklerotik myelom, Castleman hastalığı, VEGF yüksekliği, organomegali, endokrinopati, ödem, tipik deri lezyonlarından biri ya da daha fazlasının da eşlik ettiği klinik durumdur (90).

Sebebi tam olarak bilinmese de, proinflamatuvar ve diğer sitokinlerin (VEGF) fazla miktarda üretimi patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır (91,92,93).

Polinöropati ve monoklonal plazma hücre hastalığı POEMS sendromunun ana klinik bulguları olup serum ya da idrar immünfiksasyon elektroforezi, kemik iliğinin flow sitometrik incelenmesi ya da Castleman hastalığı olanların lenf nodu incelenmesi ile monoklonal gammopati varlığı kanıtlanmalıdır.

2.3.5. Sistemik AL amiloidoz

Sistemik amiloidoz hatalı katlanmış proteinlerin dokularda birikerek organ hasarı yapması ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Dokularda amiloid birikimine neden olabilecek en az 28 farklı protein tanımlanmıştır. Bulgular lokalize veya sistemik olabilir ve sistemik amiloidozun en sık formu hafif zincir amiloidoz (AL Amiloidoz) olup, insidansı yılda 8.9/1.000.000'dur. Diğer amiloidoz tipleri ise AA Amiloidoz, herediter (familyal) amiloidoz, senil amiloidozdur (94,95,96,97).

AL Amiloidozda %70 hastada renal tutulum ve nefrotik düzeyde proteinüri ve renal yetmezlik tablosu görülürken yaklaşık hastaların %60'ında kardiomyopati saptanmaktadır. Kolestatik karaciğer tutulumu, periferik nöropati, otonom nöropati, makroglossi, purpura, periorbital ekimoz hastalığın diğer klinik bulgularıdır (96).

M proteini açısından bakılacak olursa %50 hastada SPE'de bulgu saptanırken, %40 hastada sadece hafif zincir sekresyonu olması nedeni ile serum, idrar IFE ve serum serbest hafif zincirlerinin ölçülmesi gerekmektedir. Hafif zincirlerin klirensinin böbreklerde olması nedeni ile böbrek yetmezliği olanlarda kappa lambda oranlarının takip edilmesi daha uygun olacaktır (96,97,98).

Non diabetik nefrotik sendrom, non-iskemik kardiomyopatisi olan hepatomegali ve alkalen fosfataz yüksekliği olup, görüntülemelerde bulgu saptanmayan, periferik ya da otonom nöropati ile gelen ve makroglossisi olan hastalarda AL amiloidozdan şüphelenilmelidir ve bu durum doku biyopsisi ve M protein araştırması yapılarak doğrulanmalıdır. M protein varlığında MM ayırıcı tanısı için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (99).

2.3.6. Soliter plazmasitomlar

Kemiğin soliter plazmasitomu plazma hücre hastalıklarının %3-5'ini oluşturur. Myeloma göre daha genç yaşta görülmekle birlikte, hastalar bel ağrısı, spinal kord bası bulguları ve patolojik kırık ile başvururlar. Daha çok torasik vertebralar tutulur. Genellikle hastalarda M-protein sekresyonu olmaz; ancak %50 hastada düşük oranda M protein sekresyonu serum ya da idrar IFE'de gözlenebilir. Tanı için klonal plazma hücresi içeren kemik tümörü gösterilmelidir. Kemik iliğinde %10'dan az myelom hücresi olması ve myelom ilişkili organ hasarı olmamalıdır. Tedavisinde radyoterapinin olduğu hastaların %50'sinde zaman içinde MM gelişebilir (100,101).

Ekstramedüller plazmasitom kemik iliği içermeyen bölgelerden kaynaklanan plazmasitomlara verilen isimdir ve üst solunum yolları, gastrointestinal kanal, sinir sistemi, mesane, tiroid bezi, meme, lenf nodlarından gelişir. M protein daha çok IgA yapısında olup, ekstramedüller alanda klonal plazma hücre tümörünün saptanması ve MM ilişkili bulguların saptanmaması tanıyı koydurur. Tedavisi radyoterapidir (2,101).

2.3.7. Hafif zincir depo hastalığı

Böbreklerde hafif zincir birikimi ve böbrek hastalığı ile ilerleyen hafif zincir depo hastalarının bir kısmında eşlik eden monoklonal ağır zincir depoları da saptanabilmektedir. Amiloidden farklı olarak Kongo kırmızısı negatif bir depozisyon görülmektedir (102,103,104).

Daha çok erkeklerde ve 35-80 yaş arasında görülen hastalıkta klinik renal ve kalp tutulumu ile kendini gösterir. Proteinüri ve ilerleyici böbrek hasarı görülen hastalarda aynı zamanda karaciğer tutulumuna bağlı hepatomegali, hepatik yetmezlik; kardiak tutulumu bağlı olarak da iletim bozuklukları ve kalp yetmezliği görülür (104).

Yaklaşık olarak %50 hastada altta MM varlığı olup, MM olmaksızın ortaya çıkan hafif zincir depo hastalığı Randall tarafından tanımlanmıştır ve myelom kast nefropatisinden farklı bir antitedir. Sıklıkla kappa hafif zincir ile ilişkili olan bu durumda renal tutulum ön plandadır (105).

2.4. Lenfoproliferatif Hastalıklar

Lenfoid neoplazmlar T lenfositlerden (sitotoksik, helper, regülatuar) ya da B lenfositlerden (lenfosit, plazma hücresi) köken alan klonal tümöral oluşumlardır. Lenfoid prekürsör ya da matür lenfosit ve plazma hücrelerinden gelişir.

DSÖ hastadan hastaya farklı klinik seyir göstermeleri nedeni ile lenfoid neoplazmları klinik açıdan agresif seyir gösterip göstermemelerine göre sınıflandırma çabasında olmasa da bazı klinik çalışmalar lenfoid neoplazmları klinik davranışlarına göre ayırmaktadır (106).

2.4.1. Etyoloji

Lenfoma gelişiminde rolü olduğu düşünülen etkenler arasında çeşitli enfeksiyonlar (EBV, HTLV-1, HIV, HCV, H. pylori, HHV-8, Campylobacter jejuni, Chlamydia psittaci, C. Pnömonia, C. trachomatis) otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler, ailede lenfoma öyküsünün olması, kronik inflamasyon, kromozomal anomaliler ve çevresel etkenler sayılabilir (107).

2.4.2. Epidemiyoloji

Tüm kanserlerin %3'ünü oluşturan lenfomalar hematolojik maligniteler içinde en sık görülen hastalıklardır. %75 non Hodgkin, %25 Hodgkin lenfomadır ve günümüzde gelişen tanı koyma teknikleri, çevresel etkenler ve AIDS sıklığında artış nedeni ile sıklığı artmaktadır (108,109). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen non Hodgkin lenfomanın yaşla birlikte sıklığı artmakta olup, ABD ve batı ülkelerinde 60-70 yaş civarında görülürken Asya ve Ortadoğu ülkelerinde hastalar 40-50 yaşta tanı almaktadır. Hodgkin lenfomanın ise 20'li yaşlarda ve 45 yaşından sonra zirve yapma özelliği vardır (110).

2.4.3. Klinik özellikler

Non Hodgkin lenfomada genellikle kasıklarda, boyunda, koltuk altında lastik kıvamında, ağrısız, büyük lenf bezleri görülse de, vücutta herhangi bir lenf bezinin tutulabileceği unutulmamalıdır. Daha çok ileri evre hastalıklarda B semptomları denilen ateş, kilo kaybı ve terleme şikayetleri ile hasta başvurabilir.

Sitopenilerin varlığı non Hodgkin lenfomada %80 oranında görülen kemik iliği tutulumunu düşündürmelidir.

Hodgkin lenfomada ise sıklıkla supradiafragmatik yerleşimli lastik kıvamında ve ağrısız lenf bezleri vardır. B semptomlarının olması bu hastalarda da kötü prognostik öneme sahiptir. Non Hodgkin lenfomada ektranodal tutulum sık iken Hodgkin lenfomada nadirdir.

2.4.4. Tanı

Ayrıntılı alınan öykü ve fizik muayene sonrasında özellikle B semptomları açısından hasta sorgulandıktan sonra uygun laboratuvar tetkikleri yapılmalı, kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki tanı için eksizyonel doku biyopsisi esastır (111).

2.4.5. Evreleme

Hodgkin ve non Hodgkin lenfomada izleminde ve tedavi seçiminde evreleme oldukça önemli olup Ann Arbor evreleme ölçütleri ile yapılmaktadır. Bu evreleme sisteminde evre I-II erken evre evre III-IV ise ileri evredir ve B semptomları ileri evreyi göstermekte olup, Bulky hastalık ve ekstarnodal tutulumu olan hastaların sağ kalımının daha düşük olduğu gösterilmiştir (112,113).

2.4.6. Matür B hücre neoplazmlar

Bu neoplazmlar matür B hücre gelişiminin herhangi bir aşamasından köken alabilir.

Sıklıkla sekonder lenfoid organların (lenf nodu, dalak) germinal merkezlerine göç eden antijen ile uyarılmış B lenfositlerden gelişmektedir. Matür B hücre neoplazmlarının çoğunluğu plazma hücre neoplazmlarıdır (114).

2.4.6.1. Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL)

Batı ülkelerindeki en sık lösemi olup %30 oranında görülmektedir. %60 vakada immünglobulin geninde hipermutasyon vardır. KLL'de CD5+ B lenfositler klonal olarak çoğalmaktadır. Hastalığın seyri her hastada farklı olup, genellikle yavaş seyirlidir (115).

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ön planda düşünülmektedir. Erişkinlerde KLL hastalarının akrabalarında %10 oranında monoklonal B hücreli lenfositöz kavramı tanımlanmış olmakla birlikte KLL'e dönüştüğü düşünülmektedir (116).

Muayene bulgusu olarak sıklık sırası ile lenfadenomegali, splenomegali ve hepatomegali tespit edilen hastaların önemli kısmında rutin tetkikler sırasında saptanan lenfositöz ile hastalık belirlenir. KLL'yi oluşturan hücreler olgun küçük B lenfositler olup, CD 19-24 gibi B hücre antijenleri taşırlar. CD 5 antijeni olması ve yüzey immünglobulinin yok denecek kadar az oluşu farklılıklarını oluşturmaktadır. Yüzey immünglobulinleri genellikle sIgM +/- sIgD veya nadiren sIgG veya sIgA tipindedir. Ig hafif zincirleri bakımından klonaldirlar. Hipogamaglobulinemi KLL olgularında sık olmakla birlikte <%10 oranında monoklonal gammopati de görülebilir.

2.4.6.2. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)

En sık görülen hematolojik malignite non Hodgkin lenfoma olup, DBBHL %25 oranla NHL içinde en sık görülen alt tiptir. DBBHL heterojen bir grup olup, büyük neoplastik B hücrelerin diffüz proliferasyonu mevcuttur (117).

Tablo 2.6. DSÖ 2016 DBBHL alt tip sınıflandırılması.

DBBHL Alt Tipleri (DSO 2016)
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma
Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL
T hücreli /histiositten zengin DBBHL
Santral sinir sisteminin primer DBBHL
EBV pozitif DBBHL
EBV pozitif mukokutanöz ülser
HHV-8 pozitif DBBHL
Plazmablastik lenfoma
Primer effüzyon lenfoma
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi
IRF -4 rearrangements büyük B hücreli lenfoma
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis

DBBHL: diffüz büyük B hücreli lenfoma

2.4.6.3. Folliküler lenfoma

Germinal merkez B hücrelerinden köken alan ve yavaş seyirli olan hastalık batı ülkelerinde ikinci sıklıkta görülen non Hodgkin lenfoma tipidir. FL, ağrısız lenfadenopati, kemik iliği tutulumu, dalak büyüklüğü ile kendini gösterir ve ektranodal tutulum azdır. İmmünohistokimyasal incelemede, monoklonal immüoglobülin ve CD19, CD20, CD10 gibi hücre yüzey belirteçleri pozitif bulunmaktadır. Sitogenetik incelemede BCL-2'nin aşırı ekspresyonuna yol açan t(14;18) translokasyonu tedavi yaklaşımında önemli rol oynamaktadır (118,119).

2.4.6.4. Mantle hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma agresif seyirli non Hodgkin lenfoma olup, yıllık 2-3/100.000 sıklığında görülmektedir. Siklin D1'in aşırı ekspresyonuna neden olan t(11,14) hastalığın gelişiminde rol oynayan bir genetik belirteç olup, ektranodal tutulumun sık olduğu bir hastalıktır. En sık ektranodal tutulum gastrointestinal sistemdir. İmmünohistokimyasal olarak CD20, CD5 ve Cyclin D1 eksprese ederler, CD10 ve Bcl6 negatiftir (117,120,121,122,123).

2.4.6.5. Marjinal zon B hücreli lenfoma (MZL)

MZL, lenfoid follikülleri çevreleyen post germinal merkez B hücrelerinden köken alır ve ektranodal, splenik ve nodal MZL alt tipleri vardır. Ektranodal MZL sıklıkla gastrointestinal sistemde yerleşir. NHL'ların %12-13'ünü oluşturan MZL'nin en sık görülen formu MALT lenfoma olup, tüm MZL'lar ortak immünohistokimyasal özellik gösterirler. B hücre antijenlerini eksprese ederler. CD19, CD20 ve CD22 pozitif, CD5, CD10 ve CD23 negatiftirler (124,125,126).

2.4.6.6. Lenfoplazmasitik lenfoma (LPL)

İnsidansı yılda milyonda 2-3 olup, hematolojik malignitelerin %1-2'sini oluşturmaktadır. LPL, plazmasitoid lenfositlerin, küçük B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin neoplazmasıdır (1). çoğunlukla kemik iliği ve dalağı infiltre eden hastalık, kemik iliği tutulumu ve IgM MG varlığında WM olarak isimlendirilir ve hiperviskozite semptomları mevcuttur. Lenfoma hücreleri CD19, CD20, CD22 ve CD79a'yı eksprese eder; ancak CD5, CD10 ve CD23'ü etmezler (127,128,129).

2.4.6.7. Burkitt lenfoma (BL)

BL, germinal merkez B hücrelerinden köken alan ve endemik, sporadik ve immünyetmezlikle ilişkili olan agresif seyirli B hücre neoplazmidir. Hızlı büyüyen kitle tümör lizisi ile presente olur. Endemik tipler daha çok çocuklarda görülürken, sporadik tipler çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir. Endemik ve immün yetmezlikle ilişkili BL olgularında malarya ve HIV enfeksiyonundan sonra görülen poliklonal B hücre aktivasyonu olası mekanizmadır. Birçok farklı çevresel etkenin MYC genini etkilemesi de mümkündür (130,131).

BL hastalarında en sık genetik anomali 8 nolu kromozomun q24 bandına lokalize MYC geninin, 14 nolu kromozomun q32 bandına lokalize Ig ağır zincir bölgesine translokasyonudur t(8;14) (132).

2.4.6.8. Tüylü hücreli lösemi (THL)

Tüylü hücreli lösemi (THL), kemik iliği ve periferik kanda bulunan sitoplazmik uzantılı hücrelerin varlığı ile karakterize B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Yetişkin lösemilerinin %2'sini oluşturur ve ortalama tanı yaşı 52 olup, erkeklerde 4 kat fazla görülmektedir (133,134).

İmmünofenotipik olarak incelendiğinde THL hücreleri CD20, CD22, CD11c (parlak), CD103 için pozitif, CD25 ve CD123 için negatiftir.

2.4.7. Hodgkin lenfoma (HL)

Yıllık insidansı 2-3/100.000 olan ve tüm lenfomaların %11'ini oluşturan HL, germinal merkezli B hücrelerinden köken alır ve kendine özgü immünofenotipik özelliklerinin olması ve Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Etiyolojisinde genetik etkenler, enfeksiyon etmenleri (EBV), sigara, alkol ve immünyetmezlik vardır (135,136,137).

Diğer

Otimmün hastalıklar, romatoid artrit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu (SS), anklozan spondilit, dev hücreli artrit, polimyaljia romatika hikayesine sahip olan hastalarda MGUS saptanma riski çok yüksek oranda artmıştır. Yapılan bir çalışma otoimmün hastalıklar ve spesifik lenfoid maligniteler arası bağlantıyı

göstermektedir. Buna göre en güçlü bağlantılar DBBHL ve romatoid artrit, Sjögren sendromu arasında, marjinal zon lenfoma ve Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) arasında ve HL ile birçok otoimmün hastalık arasında saptanmıştır (138,139).

SS ve SLE, MG'nin sıklıkla saptandığı hastalıklardır. SS keratokonjunktivitis sikka ve kserostomi ile seyreden egzokrin bezlerin kronik inflamatuvar tutulumu ile karakterize bir hastalıktır. Primer SS egzokrin bezlerin tek başına tutulumu ile karakterize olup sekonder SS ise diğer sistemik otoimmün hastalıkların varlığında görülmektedir. SS'da 2 immün olay vardır; bunlardan ilki B hücre hiperaktivitesi, diğeri ise egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonudur. %5 hastada B hücreli lenfoma gelişmektedir. Poliklonal gammopati çoğunlukla gözlenmektedir, ancak serum ya da idrarda MG görülmesi de nadir değildir. SS'da bildirilen MG'lerin çoğu IgM sınıfı olup, non IgM daha az sıklıkta (140,141,142).

SLE etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kadınları daha çok üretken çağda etkileyen diğer bir otoimmün hastalıktır. B hücre hiperaktivitesi, otoantikorların varlığı ve hipergamaglobulinemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Bazı hastalarda SS'da olduğu gibi monoklonal gammopatiye de rastlanmaktadır. 1083 SLE hastası üzerinde yapılan büyük bir çalışmada MG %5.4 oranında saptanmıştır. MG olup olmaması SLE hastalarının seyrini ya da tedavi seçimini değiştirmemektedir. Sedimentasyon hızı diğer gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu nedenle açıklanamayan sedimentasyon yüksekliği olan SLE hastalarında IFE ile araştırmak gerekmektedir. SS gibi SLE hastalarında MM görülmesi çok az bildirilmiştir (143,144)

Diğer sık görülen hastalık simetrik olarak el ve ayak eklemlerini tutan ve fonksiyonelliği bozan RA'dır. RA başlangıcında T hücreleri rol oynamaktadır. B hücreleri patolojik proste çok önemlidir ve antijen sunulmasında ve otoantikorların ve sitokinlerin üretiminde görevlidir. RA'da MG görülme sıklığı artmaktadır ve %1-2 oranındadır. RA hastalarında paraproteinemi gelişimi hastalığın süresinden çok şiddeti ile bağlantılı olup IgA paraproteinemi varlığı myelom gelişimi için risk faktörüdür (145,146).

Anklozan spondilit özellikle sakroiliak eklem tutulumunun olduğu ve aksiyel iskeleti tutan kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik spinal inflamasyon nedeni ile anormal postür, hareket bozukluğu ve ankiloza neden olur. Birçok araştırmada AS hastalarında uzamış plazma hücre stimülasyonu ve artmış IgA seviyeleri ile MGUS gelişiminde MM'a ilerlemesi arasında bağlantı kurulmuştur (147,148).

Psoriatik artrit psoriazisli hastaların 1/3'ünde görülen ve inflamatuvar artrit ile seyreden diğer bir spondiloartropatidir. Esas olarak CD8 T hücreleri bu hastalıkta esas rolü oynamakla birlikte psoriatik artrit hastaları üzerine yapılan bir çalışmada MG prevalansı %9.7 olarak saptanmıştır. MG varlığı hatalığın aktivitesi, süresi ve sedimentasyon yüksekliğinin varlığı ile bağlantılıdır (149).

Polimyaljia romatika proksimal kas ağrısı ile seyreden sabah tutukluğunun eşlik ettiği sık görülen inflamatuvar romatolojik hastalıktır. Çalışmalar göstermiştir ki artmış MM riski vardır. Başka çalışmalar göstermiştir ki ilginç bir biçimde ailesinde polimyaljia romatika öyküsü olan hastalarda artmış MGUS riski mevcuttur (139,150,151).

Polimyozit, dermatomyozit, diskoid lupus eritematozus ve sistemik skleroz hastalarında MG varlığı bildirilmiştir ve diğer romatolojik hastalıklar ile MG ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir.

Kronik idiopatik nöropatisi olan hastaların yaklaşık %10'unda bir MG vardır. MG ilişkili nöropatiler oldukça nadirdir ve klinik görünimleri oldukça heterojendir. Nöropati ile ilişkili en sık rastlanılan gammopati MGUS'tur. Ayrıca MM, WM, kriyoglobulinemi, osteosklerotik myelom, primer amiloidoz ve POEMS sendromu MG bağlı nöropatilerin görüldüğü diğer sistemik hastalıklardır.

Edinilmiş C1 inhibitör eksikliği olan hastalarda MGUS prevalansı %35 oranındadır. Bir çalışma göstermiştir ki MGUS ve C1 inhibitör eksikli olan hastalarda otoantikörler aynı ağır ve hafif zincire sahiptir. MGUS'un MM'a progresyonu anjioödem hastaları ile normal popülasyonla aynı sıklıktadır. Bu hastaların şüphelenildiğinde fizik muayene, serum protein elektroforezi ve diğer tetkikler yapılarak incelenmesi gerekmektedir (152,153).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Aralık 2013 - Mart 2016 tarihleri arasında IFE istenip monoklonal bant saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda hangi semptom, klinik ve laboratuvar bulguları varlığında monoklonal gammopati düşünüldüğünü saptamak ve kesin tanı almış olguların sınıflamasını yaparak klinik dökümünü çıkarmak amaçlandı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 17/08/2016 tarih ve 468 karar numarası ile onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.3. Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Aralık 2013 – Mart 2016 tarihleri arasında farklı kliniklerden istenen serum veya idrar IFE sonucunda monoklonal gammopati saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait verilere hasta dosyalarından, elektronik dosya sisteminden, hematoloji klinik kayıtlarından ve merkez laboratuvarı verilerinden ulaşıldı. Monoklonal gammopati saptanan hastalara ait yaş, cinsiyet, IFE istemi yapılan klinik ve hangi ön tanı ile istem yapıldığı, hastanın tanısı gibi klinik ve demografik veriler değerlendirildi.

IFE isteminin hangi ön tanı ile yapıldığı, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek MG saptanan hastalardan plazma hücre hastalıkları tanısı (MM, MGUS, AL Amiloidoz, plazma hücreli lösemi, plazmasitom, SMM, POEMS, WM), lenfoproliferatif hastalık tanısı (NHL, KLL, HL), diğer tanıları (romatolojik hastalık, kronik böbrek hastalığı, MDS, lösemi, solid tümör, renal transplantasyon, AIDS) olan hastalar kaydedildi.

MG olgularında serum IFE ve/veya idrar IFE'de immünglobulin alt grupları ve hafif zincir tipleri kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı kullanılmıştır (SPSS, Chicago Illionis, USA). Kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı. Bulgular yaş için ortanca, minimum, maksimum olarak belirtildi. Diğer veriler için tanımlayıcı değerler sayı (yüzde) olarak verildi.



4. BULGULAR

Toplam 13229 IFE istemi yapılmış olan 4474 farklı hastanın 472'sinde (%10,5) monoklonal bant pozitifliği olduğu görüldü. 4474 farklı hastaya ait IFE isteminin hangi bölümler tarafından yapıldığı incelendi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. IFE istemi yapılan kliniklerin dağılımı.

Klinikler	M-bant+			
	Sayı	%	Sayı	%
Hematoloji Bilim Dalı	2003	44,8	349	17,4
İç Hastalıkları Bilim Dalı	1076	24,0	62	5,8
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	472	10,6	13	2,7
Diğer Dahiliye Birimleri	440	9,9	20	4,5
Nefroloji Bilim Dalı	234			
Romatoloji ve Allerji Bilim Dalı	109			
Gastroenteroloji Bilim Dalı	40			
Onkoloji Bilim Dalı	35			
Endokrinoloji Bilim Dalı	22			
Nöroloji Anabilim Dalı	161	3,6	8	4,9
Kardiyoloji Anabilim Dalı	64	1,4	2	3,1
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	55	1,2	2	3,6
Nöroşirürji Anabilim Dalı	52	1,1	2	3,9
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı	47	1,0	7	14,9
Transplantasyon Kliniği	37	0,9	4	10,8
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı	17			
Genel Cerrahi Anabilim Dalı	12			
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	11			
Dermatoloji Anabilim Dalı	10			
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	7	1,5	3	4,47
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	4			
Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	3			
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	3			
TOPLAM	4474	100,0		

Monoklonal bant pozitif saptanan 472 farklı hasta ayrıntılı değerlendirmeye alındı. Ortanca yaşın 64 (17-90) olduğu cinsiyet dağılımının ise %52.5 oranında erkek lehine olduğu saptandı.

IFE istemi yapılan klinikler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

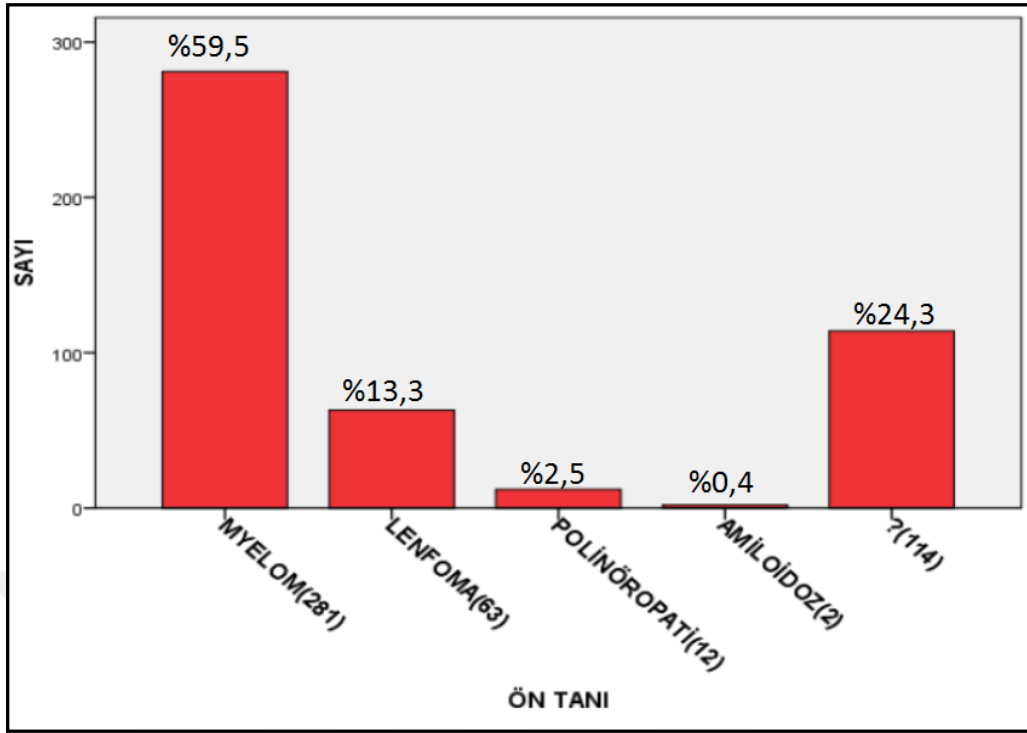
Tablo 4.2. IFE istemi yapılan kliniklerin dağılımı (MKB pozitif saptanan olgular).

Klinik	Sayı (472)	%
Hematoloji Bilim Dalı	349	74,0
Takip	167	
Yeni Tanı	182	
İç Hastalıkları Bilim Dalı	62	13,1
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	13	2,9
Nefroloji Bilim Dalı	9	1,9
Nöroloji Anabilim Dalı	8	1,7
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı	7	1,5
Romatoloji Bilim Dalı	6	1,3
Transplantasyon Kliniği	4	0,8
Nöroşirürji Anabilim Dalı	2	0,4
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	2	0,4
Kardiyoloji Anabilim Dalı	2	0,4
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	2	0,4
Gastroenteroloji Bilim Dalı	1	0,2
Alerji - İmmünoloji Bilim Dalı	1	0,2
Endokrinoloji Bilim Dalı	1	0,2
Dermatoloji Anabilim Dalı	1	0,2
Genel Cerrahi Anabilim Dalı	1	0,2
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	1	0,2

Nadir istem yapılan kliniklerin hangi ön tanı ile istem yapıldığı incelendi. Endokrinoloji Kliniğinin istem nedenine ulaşamadı. Diğer kliniklerin halsizlik, kilo kaybı, anemi, sedimentasyon yüksekliği ile malignite tetkik amaçlı IFE istediği ve hastaların MDS ve MM tanısı aldığı görüldü. Dermatoloji Kliniğinde ise cilt lezyonları ile başvuran hastada kemik ağrılarının olması nedeni ile myelom ön tanısı ile IFE istendiği ve hastanın POEMS tanısı aldığı görüldü.

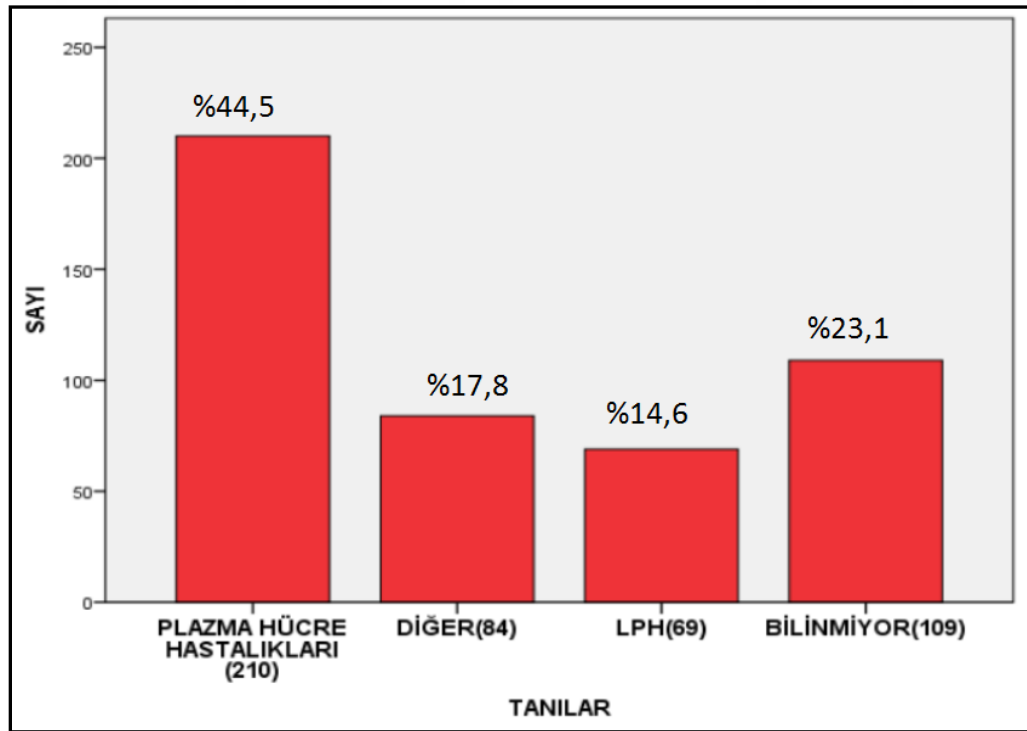
Hangi ön tanı ile istem yapıldığı Şekil 4.1’de verilmiştir. 281’inde (%59,5) myelom ön tanısı ile, 63’ünde (%13,3) lenfoma ön tanısı ile, 12’sinde (%2,5) polinöropati nedeni ile, 2’sinde (%0,4) amiloidoz ön tanısı ile IFE istenmiştir.

Kalan 114 (%24,3) hasta için IFE; pansitopeni, kas güçsüzlüğü, trombositopeni, nötropeni, halsizlik gibi diğer farklı sebepler ile istenmiş ya da istem nedenine ulaşamamıştır.



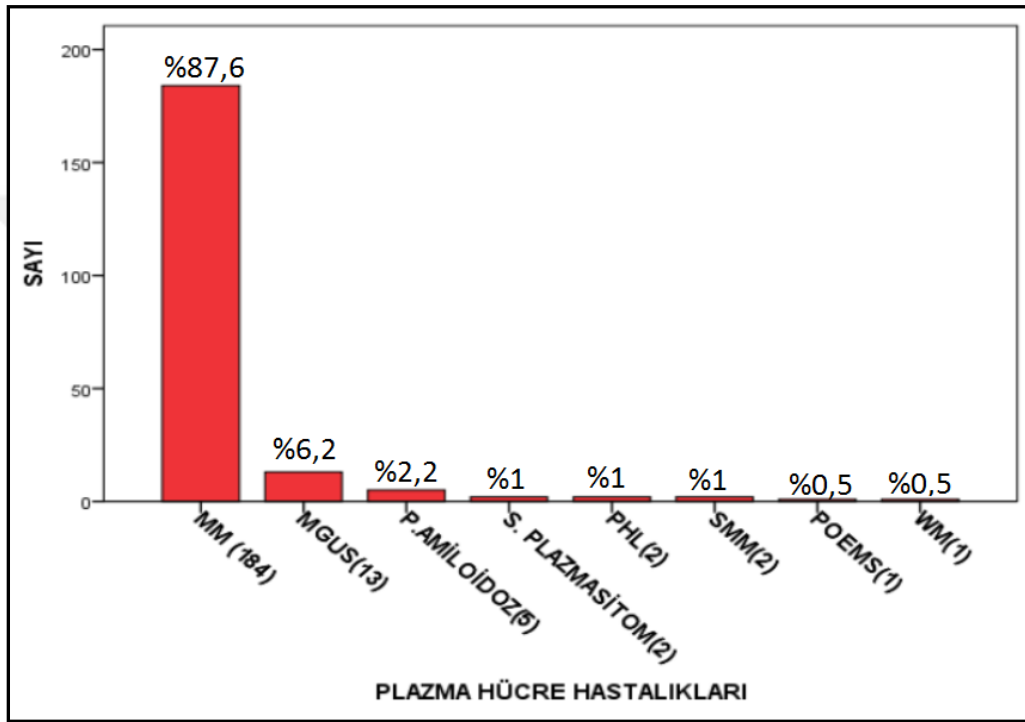
Şekil 4.1. Ön tanıların dağılımı.

MG saptanan hastaların tanı grupları Şekil 4.2’de verilmiştir.



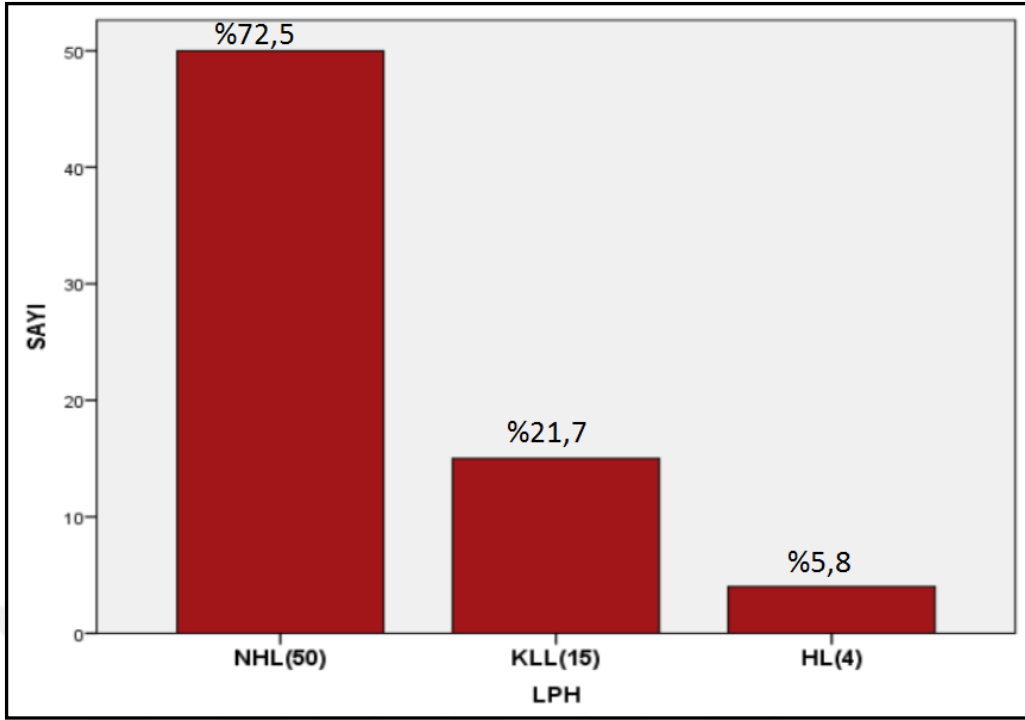
Şekil 4.2. Tanı gruplarının dağılımı.

Şekil 4.2’de belirtilen kesin tanı almış plazma hücre hastalıkları dağılımına bakıldığında ise 184 (%87,6) hastanın multiple myelom, 13 (%6,2) hastanın MGUS, 5 (%2,2) hastanın primer amiloidoz, 2 (%1) hastanın plazma hücreli lösemi, 2 (%1) hastanın soliter plazmasitom, (%1) 2 hastanın SMM, 1 (%0,5) hastanın POEMS, 1 (%0,5) hastanın WM tanısının olduğu görüldü (Şekil 4.3).



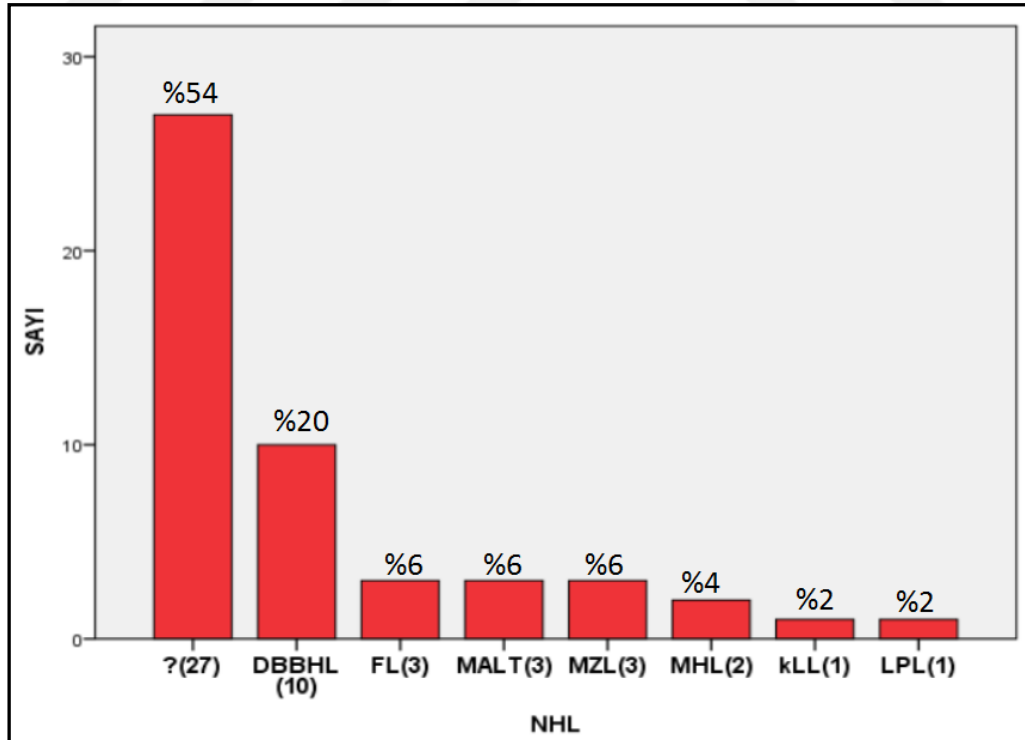
Şekil 4.3. Plazma hücre hastalıkları dağılımı.

Şekil 4.2’de belirtilen kesin tanı almış lenfoproliferatif hastalıklara bakıldığında ise 50’sinin (%72,5) NHL, 15’inin (%21,7) KLL, 4’ünün (%5,8) HL tanısının olduğu görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. LPH dağılımı.

NHL tanısı alan 49 hastanın dağılımı Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5. NHL dağılımı.

Anjioödem tablosu ile prezente olan monoklonal gammopati ilişkili C1 esteraz inhibitör eksikliği tanısı alan NHL lenfoma tanılı bir hastanın varlığı çalışmamızda dikkat çekmiştir.

MG saptanıp diğer tanılar ile takip edilen 84 hastanın tanılarını sıklık sırasına göre Tablo 4.3'te verilmiştir. Romatolojik hastalıklar içerisinde en sık RA ve AS saptanmış olup SS, SLE, skleroderma ve psöriatik artrit saptanan diğer hastalıklardır.

Tablo 4.3. Diğer hastalıkların dağılımı.

Tanı	Sayı (84)	%
Romatolojik Hastalıklar	30	35,7
Kronik Böbrek Hastalığı	11	13,1
MDS	11	13,1
Solid Tümör	8	9,5
Lösemi (ALL/AML)	6	7,2
Myelofibrozis	4	4,7
Solid Organ Transplantasyonu	4	4,7
Renal transplantasyon	3	3,5
Karaciğer transplantasyonu	1	1,2
MG ilişkili Sendromlar	3	3,6
MG ilişkili nöropati	1	1,2
MG ilişkili kristal keratopati	1	1,2
MG ilişkili livedo retikularis	1	1,2
AİDS	2	2,4
Demir Eksikliği Anemisi (etyoloji?)	2	2,4
PNH	1	1,2
Otoimmün Hemolitik Anemi	1	1,2
Antifosfolipid Antikor Sendromu	1	1,2

Serum ve idrar IFE'de MG olgularının Ig ve hafif zincir yönünden dağılımı
Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. MG olgularının Ig ve hafif zincir yönünden dağılımı.

	Sadece Serum IFE MKB		Sadece İdrar IFE MKB		Serum + idrar IFE MKB	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
IgG	218	46,1	8	01,7	27	05,8
Kappa	167	35,3	7	01,4	19	04,1
Lambda	51	10,8	1	00,3	8	01,7
IgA	49	10,4	1	00,2	12	02,5
Kappa	29	06,1	1		8	01,7
Lambda	20	04,3			4	00,8
IgM	35	07,4			11	02,3
Kappa	21	04,4			10	02,1
Lambda	14	03,0			1	01,0
IgD Lambda	1	00,2				
Hafif Zincir	35	07,4	38	08,0	17	03,7
Kappa hafif zincir	28	05,9	27	05,6	7	01,5
Lambda hafif zincir	7	01,5	11	02,4	10	02,2
Biklonal	17	03,7			2	0,4
IgG kappa+IgM lambda	5					
IgG kappa+IgA ağır zincir	4				1	
IgG kappa+IgM ağır zincir	4					
IgG lambda+IgA ağır zincir	2				1	
IgG kappa+IgA kappa	1					
IgG lambda+IgM kappa	1					
Triklonal	1	00,2				
TOPLAM (472)	356	75,4	47	09,9	69	14,7

Plazma hücre hastalıklarında görülen IFE’de Ig alt tiplerinin dağılımı Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Plazma hücre hastalıklarında Ig ve hafif zincir dağılımı.

Plazma hücre hastalıkları	Sayı (210)	%
MM	184	87,6
IgG	97	45,4
Kappa	71	
Lambda	26	
IgA	37	17,7
Kappa	22	
Lambda	15	
IgM	5	02,3
Kappa	3	
Lambda	2	
Hafif zincir	44	21,8
Kappa hafif zincir	26	
Lambda hafif zincir	18	
IgD lambda	1	00,4
MGUS	13	06,2
IgG	9	
Kappa	5	
Lambda	4	04,4
IgM	2	
Kappa	1	
Lambda	1	00,9
Hafif zincir	2	
Kappa hafif zincir	1	
Lambda hafif zincir	1	00,9
Primer Amiloidoz	5	02,2
IgG	4	01,8
Kappa	2	
Lambda	2	
IgM lambda	1	00,4
Soliter plazmasitom	2	01,0
IgA kappa	1	00,5
IgG kappa	1	00,5
PHL	2	01,0
Kappa hafif zincir	1	00,5
IgG lambda	1	00,5
SMM	2	01,0
IgG kappa	2	01,0
POEMS	1	00,5
IgA lambda	1	00,5
WM	1	00,5
IgM kappa	1	00,5

LPH'da görülen IFE'de Ig ve hafif zincir dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. LPH'da Ig ve hafif zincir dağılımı.

LPH	Sayı (69)	%
NHL	49	71,0
IgG	14	
Kappa	10	
Lambda	4	
IgA	2	
Kappa	1	
Lambda	1	
IgM	16	
Kappa	10	
Lambda	6	
Biklonal	5	
Kappa Hafif Zincir	9	
Lambda Hafif Zincir	2	
Triklonal	1	
KLL	15	21,7
IgG	8	
Kappa	6	
Lambda	2	
IgA	2	
Kappa	1	
Lambda	1	
IgM	3	
Kappa	2	
Lambda	1	
Biklonal	1	
Kappa Hafif Zincir	1	
HL	4	05,8
IgG	2	
Kappa	1	
Lambda	1	
IgM Kappa	1	
Lambda Hafif Zincir	1	
LPL	1	01,4
IgM Kappa	1	

Romatolojik hastalıklarda görülen IFE’de Ig ve hafif zincir dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Romatolojik hastalıklarda Ig ve hafif zincir dağılımı.

Romatolojik hastalıklar	Sayı (30)	% (35,7)
RA	12	14,3
IgG Kappa	8	9,5
IgA	2	2,4
Kappa	1	
Lambda	1	
Kappa Hafif Zincir	1	1,2
Biklonal	1	1,2
AS	5	6,0
IgG	3	3,6
Kappa	1	
Lambda	2	
Kappa Hafif Zincir	1	1,2
IgM Lambda	1	1,2
Skleroderma	4	4,7
IgG Kappa	4	4,7
SLE	4	4,7
IgG	3	3,5
Kappa	2	
Lambda	1	
Kappa Hafif Zincir	1	1,2
SS	3	3,6
IgG Kappa	3	3,6
Psoriatik artrit	2	2,4
IgG Kappa	2	2,4

KBH ve MDS'de görülen IFE'de Ig alt tiplerinin dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. KBH ve MDS'de Ig alt tiplerinin dağılımı.

KBH	Sayı (11)	% (13,1)
IgG	10	11,9
Kappa	9	
Lambda	1	
Biklonal	1	1,2
MDS	Sayı (11)	% (13,1)
IgG Kappa	8	9,5
IgA Lambda	1	1,2
Kappa Hafif Zincir	1	1,2
Biklonal	1	1,2

5. TARTIŞMA

MG'ler plazma hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde klonal çoğalması ve bunu takiben Ig'lerin fazla miktarda üretilmesi nedeni ile oluşan bir grup hastalıktır. Paraprotein, M-protein veya monoklonal protein olarak da isimlendirilen bu proteinler hasta serum ve idrarında tespit edilirler ve immünolojik olarak homojen bir monoklonal proteinin salgılanması mevcuttur (2,3,4).

Serum ya da idrarda M protein varlığı altta yatan klonal plazma hücre hastalığına ya da lenfoproliferatif bozukluğa işaret eder. Bazı vakalarda klonal plazma hücrelerinden salınan M proteinin kemik iliği, dalak, karaciğer ve diğer dokularda yaptığı infiltrasyon ile klinik yansıması olan neoplastik hastalıklar gelişirken (multiple myelom, waldenström makroglobulinemisi, soliter plazmositom) bazı vakalarda ise sınırlı klonal artış ve M protein üretilmesi ile herhangi bir semptom vermeyen durumlar oluşur (MGUS). MG ilişkili hastalıklar; plazma hücre hastalıkları, B hücre lenfoproliferatif hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, infeksiyon hastalıkları ve diğer hastalıklardır (1).

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir Mayo Klinik çalışmasında 1956-1970 yılları arasında MM, makroglobulinemi, amiloidoz, lenfoma ya da diğer ilişkili hastalıkların olmadığı monoklonal gammopati saptanan hastalar değerlendirilmiş olup 241 MGUS hastası bu süre boyunca takip edilmiştir. Takipte %10 hastada M proteinde önemli bir artış saptanmamıştır. M proteinin arttığı (>3 g/dl) %11 hastada semptomatik MM ya da makroglobulinemi gözlenmemiştir. %53 hasta MM ya da MG ilişkili herhangi bir hastalık gelişmeksizin ölmüş olup daha çok ileri yaştaki hastalar olduğu düşünülmüştür. %26 hastada ise MM, makroglobulinemi, amiloidoz ve lenfoproliferatif hastalık gelişmiş olup bu grubun %68'ini MM oluşturmaktadır. M protein saptanmasında itibaren MM ya da ilişkili hastalıkların gelişme süresi ortalama 10.4 yıl olarak belirtilmiştir (154).

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir Mayo Klinik çalışmasında 1960-1994 yılları arasında MGUS tanısı almış 1384 hastanın MM ya da diğer plazma hücre hastalıklarına progresyonu değerlendirilmiştir. Hastaların tanı anında median yaşı 73 olup, 753'ü erkek (%54), 631'i kadındır (%46). Hastaların %2'si 40 yaş

altında, %59'u 70 yaş üzerindedir. %70 hastada M proteini IgG, %12 IgA, %15 IgM saptanmıştır. %3 hastada biklonal gammopati saptanmış olup, kappa hafif zincir %61, lambda hafif zincir %39 oranında bulunmuştur. 481 hastanın idrar elektroforezinde tanı anında %21 monoklonal kappa hafif zincir, %10 monoklonal lambda hafif zincir saptanmıştır. Takip sırasında hastaların %70'i ölmüş ve %8'inde (n: 115) MM, primer amiloidoz, lenfoma, WM, plazmasitom ve KLL gelişmiştir. Progresyonda M protein konsantrasyonunun artması ve kemik iliğinde plazma hücre oranının artması etkili olduğu belirtilmiştir. 115 hastanın %65'inde MM saptanmıştır (19).

Blade ve arkadaşlarının yaptığı MGUS'ta malign transformasyon ve yaşam beklentilerinin gösterilmek istendiği bir çalışmada 128 MGUS tanılı hasta 20 yıllık bir süreçte takip edilmiş olup, %78.9'unda M protein varlığı devam etmiştir. %10.9'u ilişkili olmayan diğer hastalıklar nedeni ile ölmüş, %10.2'sinde (n: 13) malign transformasyon gelişmiştir [MM (n:10), primer amiloidoz (n:2), WM (n: 1)]. 5 yılda transformasyon gelişme oranı %8.5, 10 yılda %19,2 saptanmıştır. IgA MGUS malign transformasyon gelişiminde daha yüksek riskli olarak bulunmuş ve malign transformasyon gelişimi yaşam beklentisini kısaltmıştır (155).

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir Mayo Klinik çalışmasında rutin klinik testler nedeni ile alınan serum örnekleri immün fiksasyon yöntemi ile incelenmiş olup 50 yaş üzeri 21.463 hasta örneğinin 694'ünde (%3,2) monoklonal bant saptanmıştır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla saptanmış olup 70 yaş üzeri prevalans %5.3 iken 85 yaş üzeri prevalans %7.5 olarak belirtilmiştir. %63.5 örnekte monoklonal immünglobulin konsantrasyonu <%1g/dl, %4.5 örnekte 2 g/dl ve üzerinde bulunmuştur (20).

Brito Zeron ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 2002 American-European kriterlerine göre primer SS tanısı almış 221 hasta, kontrol grubu olarak da 1993 European kriterlerine göre SS tanısı almış 122 hasta ve HCV-SS tanılı 65 hasta IFE'de monoklonal bant ekspresyonu açısından 1992-2001 yılları arasında 6-12 aylık takiplerde değerlendirilmiş olup, 221 SS tanılı hastanın %22'sinde MG saptanmıştır. Kontrol gruplarında ise 122 hastanın %16'sında HCV pozitif SS hastalarının %52'sinde MG saptanmıştır. IgG

ve kappa hafif zincir en sık gözlenen bant pozitifliğidir. Monoklonal bant saptanan hastalarda parotis büyüklüğü, vaskülitler, nörolojik bulgular, RF pozitifliği, kriyoglobulinemi, hipergamaglobulinemi daha fazla bulunmuştur. Monoklonal bant saptanan hastaların 8'inde hematolojik malignite gelişimi gözlenmiştir ve bu hastalarda prognoz daha kötü seyretmektedir (156).

Bernatsky ve arkadaşlarının 23 merkezden 9547 SLE hastasında ortalama 8 yıllık takipte kanser gelişimini değerlendirdiği uluslararası bir çalışmada 431 hastada kanser gelişmiştir. 121 hastada hematolojik malignite gelişmiş olup bunlar sıklık sırası ile; NHL, HL ve lösemidir (157).

Mullikin ve arkadaşlarının yaptığı bir Mayo Klinik çalışmasında 539 biklonal gammopati saptanan hasta ortalama 43 aylık dönemde izlenmiş olup, hematolojik malignite gelişimi ve bant dağılımları değerlendirilmiştir. Median yaş 71 olup, hastaların %64'ü erkektir. Takipteki hastaların %12'sinde önceden saptanan monoklonal bant pozitifliği bulunmaktadır. Takip sonucunda 393 hasta BGUS tanısı izlenmiş, 16 hastada SMM, 35 hastada MM ve diğer hematolojik maligniteler gözlenmiştir (158).

McShane ve arkadaşlarının yaptığı 32 çalışmayı içeren otoimmün hastalıklarda MGUS ve MM gelişimini inceleyen bir metaanalizde otoimmün hemolitik anemi ve pernisyöz anemide artmış MM riski saptanmıştır (RR:2,8). RA'da MM gelişiminde çok büyük bir risk artışı saptanmamıştır; ancak yüksek heterojeniteye sahiptir. Tüm otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde cohort çalışmalarında artmış MM riski saptanmış, ancak vaka kontrol çalışmalarında saptanmamıştır. 3 çalışma (2 kohort, 1 vaka kontrol) otoimmün hastalıklar ve MGUS gelişimi açısından değerlendirilmiş olup, %42 artmış MGUS riski saptanmıştır ve özellikle pernisyöz anemide artmış MGUS riski dikkati çekmektedir. AS, Polimiyozit/Dermatomyozit ve MGUS gelişimi arasında bağlantı olduğu görülmüş fakat hasta sayısının 30'un altında olduğu belirtilmiştir (159).

Ramsenthaler ve arkadaşlarının yaptığı 34 çalışmayı içeren yüksek heterojeniteye sahip bir metaanalizde MM tanılı hastalardaki semptomların prevalansı incelenmiş olup, en sık saptanan semptom yorgunluk olmakla birlikte %98.8 oranında gözlenmektedir. Ağrı (%73), konstipasyon (%65.2), el ve

ayaklarda ağrı (%53.4) sıklıkla saptanan diğer semptomlardır. En sık görülen sorunlar fiziksel aktivitenin ve kognitif fonksiyonların azalmış olmasıdır (160).

Bizim çalışmamızda Aralık 2013 – Temmuz 2016 tarihleri arasında AÜTF Hastanesi'nde farklı poliklinik ve kliniklerden istenen IFE sonuçları incelendi ve monoklonal bant pozitif saptanan 472 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler açısından bakıldığında MKB saptanan hastaların median yaş ve cinsiyet özellikleri diğer iki çalışma ile benzerdi (19,20).

Çalışmamızda daha çok hematoloji ve iç hastalıkları klinikleri tarafından IFE isteminin yapıldığı izlendi. Hastaların oküler, renal, kutanöz bulgular ile farklı kliniklere başvurabileceğinin bilinmesi ve monoklonal gammopati saptanabileceğini düşünerek dikkatli olunması gerekmektedir.

MKB saptanan hastaların ileri tetkikler sonrasında aldığı tanılar incelendiğinde en sık plazma hücre hastalıkları ve lenfoproliferatif hastalıkların yer aldığı ve plazma hücre hastalıkları içinde en sık MM olduğu görüldü. Kyle ve arkadaşlarının yaptığı Mayo Klinik çalışması ile bu sonuç benzerdi (154).

MG saptanıp diğer tanıları ile takip edilen 84 hastanın tanıları incelendi ve en sık romatolojik hastalıklar saptandığı görüldü. Romatolojik hastalıklar arasında en sık romatoid artrit ve anklozan spondilit olduğu izlendi. Bu hastalıklar haricinde SS, SLE, skleroderma, psoriatic artrit vakaları izlendi. McShane ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise heterojen bir grup değerlendirildiği için ve vaka sayısının azlığı nedeni ile RA ve AS hastalarında MGUS gelişimi arasında anlamlı risk artışı izlenmemiştir (159). SS hastaların incelendiği diğer prospektif çalışmada ise MG saptanma oranı yüksek bulunmuş ve bu hastalarda daha sonrasında hematolojik malignite gelişiminin olduğu gözlenmiştir (156).

Serum IFE izotip dağılımlarında en sık IgG kappa MKB, idrar IFE 'de ise kappa hafif zincir MKB izlendi. Bu literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer nitelikteydi.

Edinilmiş C1 inhibitör eksikliği ve MG prevelansını değerlendiren bir çalışmada anjioödem tablosu ile başvurup C1 inhibitör eksikliği tanısı olan 19 hasta tanı anından itibaren 10 yıl takip edilmiş. Tanı anında 12 hastada MG saptanmış. 12 hastanın 3'ünde 6 yıl içerisinde LPH gelişmiş ve 11 hastada C1 inhibitör antikoru ile aynı ağır ve hafif zincir izotipi gözlenmiştir. Altta yatan

mekanizmanın C1 inhibitör antikorunu üreten B hücrelerinin klonal artışı olduğu düşünülerek anjioödem ve MG tablosu ile gelen hastalarda lenfoid malignitelerin gelişebileceği akılda tutulmalıdır (153). 32 edinilmiş C1 inhibitör eksikliği olan hastanın alındığı diğer bir çalışmada ise 9 hastanın NHL tanısı aldığı görülmüştür (152). Bizim çalışmamızda da anjioödem tablosu ile tetkik edildikten sonra C1 inhibitör eksikliği ve serum IFE’inde IgM lambda MKB saptanması üzerine başvuran hastada ileri tekikler sonucunda NHL saptanmıştır.

Ig birikimi nedeni ile oluşan MG ilişkili deri lezyonlarına neden olan hastalıklardan amiloidoz ve WM’de kolay kanama, purpurik deri lezyonları, papül, nodül, kırmızı maküler alanlar dikkati çekmektedir. Kriyoglobulinemide ise hastalar soğuk alanlarda burunda, parmaklarda purpurik lezyonlar, renk değişiklikleri ve raynaud fenomeni ile başvururlar ve sıklıkla IgG monoklonal kriyoglobulinemi vardır. IgM varyantı ise daha sık olarak periferik nöropati ile kendini gösterir (161). Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız hastalardan polikliniğimize soğuk havada ellerde ve yüzde renk değişimi ile başvuran hastanın myelom ön tanısı ile istenen serum IFE’inde IgG lambda MKB ve idrar IFE’inde lambda hafif zincir MKB saptanmış olup hasta MG ilişkili livedo retikularis ile takip edilmektedir.

Oftalmik hasar MG’nin nadir bir sonucudur. MG nedeni ile göz ve çevre dokusunda görme kaybı ve görme fonksiyon bozukluğu ile giden patolojik değişiklikler gözlenebilir. Bu konudaki farkındalık oküler hasar ile başvuran hastalarda MG varlığının olabileceğini düşünmek ve altta yatan hastalığın tedavisi ile oküler lezyonların iyileşebileceğini bilmek aynı zamanda MG saptanan hastalarda oküler hasar gelişebileceğini akılda tutarak kontrolünü yapmak açısından önemlidir(162). Çalışmamızda bulanık görme ile başvuran diğer bir hastanın serum IFE’inde IgG kappa MKB, idrar IFE’inde kappa hafif zincir MKB saptanmış olup hasta MG ilişkili kristal keratopati ile takip edilmektedir.

KBH tanısı ile takip edilen 11 hastanın IFE’inde IgG kappa/lambda ve biklonal bant saptanmış olup hastaların MM olabileceği düşünülmüştür. Ancak hastaya ait başka herhangi bir tanı bilgisine ulaşılamamıştır.

İdrar IFE’inde IgM kappa MKB saptanan bir hasta çalışmamızda dikkat çekmektedir. WM tanısı olan hastanın aynı zamanda kontrolsüz diyabetes mellitus

tanısının olması ve nefrotik düzeyde proteinürisinin olması nedeni ile idrarda IgM varlığını gördüğümüzü düşündük.

Çalışmamızda dikkat çeken otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni ile prezente olan ve serum IFE'nde IgG kappa, IgM kappa, IgM ağır zincir triklonal bant saptanan hasta splenik marjinal zon lenfoma tanısı almıştır.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada amaçlarımızdan bir de farklı poliklinik ve kliniklere başvuran hastalarda hangi endikasyon ile IFE istendiğini, hangi semptom ve bulgular varlığında MG düşünüldüğünü saptamaktı ve bu şekilde hekim farkındalığını değerlendirmeyi düşündük; ancak hasta verilerine ulaşma zorluğu ve ulaşılan verilerin yetersiz olması nedeni ile tüm IFE istenen hastaların klinik dökümü veriler içinde sunulmadı. Sadece MKB pozitif saptanan hastaların dökümü yapıldı. Bu nedenle IFE istenen tüm hastaların klinik prezentasyonunun verilememesi çalışmamızın eksik yönünü oluşturmaktadır.

Bildiğimiz kadarı ile literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Herhangi bir klinik bulgu ile gelen ya da klinik bulgusu olmayıp başka bir nedenle IFE istenerek monoklonal bant pozitif saptanan hastaların takibi ilerde progresyon sonucu oluşabilecek hastalıkları öngörmek ve erken dönemde tedavisini başlamak adına önemli olup, sağkalımı ve yaşam kalitesini arttıracaktır. Hekim farkındalığının artmasının gerektiği bu durum nedeni ile sadece plazma hücre hastalıkları ve lenfoproliferatif hastalıklar ele alınarak değil; aynı zamanda özellikle otoimmün hastalıklarda monoklonal bant saptanması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu farkındalık ile hem primer hastalığın seyri hem de neoplazi gelişimi açısından hasta takibinin önemi daha çok anlaşılabacaktır.

MGUS asemptomatik premalign bir plazma hücre hastalığı olup, MM ya da lenfomaya progresyon riski yılda %1 gibi sabit bir oranla yaşam boyu devam etmektedir. Her MM olgusunun MGUS ile başladığı bir gerçek ise de güncel pratik, tedavi verilmeksizin olguların izlenmesidir. Ancak her bir olgu için klinisyenin serum PE / IFE istemesine neden olan belirti / bulgunun sonuçta saptanan monoklonal gammopati ile ilişkisinin sorgulanması ve MGUS tanısı konmadan önce monoklonal gammopati ilişkili ve tedavi gerektiren tüm antitelerin dışlanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Toplam 13229 IFE istemi yapılmış olan 4474 farklı hastanın isteminin 2003'nün (%44,8) Hematoloji Bilim Dalı, 1076'sının (%24) İç Hastalıkları Bilim Dalı, 472'sinin (%10,6) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından istenmiş olduğu görüldü.
2. MG saptanan IFE isteminin 349'unun (%74) Hematoloji, 62'sinin (%13,1) İç Hastalıkları klinik ve polikliniği tarafından istenmiş olduğu görüldü.
3. Hastaların 281'inde (%59,5) myelom ön tanısı ile, 63'ünde (%13,3) lenfoma ön tanısı ile, 12'sinde (%2,5) polinöropati nedeni ile, 2'sinde (%0,4) amiloidoz ön tanısı ile IFE istenmiştir. Kalan 114 (%24,3) hasta için IFE; pansitopeni, kas güçsüzlüğü, trombositopeni, nötropeni, halsizlik gibi diğer farklı sebepler ile istenmiş ya da istem nedenine ulaşılamamıştır.
4. MG saptanan hastaların %44,5 gibi büyük bir oranını plazma hücre hastalıkları oluşturmakla birlikte, 109 hastanın (%23,1) MG ile ilişkilendirilebilen bir hastalık tanısının olmadığı görüşmüştür.
5. Plazma hücre hastalığı tanısı alan 210 hasta incelendiğinde 184 hastanın (%87,6) multiple myelom, 13 hastanın (%6,2) MGUS, 5 hastanın (%2,2) amiloidoz, 2 hastanın (%1) plazma hücreli lösemi, 2 hastanın (%1) plazmasitom, 2 hastanın (%1) SMM, 1 hastanın (%0,5) POEMS, 1 hastanın (%0,5) Waldenström makroglobulinemi tanısının olduğu görülmüştür.
6. MG saptanıp ileri incelemeler sonrasında lenfoproliferatif hastalık tanısı alan 69 hastanın 50'sinin (%72,5) NHL, 15'inin (%21,7) KLL, 4'ünün (%5,8) HL tanısının olduğu görüldü.
7. MG saptanıp NHL tanısı alan 50 hastanın 27'sinde (%54) tiplendirilme yapılmadığı görülmüştür. DBBHL ise 10 hastada (%20) saptanmıştır.

8. MG saptanıp, diğer tanılar ile takip edilen 84 hastanın tanılarının sıklık sırasına göre romatolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, MDS, lösemi, solid tümörler, renal transplantasyon, AIDS, demir eksikliği anemisi, MG ilişkili oküler hastalık, MG ilişkili kutanöz hastalık, PNH, karaciğer transplantasyon, MG ilişkili nöropati, hemolitik anemi, myelofibrozis ve AFAS olduğu görülmüştür.
9. M bant saptanan 356 serum IFE Ig ve hafif zincir dağılımları incelendiğinde; 167 (%35,3) hastada IgG kappa MKB, 51 (%10,8) hastada IgG lambda MKB, 29 (%6,1) hastada IgA kappa MKB saptandığı izlenmiştir.
10. M bant saptanan 47 idrar IFE Ig ve hafif zincir dağılımları incelendiğinde; 27 (%5,6) hastada kappa hafif zincir MKB, 11 (%2,4) hastada lambda hafif zincir MKB, 7 (%1,4) hastada IgG kappa MKB saptandığı izlenmiş olup, 69 hastada ise hem serum hem de idrar IFE’de M bant saptanmıştır.

7. ÖZET

Monoklonal Gammopati Olgularının Klinik Ve Biyokimyasal Analizi -2 Yıllık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneyimi-

Bu çalışmada farklı poliklinik ve kliniklere başvuran hastalardan immün fiksasyon elektroforezi (İFE) istenme endikasyonlarını, hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonunu saptamayı ve kesin tanı almış monoklonal gammopati (MG) olgularının sınıflamasını yaparak klinik dökümünü çıkarmayı amaçladık.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Aralık 2013 - Temmuz 2016 tarihleri arasında 4474 farklı hastanın İFE sonuçları alındı. MG saptanan 472 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, serum ve idrar İFE sonuçları, İFE istemi yapılan klinikler, İFE istenme endikasyonları ve kesin tanıları ile incelendi.

Hastaların medyan yaşı 64 (17-90); toplam 472 hastanın %47.5'i kadın %52.5'i erkekti. İFE isteminin %74'ü Hematoloji, %13.1'i İç Hastalıkları, %5'i diğer İç Hastalıkları birimleri tarafından, geriye kalanlar diğer poliklinikler tarafından farklı endikasyonlarla istenmişti.

MG saptanan 472 hastanın %59,5'inde multipl myelom ön tanısı, %13,3'ünde lenfoma ön tanısı, %2,5'inde polinöropati, %0.4'ünde amiloidoz ön tanısı ile İFE istendiği görüldü. 114 hastada ise farklı nedenler ile İFE istenildiği ya da istem nedenine ulaşamadığı görüldü. Kesin tanı almış ve MG olan olgularda, %44,5 plazma hücre hastalıkları ve %14,6 lenfoproliferatif hastalıklar saptandı. MG'ye non-hematolojik hastalıklardan en sık romatolojik hastalıklar eşlik etmekteydi.

MG olan hastaların serum İFE Ig ve hafif zincir dağılımında en sık IgG kappa MG (%35,3), 2. sıklıkta IgG lambda MG (%10,8) saptandı. İdrar İFE izotip dağılımlarında ise en sık kappa hafif zincir MG (%5,6), 2. sıklıkta lambda hafif zincir MG (%2.4) saptandı.

Sonuç olarak, İFE'nin en sık hematoloji ve diğer iç hastalıkları birimleri tarafından istendiği ve İFE istenme nedeninin en sık multiple myelom ve lenfoproliferatif hastalıkları saptamaya ve takibine yönelik olduğu görülmüştür. Bunun dışında özellikle polinöropati ile seyreden durumlar, otoimmün hastalıklar gibi açıklanamayan, farklı klinik prezentasyonla gelen ve nadir görülen birçok hastalıkta da MG saptanma olasılığı düşünülmeli ve diğer bölümlerdeki hekimlerin bu konu ile ilgili farkındalığı arttırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Monoklonal gammopati, immünfiksasyon elektroforezi



8. ABSTRACT

Clinical and biochemical analysis of patients with monoclonal gammopathy -2 years' experience of Akdeniz University Faculty of Medicine -

In this study, we aimed to demonstrate different indications to order immunofixation electrophoresis (IFE) from different inpatient and outpatient clinics, correlations between IFE results and patients' clinical and laboratory characteristics and classify confirmed cases of monoclonal gammopathy (MG).

Four thousand six hundred and two IFE tests conducted between December 2013 and July 2016 were included in this study. Five hundred cases with MG were retrospectively evaluated. Age, gender, serum and urine IFE results, clinical data, indication to order test and final diagnosis were accessed from medical files retrospectively.

Out of 472 patients with MG, median age was 64 years (range 17-90), 52.5% were male and 47.5% were female. 74% of IFEs were ordered by Hematology, 13.1% were ordered by General Internal Medicine department, 5% were ordered by other internal medicine departments; remainder were ordered by different clinics.

%59,5 of IFEs were ordered as diagnostic workup for multiple myeloma, 13,3% were ordered to diagnose possible lymphoma; 2.5% for diagnostic workup of polyneuropathy and 0.4% were ordered for diagnostic workup of amyloidosis. Indication to order IFE was unaccessable for 114 patients.

Within the patients with definitive diagnosis and MG, 44.5% patients had plasma cell diseases, and 14.6% had lymphoproliferative diseases. Most common non-hematological condition associated with MG were rheumatological diseases.

Patients with MG were most commonly positive for IgG-Kappa MG (35,3%) and IgG-Lambda MG (10,8%) in serum IFE. Most common MG in urine IFE were kappa light chain MG (5,6%), and lambda light chain MG (2.4%).

In conclusion, IFE were most commonly ordered by Hematology and other branches of Internal Medicine. Most common indication to order IFE was to diagnose and follow up plasma cell and lymphoproliferative diseases. However, clinicians should also be aware of other indications to order IFE in diagnostic workup of rare diseases with different clinical presentations such as unexplained polyneuropathies or autoimmune diseases which may be associated with MG. Awareness of clinicians within other disciplines should be increased regarding the usefulness of IFE and rare clinical presentation of MG.

Key words: Monoclonal gammopathy, immunofixation electrophoresis



9. KAYNAKLAR

1. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
3. Öge AE, Parman Y. Polinöropatiler. In: Öge AE, Bahar SZ (Editors). *Nöroloji. 1. Baskı. İstanbul, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*, 2004; 591-625.
4. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001; 11: 399-407.
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds). *B Cells and Antibodies 1551-1561, The Generation of Antibody Diversity 1562-1568, Chapter 25, Molecular Biology of the Cell, Fifth Edition, New York, Garland Science Taylor & Francis Group, 2008.*
6. Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, Caraux A, Schmitz A, Almeida J, et al; Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78(1): 47-60.
7. Kyle RA, Robinson RA, Katzmann JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases. *Am J Med* 1981; 71: 999.
8. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 114-8.
9. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma *N Engl J Med* 2006; 354: 1021-30.
10. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137: 240.
11. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008; 22: 1933.

12. Mikhael JR, Dingli D, Roy V. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 360.
13. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 941-6.
14. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 785.
15. Tamimi W, Alaskar A, Alassiri M. Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital. *Clin Biochem* 2010; 43: 709-13.
16. Jemal A, Murray T, Samuels A. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
17. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA. Guidelines for clinical and laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 106-7.
18. Carpenter CCJ, Andreoli TE, Loscalzo J, Griggs RC. Lenfositlerin Bozuklukları, Cecil Essentials of Medicine (Çev: Çavusoglu H), W.B. Saunders Company, 5. Baskı 2002.
19. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 564-9.
20. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
21. Smith A, Howell D, Patmore R. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105: 1684.
22. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly. *Am J Med* 1987; 82: 39.

23. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1071.
24. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect* 1960; 56: 211-31.
25. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121-7.
26. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412.
27. Weiss BM, Abadie J, Verma P. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 5418.
28. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2699.
29. Vachon CM, Kyle RA, Thernau TM. Increased risk of monoclonal gammopathy in first- degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009; 114: 785-90.
30. Kristtinson SY, Goldin LR, Bjorkholm M, Koshiol J, Turesson I, Landgren O. Genetic and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoproliferative and plasma cell malignancies. *Haematologica* 2009; 94: 1581-9.
31. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C. Prevalance of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998; 129: 294-8.
32. Lust JA, Donovan KA, Greipp PR. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: the transition from MGUS to myeloma. In *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Pp 369-78. Arnold, London 2004.

33. Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case control study. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 259-63.
34. Korde N, Kristtinson S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011; 117: 5573-81.
35. Bida JP, Kyle RA, Thernau TM. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 685-93.
36. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 945-8.
37. Rajkumar SV. Preventive strategies in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma (commentary). *Am J Hematol* 2012; 87: 453-4.
38. Kyle RA, Thernau TM, Rajkumar SV. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Demin Oncol* 2003; 30: 169-71.
39. Dispenzieri A, Kartzmann JA, Kyle RA. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance; a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375: 1721-8.
40. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al, International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-48.
41. Millá F, Oriol A, Aguilar J. Usefulness and reproducibility of cytomorphologic evaluations to differentiate myeloma from monoclonal gammopathies of unknown significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 127.
42. Bellaïche L, Laredo JD, Lioté F. Magnetic resonance appearance of monoclonal gammopathies of unknown significance and multiple myeloma. The GRI Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 2551.

43. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120: 4292.
44. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9.
45. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2001; 15: 1274-76.
46. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1): 25-30.
47. Heremans JF, Laurell AH, Martensson L. Studies on abnormal serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases. *Acta Med Scand Suppl* 1961; 367: 1-126.
48. Bergsagel PL. Epidemiology, etiology, and molecular pathogenesis. In *Multiple Myeloma*, eds PG Richardson, KC Anderson. Remedica Publishing, London UK, 2004; 1-24.
49. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001; 20: 5611-22.
50. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (Commentary on Golombick et. al. p. 5917). *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5606-8.
51. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood* 2010; 116: 2019-25.
52. Larking-Pettigrew M, Ranich T, Kelly R. Rapid onset monoclonal gammopathy in cutaneous lupus erythematosus: interference with complement C3 and C4 measurement. *Immunol Invest* 1999; 28 (4): 269-76.
53. Anagnostopoulos A, Galani E, Gika D, Sotou D, Evangelopoulou A, Dimopoulos MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with solid tumors: effects of chemotherapy on the monoclonal protein. *Ann Hematol* 2004; 83: 658-60.

54. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM. Presence of an abnormal serum free light ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* Nov 2004; 104: 3647.
55. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302: 1347–9.
56. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1606–10.
57. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 2402–3.
58. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015; 33: 657–64.
59. Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, Cohen A, Vogl DT, Stadtmauer EA, Weiss BM. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia* 2015; 29: 751–3.
60. Migkou M, Gavriatopoulou M, Roussou M, Tasidou A, Dimopoulos MA. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic disease. *Leukemia* 2013; 27(4): 947–53.
61. Sorrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Ostergaard B, Gregersen H, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol* 2015; 29: 10.
62. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E. Gkatzamanidou myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013; 27: 947–53.
63. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Melton LJ, Benson JT, Kumar S, Rajkumar SV. Clinical course of light-chain smoldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2014; 1: 28–36.

64. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625–34.
65. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, Garcia-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110: 2586–92.
66. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582–90.
67. Weber DM, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97: 810–4.
68. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812–7.
69. Kyle RA, Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In Goldman L, Ausiella D, et al. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd ed. Philadelphia: WB. Saunders 2004; 1184-95.
70. Weber DM, Wang LM, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R. Risk factors for early progression of asymptomatic multiple myeloma. *Hematol J* 2003; 4 (suppl 1): 31.
71. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 340-5.
72. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 2037-44.
73. Ross FM, Ibrahim AH, Vilain-Holmes A. UK Myeloma Forum. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. *Leukemia* 2005; 19: 1634-42.

74. Wang M, Alexanian R, Delasalle K, Weber D. Abnormal MRI of spine is the dominant risk factor for early progression of asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2003; 102 (11, pt 1): 687-8.
75. Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood* 2014; 124: 3380-8.
76. Mateos MV, San Miguel JF. Smoldering multiple myeloma: when to observe and when to treat? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; e484-92.
77. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3069-75.
78. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007; 100: 635.
79. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7.
80. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375: 794.
81. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21.
82. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347.
83. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 323.
84. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21: 529.
85. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 78.
86. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 479.
87. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the

- intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2806.
88. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119: 2100.
 89. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol* 2011; 12: 617.
 90. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496.
 91. Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996; 87: 1458.
 92. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 907.
 93. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005; 128: 1911.
 94. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
 95. Chee CE, Dispenzieri A, Gertz MA. Amyloidosis and POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1501-14.
 96. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-33.
 97. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817-22.
 98. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215-24.
 99. Swan N, Skinner M, O'Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 610-6.

100. Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-57.
101. Kilicksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Scientific World Journal 2 International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International 2012; 2012: 895765.
102. Randall RE, Williamson WC, Jr., Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. Am J Med 1976; 60: 293-9.
103. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. Ann Intern Med 1990; 112: 455-64.
104. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1558-65.
105. Gertz MA. Managing light chain deposition disease. Leuk Lymphoma 2012; 53: 183-4.
106. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998; 16: 2780.
107. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr. (Eds): Wintrobe's Clinical Haematology, Twelfth Edition, Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia 2009; 2145.
108. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf> (Cancer Facts, erişim: 18.08.2013)
109. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eu J Cancer 1999; 35: 627-33.
110. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease. Cancer treatment 1995; 951-79.

111. Barekman CL, Fair KP, Cotelingam JD. Comparative utility of diagnostic bonemarrow components: a 10-year study. *Am J Hematol* 1997; 56: 37-41.
112. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
113. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
114. Carbone A, Gloghini A, Cabras A, Elia G. The Germinal centre-derived lymphomas seen through their cellular microenvironment. *Br J Haematol* 2009; 145: 468.
115. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Harris NL. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press 2001; 127-30.
116. Rawstron AC, Hillmen P. Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 61-9.
117. Swerdlow SH Campo E, Harris NL. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon France, IARC Press; 2008.
118. Sehn LH, Fenske TS, Laport GG. Follicular lymphoma: prognostic factors, conventional therapies, and hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(1 Suppl): 82-91.
119. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Kalla J, Rosenwald A, Müller JG, Ott MM, Müller-Hermelink HK. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806-12.
120. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.

121. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
122. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, Moullet I, Thieblemont C, Bouafia F, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998; 12: 1281-7.
123. Türk Hematoloji Derneği Mantle Hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012.
124. Joshi M, Sheikh H, Abbi K, Long S, Sharma K, Tulchinsky M, Epner E. Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies. *Ther Adv Hematol* 2012; 3: 275-90.
125. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon, France: IARC Press 2008.
126. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, et al. NonMALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 2000; 95: 1950-6.
127. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Guidelines for Treatment of Cancer by Site. Version 2.2013. Waldenström's macroglobulinemia / lymphoplasmacytic lymphoma.
128. Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27: 762-72.
129. Gertz MA. Waldenström's macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 504-10.
130. Percy CL, Smith MA, Linet M. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999; 35-49. NIH Pub. No.99-4649.
131. Shiramizu B, Barriga F, Neequaye J, Jafri A, Dalla-Favera R, Neri A, Gutierrez M, Levine P, Magrath I. Patterns of chromosomal breakpoint

- locations in Burkitt's lymphoma: relevance to geography and Epstein-Barr virus association. *Blood* 1991; 77: 1516-26.
132. Bellan C, Lazzi S, Hummel M, et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt Lymphomas. *Blood* 2005; 106: 1031-6.
 133. Shao H, Calvo KR, Grönborg M, Tembhare PR, Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013; 37: 401-9.
 134. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS. Hairy Cell Leukemia. in: Hoffman R. Hematology, Basic Principles and Practice. Churchill-Livingstone-Elsevier 2009.
 135. Horning SA. Hodgkin Lymphoma. In Williams Hematology. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT eds. Eight ed. McGraw-Hill China 2010; 1527.
 136. Clarke CA, Glaser SL, Keegan TH, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1441-7.
 137. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Makinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 938-43.
 138. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 2011; 118(24): 6284-91.
 139. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009; 125(2): 398-405.
 140. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal light chains in the sera of patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1983; 130: 2663-5.
 141. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos A, Mavridis AK, Papadopoulos NM. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 109-12.

142. Ota T, Wake A, Eto S, Kobayashi T. Sjögren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 316-8.
143. Ali YM, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 426-9.
144. Choi JW, Han SW, Kwon KT, Kim GW. Early onset multiple myeloma in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(11): 1323-6.
145. Kelly C, Sykes H. Rheumatoid arthritis, malignancy, and paraproteins. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(9): 657-9.
146. Kelly C, Baird G, Foster H, Hosker H, Griffiths I. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 290-4.
147. O'Neill TW, Harrison BJ, Yin AL, Holt PJ. Ankylosing spondylitis associated with IgA lambda chain myeloma. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 401-2.
148. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994; 59: 327-38.
149. Eder L, Thavaneswaran A, Pereira D, Sussman G, Gladman DD. Prevalence of monoclonal gammopathy among patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(3): 564-7.
150. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 2011; 118(24): 6284-91.
151. Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldin LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8406 multiple myeloma patients: a population based case-control study. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3095-8.
152. Castelli R, Delilieri DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. Lymphoproliferative disease and acquired C1-inhibitor deficiency. *Haematologica* 2007; 92: 716-8.
153. Fremeaux-Bacchi V, Guinnee MT, Cacoub P. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *American Journal of Medicine* 2002; 113: 194-9.

154. Kyle RA, Robert A. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 79. No. 7. Elsevier 2004.
155. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar JL, Vives-Corrons JL, Montserrat E. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81(3): 391-4.
156. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012; 39(1-2): 43-8.
157. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 2005; 52(5): 1481-90.
158. Mullikin TC, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Lin Y, et al. Clinical characteristics and outcomes in biclonal gammopathies. *Am J Hematol* 2016; 91(5): 473-5.
159. McShane CM, Murray LJ, Landgren O, O'Rorke MA, Korde N, Kunzmann AT, Ismail MR, Anderson LA. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(2): 332-42.
160. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2016; 97(5): 416-29.
161. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Academy of Dermatology and Venereology* 2016.
162. Balderman SR, Lichtman MA. Unusual manifestations of monoclonal gammopathy: I. ocular disease. *Rambam Maimonides Med J* 2015; 6: 3.

10. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı.



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 601

22.08/2016

Sayın,

Prof.Dr.Levent ÜNDAR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Monoklonal Gammopati Olgularının Klinik ve Biyokimyasal Profili (2 Yıllık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneyimi)" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Levent ÜNDAR
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Monoklonal Gammopati Olgularının Klinik ve Biyokimyasal Profili (2 Yıllık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneyimi)
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 468	Tarih: 17.08.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda YASAR KARGIL
Başkan

Öğr.Gör.Dr.Dr. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Arda YASAR KARGIL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Gülşay ÖZBİLİM
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Gülşay ÖZBİLİM
Üye

Doç.Dr.Dijle KIPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Ali Berkant AVCI
Üye (Katılmadı)

Doç.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye