

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ

MAMAK BÖLGESİNDE 65 YAŞ ÜSTÜ KİŞİLERDE SERUM PROTEİN
ELEKTROFOREZİNDE MONOKLONAL GAMMAPATİ SIKLIĞI

Dr. M. SABAHATTİN GÜLEŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. MURAT TURGAY

ANKARA

2012

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Hem uzmanlık eğitimi dönemimde, hem de tezimin tüm aşamalarında görüş ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Murat Turgay 'a sonsuz teşekkür ederim. Tezimin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Teslime Atlı'ya, Prof. Dr. Kadir Bahar'a, Prof. Dr. Sim Kutlay'a, Prof. Dr. Nuran Türkçapar'a ve Serum Protein Elektroforezlerinin çalışılmasında ve değerlendirilmesinde büyük emeği geçen Prof.Dr. Hüseyin Tutkak'a teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım ve destekleriyle bana güç katan Dr. Ersen Karakılıç, Dr. Tekin Yıldırım ve Dr. Sadık Çayan başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. İsimlerini burada sayamadığım tüm dostlarıma asistanlık ve tez hazırlama süresi boyunca gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim. Tüm aileme destekleri ve sabırları için şükranlarımı sunarım.

Sevgi ve Saygıyla

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İmmünglobülinler	3
2.1.1 İmmünglobülin Nedir?	3
2.1.2 İmmünglobülinlerin Sentezi.....	4
2.1.3 İmmünglobülinlerin Serum Konsantrasyonlarını Etkileyen Faktörler ...	5
2.1.4 Poliklonal İmmünglobülinler	6
2.1.5 Monoklonal İmmünglobülinler.....	7
2.2 Monoklonal Gammapati.....	7
2.2.1 Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammapatiler	9
2.2.2 Multiple Myelom	13
2.2.2.1 Etyoloji	14
2.2.2.2 Epidemiyoloji.....	15
2.2.2.3 Patogeneze	15
2.2.2.4 Klinik Bulgular.....	16
2.2.2.4.1 Kemik Hastalığı	17
2.2.2.4.2 Hiperkalsemi.....	17
2.2.2.4.3 Renal Tutulum	17
2.2.2.4.4 Anemi	18
2.2.2.4.5 Enfeksiyonlara Yatkınlık	18
2.2.2.4.6 Hemostaz Bozuklukları	18
2.2.2.4.7 Hiperviskozite.....	19
2.2.2.4.8 Nörolojik Semptomlar	19
2.2.2.4.9 Kardiyovasküler Tutulum	19

2.2.2.5 Labaratuvar Bulguları.....	19
2.2.2.5.1 Rutin Testler	20
2.2.2.5.2 Kemik İliği İncelemesi	22
2.2.2.5.3 Görüntüleme Yöntemleri	23
2.2.2.5.4 Sitogenetik Çalışmalar	23
2.2.2.6 Tanı.....	24
2.2.2.6.1 Tanı Kriterleri	25
2.2.2.7 Evreleme.....	26
2.2.2.8 Prognoz	28
2.2.3 Amiloidoz	30
2.2.4 Waldenstrom Makroglobülinemisi.....	31
2.2.5 Serbest Hafif Zincir Hastalığı	31
2.2.6 Ağır Zincir Hastalığı.....	32
2.2.7 Kriyoglobülinemi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Çalışma Protokolü	33
3.2 Serum Protein Elektrophorezi Yöntemi	33
3.3 İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1 Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	34
4.2 Serum Protein Elektrophorezi Sonuçları.....	34
5. TARTIŞMA	36
ÖZET.....	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Amiloid Associated
ABD	: Amerika Birleşik devletleri
AL	: Amiloid hafif zincir
AZ	: Ağır zincir
B2-M	: Beta-2 Mikroglobülin
BJP	: Bence jones proteini
CR	: Komplet remisyon
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FİSH	: Floresan in situ hibridizasyon
HZ	: Hafif zincir
Ig	: İmmünglobülin
ISS	: Uluslararası evreleme sistemi
İL-6	: İnterlökin-6
İMWG	: uluslararası miyelom çalışma grubu
Kİ	: kemik iliği
KT	: kemo terapi
MG	: Monoklonal gammapati
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gammapati
MM	: Multiple Myelom
RT	: Radyo terapi
SPE	: Serum protein elektroforezi
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WM	: Waldeström makrobglobülinemisi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 İmmünglobülinlerin yarılanma Süresi.....	5
Tablo 2.2 İmmünglobülinlerin refereans aralıkları.....	6
Tablo 2.3 Monoklonal immünglobülinler ile ilişkili hastalıkları	10
Tablo 2.4 IMWG MGUS tanı kriterleri.....	13
Tablo 2.5 Durin- Salmon multiple miyelom tanı kriterleri	25
Tablo 2.6 IMWG multiple miyelom tanı kriterleri	26
Tablo2.7 Durin- Salmon multiple miyelom klinik evreleme sistemi	27
Tablo 2.8 ISS multiple miyelom evreleme sistemi.....	28
Tablo 4.1 Çalışmaya alınmış katılımcıların yaş dağılımı	35
Tablo 4.2 Katılımcıların Cinsiyete göre dağılımı	35
Tablo 5.1 Dünyada ki MGUS prevalans çalışmaları	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İmmünglobülin G'nin şematik yapısı	3
Şekil 2.2 Normal serum protein elektroforezi	8
Şekil 2.3 Serum protein elektroforezinde M piki	9
Şekil 4.1 Prevalans yaş ilişkisi	35
Şekil 5.1 Bazı çalışmalardaki MGUS sıklığı(yaş, prevalans)	41
Şekil 5.2 Cicnsiyete göre MGUS prevalansları.....	42

1. GİRİŞ

Monoklonal gammapatiler (MG), plazma hücresi veya B lenfositin tek bir klonunun aşırı immünglobülin üretiminden kaynaklanır(1). Monoklonal gammapatiler, malignite veya potansiyel olarak malignite olan klonal bir durumla ilişkilidir. Monoklonal immünglobülini serum veya idrar elektroforezinde sınırları keskin bir band olarak görülür (M-proteini) (2). Genellikle M-Proteinin üretimi immün sistem tarafından antijene verilen bir yanıt olarak görülmez. Ancak, bazı vakalarda, enfeksiyöz ajanlardan immünojene karşı aktivitesi olan M-proteinleri tanımlanmıştır (2).

Monoklonal immünglobülinler veya immünglobülin parçacıkları birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında multipl miyelom (MM), Waldenström makroglobülinemisi, amiloidoz, kronik lenfositik lösemi, lenfomalar gibi hematolojik hastalıklar olabileceği gibi sistemik lupus eritematöz, romatoid artrit, , tiroidit, pernisiyöz anemi, poliarteritis nodosa, sjögren's sendromu gibi birçok sistemi ilgilendiren hastalık da olabilir(3).

Asemptomatik M proteini bulunması 1978 yılından önce sıklıkla benign monoklonal gammapati olarak isimlendirilirdi. Ancak sonrasında, MM ve bazı benzer hastalıklarla ilişkili olabileceğine dair verilerin oluşmasıyla, bu durum önemi belirlenemeyen monoklonal gammapati olarak adlandırılmıştır (MGUS)(4). Uluslararası MM çalışma grubunun 2009 yılında yaptığı tanımlamaya göre, M-proteinin 3 g/dl altında olması, kemik iliğinde plazma hücre oranının %10'un altında olması ve plazma hücre hastalığına bağlı organ hasarının olmaması MGUS olarak tanımlanmıştır. MGUS olarak takip edilen bir kısım hastalar, seyir esnasında maligneteye dönüşebilir(5).

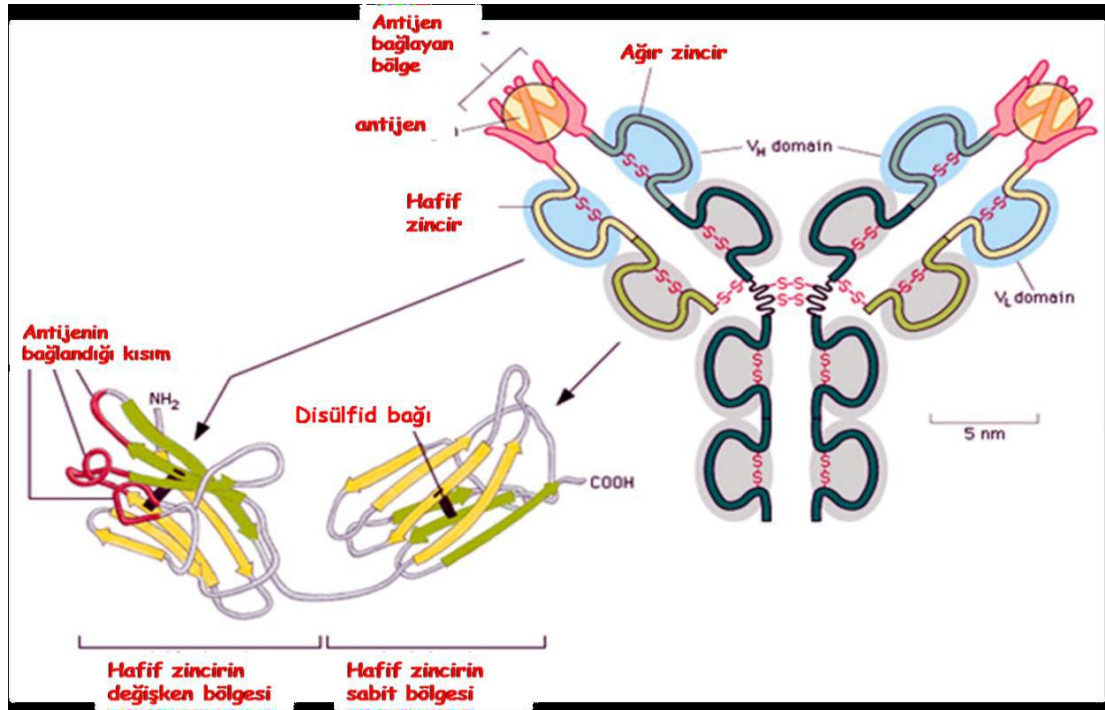
Birçok ÷lkede populasyon ve/veya hastane tabanlı MG prevelans çalışmaları yapılmıştır. Ancak ÷lkemizde bug÷ne kadar populasyon tabanlı herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu alışmamızda Ankara ili Mamak İlçesinde yaşayan yaklaşık 1000 kişiyi içeren yaşlı bir populasyonda MG sıklığını araştırdık. Duyarlı laboratuvar tekniklerinin kullanıldığı bu n÷fus tabanlı çalışma monklonal gammapatinin toplumumuzdaki sıklığı hakkında bir fikir vermeyi ve yaş, cinsiyete özel olarak tahmin edilebilirliğine katkıda bulunmayı amaçlamıştır. Bizim çalışmamız ileriki tarama ve önleme programları için bir zemin oluşturabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İMMÜNGLOBÜLİNLER

2.1.1 İmmünglobülin Nedir?

1959 yılında Heremans antikor aktivitesi olan yüksek moleküler ağırlıklı proteinler için immünglobülin terimini kullanmıştır (6). Bir immünglobülin molekülü iki özdeş ağır zincir ($\alpha, \gamma, \mu, \delta$ veya ϵ) ve iki özdeş hafif zincirden oluşan (κ veya λ) Y harfi şeklinde bir glikoproteindir. Bu polipeptid zincirler disülfid bağları ile stabilize olan non-kovalent etkileşimlerle bir arada tutulur. Bir hafif zincir (HZ) bir değişken bölgeye ve bir sabit bölgeye sahip iken; bir ağır zincir (AZ) bir değişken ve üç veya dört sabit bölgeden oluşur. Y'nin kollarında iki özdeş antijen-bağlayan bölgelerine Fab ve Y'nin kuyruğunda komplement bileşenleri ve/veya çeşitli hücre yüzey reseptörleri için bağlanma bölgelerine sahiptir. COOH-terminal uç sabit bölgeyi oluştururken, NH₂-terminal uç değişken bölgeyi oluşturur. (Şekil2.1)(7).



Şekil 2.1 İmmünglobülin G'nin şematik yapısı

Beş farklı AZ izotipi (γ , α , μ , δ , ϵ) ve iki HZ izotipi (κ ve λ) vardır. Bazı izotipler alt gruplara sahiptir. Örneğin, γ ağır zinciri γ_1 , γ_2 , γ_3 , ve γ_4 alt gruplarına sahiptir. İzotipler hafif ve ağır zincirin sabit bölgelerindeki değişimlerin bir sonucu olarak oluşur ve antikorların isimlendirilmesi için temeldir. Sadece AZ efektör fonksiyonu belirlediğinden, immünglobülinler AZ izotipine göre isimlendirilirler (IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE gibi). İmmünglobülin moleküllerinin yaklaşık olarak %60 κ zincir, %40 λ zinciridir. κ ve λ zincirlerinin fonksiyonel özelliklerinde farklılık olmamasına rağmen, CH domenlerin birkaç farklı tipinde vardır. Bu farklılıklar antikor sınıfının (izotip) belirlenmesi ve antikor molekülün fizyolojik fonksiyonunu yansıtır (7)

2.1.2 immünglobülinlerin Sentezi

Ağır zincirin bölgeleri üç ayrı gen ve hafif zincirler iki ayrı gen tarafından kodlanır ve sentez ribozomlarda olur (AZ için kromozom 14, α için kromozom 2 ve μ için kromozom 22). AZ ve HZ'nin bir araya gelmesi endoplazmik retikulumda olur (8). B lenfositleri IgM ve IgD yüzey reseptörlerine sahiptir. Antijene ilk veya primer yanıtta IgM, IgD salgırlar. Lenfositler daha sonra ağır zincir tipini değiştirirken, değişken bölgeler aynı kalır. Bu hücreler plazma hücrelerine dönüşünce, aynı antijenin ikinci dozu daha büyük ve sekonder, temel olarak IgG olmak üzere IgA, IgE yanıtına neden olur (9).

IgM molekülü, reseptör molekülü olarak monomerik olduğu halde; serumda genellikle pentameriktir. Her monomer IgG molekülüne benzer ve beş monomer birbirine J zinciri ile bağlanır. Pentamerik yapısından dolayı mükemmel bir kompleman aktivasyonu yapar. IgG'nin aksine dokulara penetre olmaz, bu yüzden plasentadan geçemez. Plasentadan geçen temel immünglobülin olan IgG molekülü

küçük olduğundan dokulara kolayca geçer. Major mukozal immünglobülin, IgA2, J zinciri ile bağlı 2 monomer içerir ve mukozayı bakteri ve virüslerden korumayı sağlar. Serumda monomerik IgA1, serum proteazların inaktivasyonuna duyarlıdır, fonksiyonu net değildir. IgE, mast hücrelerinin ve bazofillerin reseptörlerine bağlanır, oluşan molekül alerjik reaksiyonlarda önemli rol oynar (9). Şekil(1)' de immünglobülinlere ait moleküler yapıları görülmektedir.

2.1.3 İmmünglobülinlerin Serum Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

İmmünglobülinlerin serum konsantrasyonunu etkileyen faktörler diğer proteinler gibi sentez ve katabolizması (ve/veya kayıp) ve proteinlerin dağıldığı volüm arasındaki dengenin bir sonucudur. IgG'nin katabolizma hızı plazma konsantrasyonu ile orantılıdır ve normal katabolik hızı günlük plazma havuzunun yaklaşık olarak %7'sidir. IgG konsantrasyonu miyelom, kronik enfeksiyon veya inflamasyon gibi durumlarda %16-18'e artabildiği halde; hipogamaglobülinemide %2'ye kadar düşebilir. IgA ve IgM'nin ise katabolik hızı serum konsantrasyonundan bağımsızdır ve yarılanma ömrü 19-20 gün olan IgG' nin aksine ikisinin de yarılanma ömrü daha kısa olup yaklaşık 5 gündür. İmmünglobülinlerin yarılanma süresi ve laboratuvar referans aralıkları(Tablo-2.1)ve Tablo-2.2)'de verilmiştir(10, 12).

Tablo-2.1. İmmünglobülinlerin Yarılanma Süresi(11).

İmmünglobülin Tipi	Yarılanma Süresi
IgA	6 gün
IgD	3 gün
IgE	2 gün
IgG	20-25 gün
IgM	5 gün

Tablo-2.2. İmmünglobülinlerin Referans Aralıkları (12).

İmmünglobülin	Refereans aralık (mg/dl)	SI birimi
IgA	60–309 mg/dL	0.60–3.09 g/L
IgD	0–14 mg/dL	0–140 mg/L
IgE	10–179 IU/mL	24–430 µg/L
IgG	614–1295 mg/dL	6.14–12.95 g/L
IgG1	270–1740 mg/dL	2.7–17.4 g/L
IgG2	30–630 mg/dL	0.3–6.3 g/L
IgG3	13–320 mg/dL	0.13–3.20 g/L
IgG4	11–620 mg/dL	0.11–6.20 g/L
IgM	53–334 mg/dL	0.53–3.34 g/L

2.1.4 Poliklonal İmmünglobülinler

Serum immünglobülinlerindeki artma katabolizmasının azalmasından veya sentezinin artmasından olabilir. Genellikle, gamaglobülinde inatçı poliklonal artışların, kronik antijenik stimülasyon veya immünglobülin regülasyonun kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum protein elektroforezi (SPE), genellikle bu durumların değerlendirilmesi için yeterlidir(Şekil1)(3).

Hobbs, 1971 yılında immünglobülin örüntülerini ve bunların hastalıklar ile ilişkisini tanımlamıştır. Örneğin, enfeksiyonların çoğunda IgG, IgA ve IgM konsantrasyonları artar. Ayrıca mukozal yüzeyde IgA bulunduğundan, viral enfeksiyonlarda IgA artışı baskın olabilir. Karaciğer hastalığında IgM düzeylerinde anlamlı artış sıklıkla primer biliyer siroz ile ilişkilendirilir ve bu faydalı bir bulgu olabilir, bu hastalarda mitokondrial antikorlar gözden geçirilebilir. Toksik karaciğer hastalığında (alkolizm veya demir birikimi gibi) baskın IgA artışı görülebilir ve kronik agresif hepatitlerde baskın IgG artışı görülebilir (3).

2.1.5 Monoklonal immünglobülinler

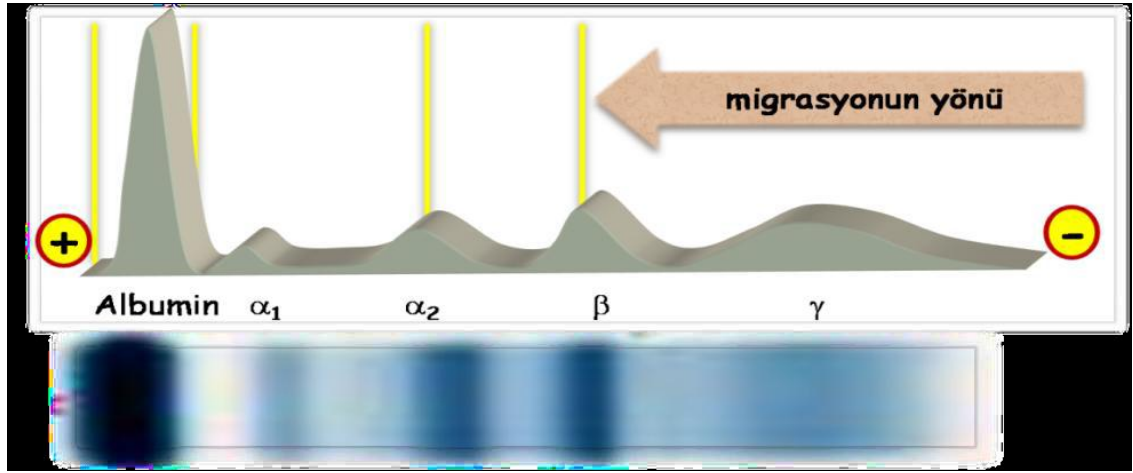
Monoklonal immünglobülin serum veya idrar elektroforezinde sınırları keskin bir band olarak görülür (M-proteini). Bu band monoklonal serbest hafif zincirinden oluşuyorsa Bence Jones protein (BJP) olarak adlandırılır. Bazı durumlarda birden fazla klon, monoklonal gammapati nedeni olabilir, bu biklonal ve çok nadir olarak triklonal olabilir (9). Genellikle M-Proteinin üretimi immün sistem tarafından antijene verilen bir yanıt olarak görülmez. Ancak, bazı vakalarda, enfeksiyöz ajanlardan immünojene karşı aktivitesi olan M-proteinleri tanımlanmıştır (13)

2.2 MONOKLONAL GAMMAPATİ

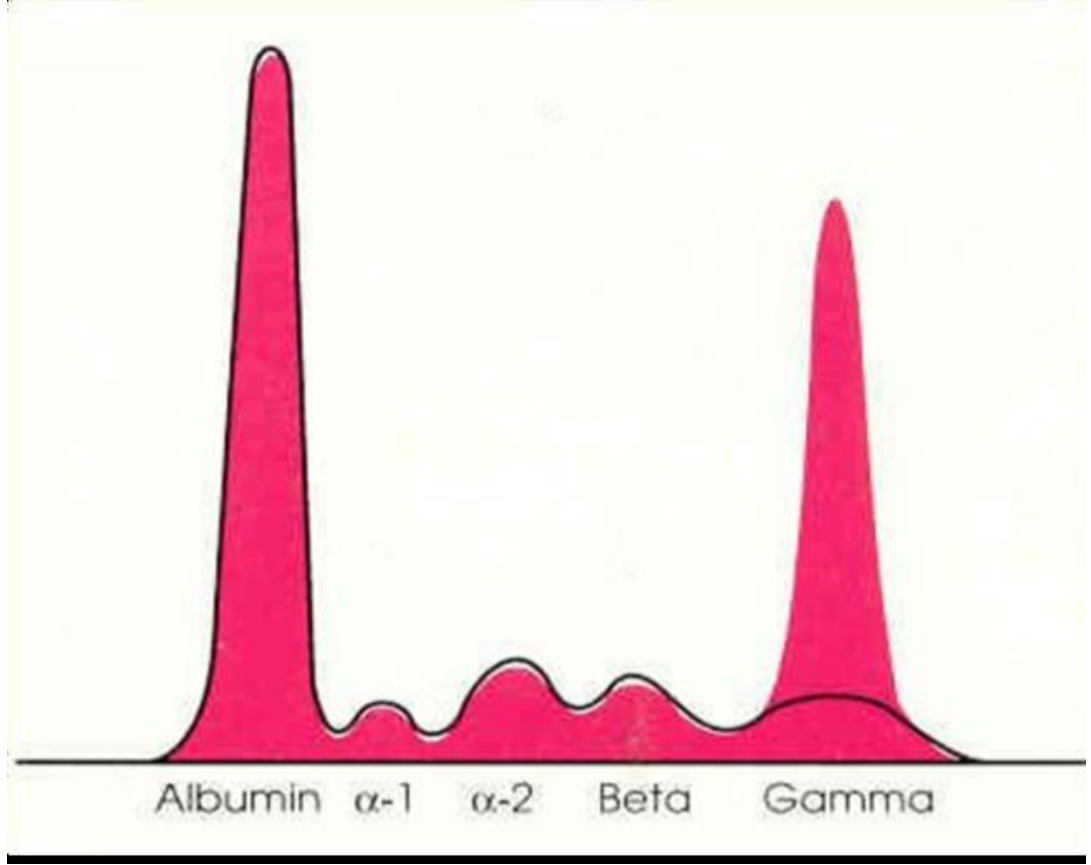
Monoklonal gammapatiler, bir plazma hücresi veya B lenfositin tek bir klonun aşırı immünglobülin üretiminden kaynaklanır. Monoklonal gammapatilerin, poliklonal gammapatilerden ayrılması çok önemlidir. Çünkü monoklonal gammapatiler; malignite veya potansiyel olarak malignite olan klonal bir durumla ilişkilidir(Tablo-2.3). Aksine poliklonal gammapatiler reaktif veya inflamatuvar bir süreçten kaynaklanabilir ve genellikle malign olmayan durumlarla ilişkilidir (3).

M proteini ilk kez 1844'te Solly ve ardından 1850'de Macintyre tarafından tanımlanmışsa da; 1889'da Kahler bir olgu tanımlayana kadar seyrek olarak tanınmıştır. Kahler aslında kendinden neredeyse 50 yıl önce Henry Bence Jones tarafından tanımlanmış olan idrar proteinini tanımış ve bu bulguyu klinik sendromla korele etmiştir. 1890'da plazma hücresinin bulunmasını takiben 1900'de multiple miyelom kemik iliğindeki plazmositozla ilişkilendirilmiştir. Serum ve idrar protein elektroforezi ilk olarak 1939'da yapılabilmiş ve bunu 1953'te immünelektroforez izlemiştir (3).

Monoklonal immünglobülin serum veya idrar elektroforezinde sınırları keskin bir band olarak görülür (M-proteini)(şekil2)(3). Bu band monoklonal serbest hafif zincirinden oluşuyorsa Bence Jones protein (BJP) olarak adlandırılır. Bazı durumlarda birden fazla klon, monoklonal gammapati nedeni olabilir, bu biklonal ve çok nadir olarak triklonal olabilir (9). Genellikle M-Proteinin üretimi immün sistem tarafından antijene verilen bir yanıt olarak görülmez. Ancak, bazı vakalarda, enfeksiyöz ajanlardan immünojene karşı aktivitesi olan M-proteinleri tanımlanmıştır (13).



Şekil 2.2. Normal Serum Protein Elktroforezi



Şekil 2.3. Serum Protein Elktroforezinde M Piki

2.2.1 Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopatiler.

1978 öncesinde asemptomatik M proteini bulunması sıklıkla benign monoklonal gammapati olarak isimlendirilirdi. Ancak sonrasında, MM ve bazı benzer hastalıklarla ilişkili olabileceğine dair verilerin oluşmasıyla, bu durum önemi belirlenemeyen monoklonal gammapati olarak adlandırılmıştır (MGUS). 2009 yılında uluslararası MM çalışma grubunun yaptığı tanımlamaya göre, M-proteinin 3 g/dl altında olması, kemik iliğinde plazma hücre oranının %10'un altında olması ve plazma hücre hastalığına bağlı organ hasarının olmaması MGUS olarak tanımlanmıştır(14) (Tablo-2.4).

Tablo 2.3. Uluslararası MM Çalışma Grubu MGUS Tanı Kriterleri

MGUS	
M-proteini	M-proteini serum düzeyinin 3 g/dl atında olması(Sağlam immünglobülin üretimiyle)
Kemik İliği	Klonal plazma hücreleri <%10 (eğer bakılmışsa) B-hücre proliferatif hastalığı bulgularının olmaması
Klinik	Klonal plazma hücre hastalığı hedef organ hasarının olmaması: anemi, böbrek yetmezliği , hiperkalsemi veya kemik lezyonları

Uzun yıllardan beri MGUS’la ilişkisi olan çeşitli hastalıklar bildirilmiştir. Genel popülasyondaki genel sıklığı ve belirli klinik semptomları olan hastalarda MGUS için test yapılmasından dolayı doğru patogenetik ilişkileri koinsidental ilişkilerden ayırmak zordur. MGUS’un yüksek varlığına rağmen genel poulasyonda asemptomatik olmaları nedeni ile çoğunlukla tanı almazlar. Aslında herhangi bir hastalığı olanların % 3’ünde koinsidental olarak MGUS vardır. Bu nedenle belli bir hastalıkta MGUS’un gerçekten ilgisi olup olmadığını belirlemek önemlidir. Bunu belirleyebilmek belirli bir coğrafik bölgedeki tüm nüfusun MGUS varlığı ve yokluğunun taranmasını ve zaman içerisinde her kişide meydana gelen tüm hastalıkları belirlemeyi gerektirir. Ek olarak yaş ve cinsiyetle ilişkili olduğu için ilişkiler bu değişkenlere göre ayarlanmalıdır. Olmsted çalışmasında 70 yaş üzerinde MGUS sıklığı % 3,8 bulunmuş, ancak klinik olarak saptanabilen vakalar % 0,8’dir. 70 yaş üzerindeki MGUS vakalarının %21’inde klinik pratikte bir hastalık tespit edilebilmiştir. Bu oran 80 yaşın üzerinde % 33 iken, 50 yaşında sadece % 3’tür. MGUS’u olan tüm hastaların % 22’si klinik olarak bir tanı alabilmiş(15).

MGUS etiyolojisini ve biyolojisini daha henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Siyahlar neden beyazlara göre yüksek progresyon gösterirler? Bu farklılığın nedeni genetik mi yoksa çevresel midir? Başka hangi faktörler rol alabilir? Bu soruların cevapları tam olarak henüz verilememiştir. Şu açıktır ki genetik faktörler hastalarda MGUS, MM veya ilişkili hastalıkları predispoze edebilir. Örneğin bir çalışmada; MGUS hastalarının 1.derece yakınlarında 2 kat artmış MGUS sıklığı gösterilmiştir(16). Ailesel MGUS gelişimine yatkınlık gösteren genetik faktörler, çevresel risk faktörleri net anlaşılmamıştır. Bu konuda bazı faktörler suçlanmış; atom bombası sonrası hayatta kalanlarda, genç yaşta radyasyona maruz kalanlarda MGUS riskinin yüksek olduğu bulunmuş (17). Ayrıca çiftçilerde ve ziraatçilerde artmış MM riski bulunmuştur Bu popülasyonda insektisitler, pestisitler, herbisidler ve fungusidler potansiyel ajanlar olarak suçlanmıştır(18). Ayrıca MGUS'un sitogenetik kategorileri vardır. Örneğin transloksayon t(14;4) MM hızlı progresyonu gösterir. IgM-MGUS ve WM hastalarında paratarg-7 (P-7) molekülü normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuş(19). Pestisitlerde suçlanmış, pestisitlere maruz kalanlarda MGUS 1,9 kat daha yüksek bulunmuştur. Dieldrin insektisine maruz kalanlarda 3,9 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bir fungusid olan klortalonile maruz kalanlarda daha yüksek bulunmuş(20).

MGUS'un bir önemi var mıdır? yoksa basit bir laboratuvar bulgusu mudur? 1978 öncesinde asemptomatik M-proteini bulunması sıklıkla benign monoklonal gammapati olarak isimlendirilirdi. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada öncesinde malignitesi olmayan 241 monoklonal gammapati hastasının takibinde(3579 hasta/yılı), hastaların 64'ünde (% 27) MM veya ilişkili hastalık gelişmiş. MGUS tanısından MM veya ilişkili hastalık tanısına geçiş süresi 1- 32 yılmiş (ortanca 10

yıl). 25 yıl sonra MGUS'tan MM veya ilişkili bir hastalığa dönüşüm oranı her yıl % 1,5 olarak tespit edilmiştir. Bu da gösteriyor ki MGUS benign bir durum değildir(21). Bu çalışmada MGUS hastalarının ortalama yaşam süresi 13,7 yıl iken aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubunda 15,5 yıl bulunmuştur. MGUS hastalarının yaşam süresinin daha kısa olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır. (22, 23, 24, 25, 26).

Amerikan PLCO (prostat, akciğer, kolorektal, over) kanser tarama çalışmasına 77.469 kanseri olmayan hasta alınmış ve uzun süre izlenmiştir. 71 kişide MM tanısı konmuştur. Bu hastalarda MM gelişmeden önceki yıllarda serumları toplanmış. Bu hastaların tamamında 2 yıl öncesinde MGUS tanısı konulmuştur. 5 yıl öncesinde % 95'inde, 8 yıl ve daha öncesinde ise % 80,2'sinde MGUS tanısı almış. Bakılan M-proteinleri 8 yıl öncesinde ortalama 0,8 g/dl, tanıdan 2 yıl önce 1,6 g/dl ölçülmüştür. Hastaların yaklaşık yarısında MM tanısına kadar her yıl M protein miktarında artış izlenmiştir. M-proteinlerinin tipleri % 68 IgG, % 21,5 IgA, % 4,7 hafif zincir, % 3 biklonal, % 1.5 IgM olarak bulunmuştur. Bu çalışma da göstermiştir ki bütün MM hastaları öncesinde MGUS'a sahiptirler. Bir başka çalışmada da 30 MM hastasının 27'sinde önceden bilinen MGUS teşhis edilmiştir(27).

Önemi bilimeyen monoklonal gammapti hastalarının ölüm nedenlerini araştıran ve 4259 MGUS hastasını kapsayan bir çalışmada; 16151 kişilik kontrol grubuna göre mortalitenin daha fazla olduğu görülmüştür. Daha uzun dönem takipte mortalitenin daha da arttığı tespit edilmiştir.. Ölüm nedenleri; MM, WM, lenfoproliferatif hastalıklar, diğer hematolojik hastalıklar, amiloidoz, iskemik kalp hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları olduğu görülmüştür (28).

MGUS'lu hastaları tanımlamaktaki amaç; MM veya başka bir bozukluğa progrese olacak hastaları belirlemektir. Bir sonraki basamak MM gelişimini önlemek veya azaltmak için tedavi etmektir. Progresyonu önlemek için verilecek tedavi için kontrollü bir çalışma yapmak gerekir. Bu tedavi için verilecek ilaç; düşük toksitede, hayatı kalitesini bozmayan, yaşam süresini artıran bir ilaç olmalıdır. Ancak mevcut ajanların hiçbirisi fayda zarar oranından dolayı MGUS tedavisinde önerilmemektedir(29). Yeni yapılan çalışmalarda MM hastalarının hepsinde tanı öncesinde MGUS mevcuttur(28,27).

Monoklonal immünglobülinler veya immünglobülin parçacıkları birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir(Tablo 3)(3).

Tablo 2.4. Monoklonal İmmünglobülinler İle İlişkili Hastalıklar

-
- **Multipl miyelom**
 - **Waldenström makroglobülinemi**
 - **Amiloidoz**
 - **Mikst kryoglobülinemi**
 - **Kronik aktif hepatit, primer bilier siroz gibi kronik karaciğer hastalığı**
 - **Sistemik lupus eritematöz, romatoid artirit, , tirodit, Pernisiyöz anemi, poliarterit nodosa, sjögren's sendromu gibi otoimmün hastalıklar**
 - **Kronik lenfositik lösemi, lenfomalar**
 - **Gaucher hastalığı, AIDS**
-

2.2.2 Multiple Miyelom (MM)

Multiple miyelom, monoklonal immünglobülin veya immünglobülin parçası üreten tek bir plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu plazma hücre proliferasyonu genellikle osteopeni, osteolitik lezyonlar ile yaygın iskelet hasarı, hiperkalsemi, anemi ve bazen farklı organ ve dokularda plazma hücresi infiltrasyonuna neden olur.

M proteininin fazla miktarda üretilmesi rekürren bakteriyel enfeksiyonlar, renal hasara ve nadiren hiperviskozite sendromuna yol açabilir(3).

2.2.2.1 Etyoloji

Multiple miyelom nedeni bilinmemektedir. Radyasyon, benzen ve diğer organik çözücülere maruziyetin veya böcek ilaçlarının rolü olabilir. Örneğin 50 raddan fazla radyasyona maruz kalan atom bombası kurbanlarında uzun dönem yüksek doz radyasyona maruz kalan radyologlarda, nükleer santrallerde çalışanlarda ve böcek ilacı kullanan çiftçilerde MM riskinde artış gözlenmiştir. Fakat bu olguların sayıları az olduğundan veriler çok ikna edici değildir(17,18, 20). 1027 hastanın katıldığı bir çalışmada; MM'li hastaların birinci dereceden akrabalarında kanser öyküsü % 42 oranında saptanmıştır. MM tanısından önce hastaların üçte birinden fazlasında tanımlanmış bir plazma hücre diskrazisi (ör: MGUS, smoldering, indolent miyelom, soliter veya ekstrapredüller plazmositom veyaAL amiloidoz) olduğu görülmüştür (30). Genetik faktörlerin rolü kesin değildir. Çoğu aynı monoklonal paterne sahip MM kümelenmesi olan aileler bildirilmiştir (31).

2.2.2.2 Epidemiyoloji

Multiple miyelom Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur (30). Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık ve zencilerde beyazların iki katı sıklıkta görülür. Bir seride tanıda ortalama yaş 66 (20-92) olarak saptanmıştır (30).

2.2.2.3 Patogenez

Multiple miyelom bir B hücreli neoplazmdır. MM patogenezine katkıda bulunmuş birçok onkojenik olay tanımlanmıştır (3). İmmatür B hücrelerinin matur plazma hücreleri olması için gerekli olan birçok DNA kırılması nedeniyle, B

hücreleri zaten genetik olarak instabildir. DNA kırıkları somatik mutasyonlar ve izotop değişikliği için gereklidir. Bu nedenle genetik değişiklikler sıklıkla immünoglobülin (Ig) ağır zincir bölgesinde 14q32'de meydana gelir. Bu bölge MM hastalarının %75 civarında anormaldir (3).

Miyelom hücreleri düşük proliferatif potansiyele sahip olduğu için konvansiyonel sitogenetikte (giemsa veya G-bantlama) kromozomal değişiklikler olguların ancak %30-50'sinde görülür. Hızlı bölünen miyelom hücrelerinde (yüksek plazma hücresi işaretleme indeksi veya agresif hastalık) sitogenetik anormalliklerin saptanması daha kolaydır(31). Kromozom 13 anomalileri ve hipodiploidi kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca t(4;14), t(14;16), ve p53 delesyonu da kötü prognoz taşır (32,33). Miyelom hücrelerinin fibronektine adezyonu apoptozdan korunma sağlarken miyelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanması İnterlökin-6 (IL-6), insulin benzeri büyüme faktörü1, tümör nekroz faktör (TNF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stroma kökenli faktör-1 gibi sitokinlerin transkripsiyon ve sekresyonunu indükler. IL-6, miyelom hücreleri için major büyüme ve sağkalım faktörüdür. Proliferasyonu tetikler, deksametazona karşı korur. Mcl-1, Bcl-xL, c-Myc gibi anti apoptotik molekülleri up-regüle eder ve bu sayede miyelom hücrelerinin ömrünü uzatır. IGF-1 kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır. Miyelom hücrelerinde büyüme, sağkalım ve ilaç direncini artırır (15). IL-6, miyelom hücrelerinde VEGF ekspresyonu ve sekresyonunu uyarır. VEGF miyelom ve plazma hücreli lösemi hücrelerinin büyüme ve göçünü tetikler, kemik iliği stromal hücrelerinde IL-6 üretimini ve kemik iliği anjiogenezini artırır. TNF alfa, miyelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücrelerinden salınır ve salınımı kemik hastalığı olan miyelom hastalarında olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha

fazladır. Nükleer faktör kappa B (NF-kappa B) aktivitesinin artması miyelomda tümör hücresinde uzun ömür ile ilişkili bulunmuştur (34,35). TNF alfa, TNF-kappa B'yi aktive eder, miyelom hücrelerindeki bazı adezyon moleküllerini ve bunların ligandlarının ekspresyonunu up-regüle eder ve miyelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanmasını artırarak miyelom hücre sağ kalımını destekler ve apoptotik uyarana karşı korur. Stroma kökenli faktör-1 miyelom hücrelerinin çoğalmasını artırır, göçünü uyarır ve kısmi olarak deksametazonla uyarılan apoptoza karşı korur. Ayrıca kemik iliği stromal hücrelerinde İL-6 ve VEGF salımını uyarır ve kemoatraktan olarak görev yaparak miyelom hücrelerini ilik mikro çevresinde tutar (34). Miyelom hücreleri hastalığın erken evrelerinde sağkalım ve çoğalmaları için kemik iliği mikro çevresine tamamen bağımlıdır. Bu ayrıca kemoterapi (KT)'ye direnç de sağlar (epigenetik rezistans)(3).

2.2.2.4 Klinik Bulgular

Özellikle sırt ve göğüste kemik ağrısı tanı anında hastaların yaklaşık %60'ında bulunur. Halsizlik sıktır (%32) ve sıklıkla anemi ile ilişkilidir. Kilo kaybı %24 hastada mevcuttur. Hastalarda MM komplikasyonlarına ait hiperkalsemi, renal hastalık veya amiloidozla ilişkili yakınmalar da olabilir. Radikülopati en sık rastlanan nörolojik komplikasyondur. Ekstrameduller plazmositom veya kompresyon kırığı nedeniyle spinal kord basısı hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Periferik nöropati MM'de seyrek ve olduğunda genellikle amiloidoza bağlıdır. İntrakranial plazmositomlar ve leptomeningeal miyelomatozis seyrek görülür. Enfeksiyon insidansı artmıştır. En sık patojenler S.pneumoniae ve gram negatiflerdir. Bu enfeksiyon yatkınlığı normal plazma hücre fonksiyonunun supresyonu nedeniyle

antikor yanıtının bozulması ve tedavi döneminde de nötropeni veya steroid tedavisi ile ilişkilidir(3)

2.2.2.4.1 Kemik hastalığı

Konvansiyonel şekiller tanıda hastaların yaklaşık %80’inde anormaldir. %60’a yakın hastada fokal litik lezyonlar vardır. Yaklaşık %20 hastada osteoporoz, patolojik kırıklar veya vertebral kompresyon kırıkları görülür. Hiperkalsemi %28 hastada vardır (36).

2.2.2.4.2 Hiperkalsemi

Multiple miyelomlu hastaların %18-30’unda görülür(25). Olguların yaklaşık %25’inde orta derecede (11-13 mg/dL) hiperkalsemi ve bulguları görülür. Hiperkalsemi kemik iliği stromal hücreleri veya neoplastik hücreler tarafından oluşturulan IL-6, paratiroid ile ilişkili protein, interlokin-1, Beta ve lenfotoksinleri içeren bir sitokin ailesi ile osteoklast aktive edici faktörlerin aracılık ettiği kemik rezorbsiyonundaki artışa sekonder olarak oluşur (37).

2.2.2.4.3 Renal tutulum

Multiple miyelomda renal tutulum, farklı sıklık oranları göstermesine karşın genellikle %22-43 arasında değişir (27). Tanı sırasında MM hastaların %20’inde serum kreatinin seviyesi >2 mg/dl’nin üzerinde, %25’inde ise hafif kreatinin artışı mevcuttur (28). Renal tutulumu, hafif fonksiyon bozukluğundan, akut böbrek yetmezliği (ABY)’ye kadar değişen bir tablo ile kendisini gösterebilir. Renal hasar tespit edilen hastaların %95’nin etyolojisinde, idrarla atılan hafif zincirler ve/veya hiperkalsemiye bağlı gelişen; proksimal ve distal tübüllerde obstrüksiyon, dilatasyon ve epitel hücre atrofisi rol oynamaktadır (34).

2.2.2.4.4 Anemi

Tanı sırasında olguların 2/3'ünde normokrom normositer anemi bulunurken, %20'sinde anemi ile ilişkili semptomlar ön plandadır(3). Kemik iliğinin plazma hücrelerince infiltrasyonu ve kemik iliğinde birikmesi aneminin en önemli nedenlerinden biridir (38). Ayrıca plazma volumunun artması, renal hastalık, sitotoksik ilaçlara bağlı anemi meydana gelir. Bununla birlikte bazı olgularda; koagülasyon defekti, amiloid birikimi ve vasküler hasar sonucu intestinal sistem kanamalarına bağlı demir eksikliği anemisi ile B12 vitamini ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi görülebilir. IL-1 ve TNF-alfa gibi bazı sitokinler eritropoetin cevabını azaltarak anemiye neden olurlar (39).

2.2.2.4.5 Enfeksiyonlara yatkınlık

Enfeksiyon, MM'de mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen major komplikasyondur. MM'de ölümlerin en sık (yaklaşık %50) nedenidir. Enfeksiyona eğilimi artıran en önemli faktör, normal Ig sentezinde azalma, Ig katabolizmasında artış ve bozulmuş antikor üretimidir. Ayrıca renal hasar ve kemoterapi(KT), MM hastalarında enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur (3).

2.2.2.4.6 Hemostaz bozuklukları

MM'de hemostatik bozukluklar hastaların 1/3'ünde görülür. Genelde yaşlı ve hareketsiz olduklarından dolayı tromboza eğilimlidirler(36). MM hastalarında çeşitli tipte hemostatik bozukluklara bağlı olarak kanama eğilimi oluşabilir. Radyoterapi (RT) ve KT'ye bağlı kemik iliğinin baskılanması ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopeni, monoklonal protein-pıhtılaşma faktör etkileşimi, yaygın damar içi pıhtılaşma ve üremiye bağlı kalitatif trombosit bozuklukları MM'li hastalarda kanama eğilimine neden olan başlıca hemostaz

bozukluklarıdır. MM'de hemostatik bozukluk tipine bağılı olarak trombositopeni, trombosit agregasyon bozuklukları, koagölasyon ve fibrinolitik testlerde uzama, D-dimer'de artma görölür(40).

2.2.2.4.7 Hiperviskozite

Hiperviskozite yeni tanı alan hastaların %2'sinde görölür. Hiperviskozite semptomlarının nedeni organ disfonksiyonlarına yol açan dolaşım bozukluğudur. IgA molekülleri polimer oluşturmaya daha eğilimli oldukları için hiperviskozite IgA MM'li hastalarda, Ig G MM'li hastalara göre daha fazla görölür. ilk ve en sık görölün semptom baş ağrısıdır. Baş dönmesi, nistagmus, işitme kaybı, ataksi, parestezi, konfüzyon ve diplopi gibi nörolojik semptomlar görölür. Serum viskozite düzeyi ile klinik bulgular ve semptomlar arasında korelasyon bulunmamaktadır(3).

2.2.2.4.8 Nörolojik semptomlar

MM'li hastalarda çok değışik nedenlerle nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Hastalığın kendisine bağılı olarak gelişen nörolojik sorunlar ile metabolik nedenli ve tedavide kullanılan ilaçlara bağılı nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir(3).

2.2.2.4.9 Kardiyovasküler tutulum

Amiloid ile miyokardın infiltrasyonu, hastaların yaşam kalitesini düşüren, hastalığın kötüleşmesine neden olan dilate ve restriktif kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliğine neden olur(3).

2.2.2.5 Laboratuvar Bulguları

MM düşünölen bir hastada yapılması gereken testler; rutin testler, kemik iliğı incelemesi, görüntölleme yöntemleri ve sitogenetik çalışmalar olarak dört ana başlıkta incelenebilir. Bu testler tarama, tanı koyma, prognozün belirlenmesi ve organ hasarının değılendirilmesi amacıyla kullanılabilir(41).

2.2.2.5.1 Rutin testler

1. Tam kan sayımı.
2. Üre veya kan üre azotu ve kreatinin seviyelerinin artması renal hasarı tespit etmede önemli bir parametredir.
3. Alkalen fosfataz (ALP): Kemik lezyonlarına karşın ALP değerleri normaldir ve metastatik tümörlerden ayırmada yardımcı olur.
4. Kalsiyum, ürik asit ve fosfor: Hastalarda artmış hücre yapım ve yıkımına bağlı hiperürisemi görülebilir. Fosfor, renal tutulum olmadığı sürece normal sınırlardadır.
5. Laktat dehidrogenaz (LDH): MM veya lenfoma gibi tümörlerde tümör yükünün ölçüm göstergesi olarak kullanılır. Serum LDH düzeyi genellikle serum β 2-Mikroglobülin düzeylerine paralel olarak yüksek bulunur
6. Total protein ve albümin: MM'de artmış Ig'lere bağlı olarak total serum protein seviyelerindeki artış karakteristiktir. Albümin normalde globülin fraksiyonuna göre daha baskındır (normalde, albümin:globülin oranı 1.6:1.0). Miyelomada bu oran globülin fraksiyonundaki artışa bağlı olarak tersine döner ve albümin seviyeleri azalırken gamaglobülin bandında artış olur (3).
7. Ig tayini: Ig'ler kendi içinde IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olarak bölümlere ayrılmıştır. M proteini, tek tip bir Ig veya Ig fragmanlarının fazla miktarda üretiminin bir göstergesidir. MM'deki M proteini serum globülinlerinin gama bandında bulunur. Kantitatif olarak serumda monoklonal bir Ig artışı ile birlikte, diğer Ig'lerde azalma görülür(34). Yeni tanı almış 1027 miyelom hasta serisindeki monoklonal protein yüzdeleri incelendiğinde, %52 IgG, %20 IgA, %16 yalnız serbest hafif zincir(Bence-Jones miyelom) ve %2 IgD miyelom olduğu gösterilmiştir(37). Hastaların %93'ünde

serumda monoklonal proteinler tespit edilir. Monoklonal protein veya onun fragmanları yaklaşık %70 oranında idrarda da saptanabilir. Gamaglobülin bandında yükselme MM ve B lenfositlerinden kaynaklanan tümörler gibi akut

ve/veya kronik inflamatuvar hastalık durumlarında da görülür(32). Monoklonal proteinler, tümör yükünün ve kinetiğinin hesaplanmasında hastaların evrenlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Serum hafif zincirleri, hafif zincir miyelomu ile serum ve idrar immüfiksasyonu negatif olan (non-sekretuar miyeloma) hastalarının tanı ve takibinde özellikle yararlıdır(33,37).

8. Serum β 2- Mikroglobülin (B2-M): Bu proteinin serum konsantrasyonu ileri evredeki hastalık durumunda artmıştır. B2-M tanısal açıdan bir öneme sahip olmamasına rağmen, düzeyi hastalığın prognozu ve tedaviye verilen cevabın takibi için önemli bir kriterdir. 4 mg/dL'den daha düşük seviyeleri hastalarda iyi prognozla ilişkili iken; 6mg/dL'nin üstündeki düzeyleri kötü prognozu ve kısa yaşam süresini gösterir. Yüksek serum B2-M seviyeleri diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da görüldüğünden MM'ya spesifik değildir (32).

9. C-reaktif protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. MM'de düzeyi artar. Karaciğerde IL-6'ya yanıt olarak artar ve IL-6 gibi prognostik değere sahiptir (38).

10. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): MM'de paraproteinin eritrosit yüzeyindeki negatif yükleri bloke etmesinden dolayı çok yüksektir. Çoğu olguda ESH 100 mm/saat veya üzerindedir. Non sekretuar miyelom ve kryoglobinemide ESH yüksek olmayabilir. Hatta kriyoglobülinemi varlığında ESH sıfır olabilir(34,38,39).

11. Elektroforez: Serum ve idrarda protein elektroforezi, immünelektroforez veya immünfiksasyon yöntemleri ile monoklonal protein tayini yapılır. M proteini olguların %97'sinde serum protein elektroforezinde daha çok gama bandında, daha seyrek olarak da beta globülin bölgesinde tabanı dar ve yüksek pik şeklinde görülür(33). MM şüphe edilen hastalarda rutin protein elektroforezi negatifse immünfiksasyon endikasyonu vardır. MM'de immün elektroforez veya immünfiksasyon ile M-proteinin hangi Ig'e ait olduğu belirlenir ve monoklonal protein tipi tayin edilir. İdrarda immünfiksasyon yöntemi ile %75 olguda BJP bulunabilir(33,37).

12. Periferik yayma: Eritrositler normokrom, normositer nadiren makrositer özelliktedir. Periferik yaymalarda görülen rulo formasyonu paraproteinin yol açtığıdır bir bulgudur. Özellikle ilerlemiş olgularda periferik yaymada lenfoplazmositler ve plazma hücreleri görülebilir. Hastaların periferik kan yayma preparatlarında %1-2 kadar plazma hücresi görülebilir(34).

2.2.2.5.2 Kemik iliği (Ki) incelenmesi

Ki sitolojisi-histolojisi, aspirasyonu ve biyopsisi, trefin biyopsisi veya pıhtı seksiyonu, akım sitometrisi (flow sitometri), sitogenetik, immün histokimyasal inceleme, Floresan insitu hibridizasyon (FISH) olarak sınıflandırılır(42).

1. Ki sitolojisi-histolojisi: MM'de plazma hücre morfolojisinin belirlenmesinde kullanılır. Sıklıkla birden fazla hücre tipi bulunur(43).

2. Ki aspirasyonu ve biyopsisi: Kemik iliğinde artmış plazma hücre miktarının belirlenmesinde kullanılır (43).

3. Trefin biyopsisi veya pıhtı seksiyonu: Plazma hücre infiltrasyonunun göstermede daha güvenilirdir. Trefin biyopsi tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır (43).

4. Kemik iliğinin akım sitometrisi (flow sitometri): Plazma hücre belirteçlerini tayin ederek, plazma hücrelerin fenotipini, klonitesini ve hücre siklusundeki hücre oranını saptar. Miyelom hücreleri ile normal plazma hücrelerin ayırımında büyük öneme sahiptir (42,43).

5. İmmün histokimyasal inceleme: Parafinde bloklanmış dokularda anti-k ve anti-l antikorlarıyla elde edilen immün histokimyasal reaksiyonlar tek tip hafif zincir gösteren plazma hücrelerinin varlığını ortaya çıkarır ve k ve l boyamaları kesin belirleyicidir(42,43).

2.2.2.5.3 Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme başlangıç anında hastalığın şiddetini, olası komplikasyonların özelliklerini ve daha sonraki dönemde de hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Bu amaçla direkt şekil, BT, MR kullanılan tetkiklerdir(44).

2.2.2.5.4 Sitogenetik çalışmalar

Major prognostik öneme sahip olan t(4;14), t(14;16), 17p- anomalilerini saptamak için sitogenetik ve FISH çalışmaları yapılabilir. Plazma hücrelerinin proliferatif etkinliği düşük olduğundan MM'de konvansiyonel sitogenetik çalışma güçtür. Yalnızca %30-40 hastada anormal karyotip gösterilebilir. Delesyon 13 ve/veya hipodiploidinin gösterilmesi kötü prognozla ilişkilidir. Sıklıkla MM'deki sitogenetik anormallikler 13q14 delesyonu gibi sık numerik ve yapısal aberasyonlar gösteren kompleks karyotiplerle karakterizedir(45). Bir çalışmada 55 tane yeni tanı almış MM hastasından %39'unda anormal sitogenetik saptanmış ve bunlar anlamlı

ölçüde daha düşük tam cevap (CR) oranları ile ilişkili bulunmuştur. En önemli anomali kromozom 13 veya 11q'nun parsiyel veya tam delesyonu idi. Her iki anomaliye sahip hastalar ortanca toplam sağkalım süresi 12 ay ile en kötü prognoza sahiptir(44,45). Bir diğer çalışmada 13q14 delesyonu konvansiyonel doz KT yanıt oranı ve total sağkalımda anlamlı azalma ile ilişkiliydi. Olguların %47'sinde var olan bu anomali kötü sonuçlarla ilişkili en önemli bağımsız değişkendi (45). İlk sıra tedavi olarak yüksek doz KT ve otolog transplant yapılmış 110 hastanın bildirildiği bir raporda iki en önemli kötü prognostik belirteç FISH ile saptanan kromozom 13 monozomi ve/veya delesyonu ve BM-2 düzeyinin >2,5 mg/l olması olarak bildirilmiştir. Bu kötü prognostik özelliklerden hiç biri, bir veya ikisini taşıyan hastalar için ortanca sağkalım sırasıyla >11, 47 ve 25 ay olarak bulunmuştur(45).

2.2.2.6 Tanı

MM tanısından sıklıkla aşağıda belirtilen klinik prezantasyonlar nedeniyle şüphelenilir:

- Kemik ağrısı ile çekilen şekillerde saptanan litik lezyonlar
- Artmış serum total protein konsantrasyonu ve/veya idrar ve serumda monoklonal protein varlığı.
- Açıklanamayan anemi gibi malignite düşündüren sistemik belirti ve bulgular.
- Semptomatik veya insidental olarak bulunan hiperkalsemi
- Akut böbrek hastaları

2.2.2.6.1 Tanı kriterleri

Durie-Salmon evreleme sistemi MM tümör yükünü belirlemek için pratik bir yöntemdir ve standart evreleme sistemi olarak 30 yıldır kullanılmaktadır Durin Salmon MM Tanı Kriterleri(Tablo-2.5). Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu(IMWG) semptomatik MM tanısı için aşağıdaki 3 basitleştirilmiş kriter üzerinde uzlaşmıştır(41)(Tablo-2.6).

Tablo 2.5. Durin- Salmon Multiple Miyelom Tanı Kriterleri

Major kriterler:

- A- Doku biyopsisinde plazmasitoma tanısı
- B- Kemik iliğinde plazma hücresi >%30
- C- Serum protein elektroforezinde monoklonal globülin piki

Serum IG > 3.5 g/dl, IgA > 2,0 d/dl veya

Kapa yada lambda hafif zinciri > 1g/24 saatlik idrar (amiloidoz dışında)

Minör kriterler:

- A- Kemik iliğinde plazma hücresi %10-30.
- B- Monoklonal globülin piki var, fakat Ig düzeyleri belirtilen miktarlardan az.
- C- Litik kemik lezyonların varlığı.
- D- Baskılanmış immün globülin varlığı IgM <50 g/dL veya IgA < 1g/dL veya IgG<6g/dL

- Tanı için minimum 1 major+ 1minör veya 3 minör kriter gereklidir.

Tablo 2.6. IMWG Multiple Miyelom Tanı Kriterleri

M-proteini	M-proteininin non sekretuar MM dışında serum ve/veya idrarda tespit edilmesi
-------------------	---

Kemik İliği	Klonal plazma hücrelerinin >%10 olması veya plazmasitom varlığı
--------------------	---

Klinik	Klonal plazma hücre hastalığı hedef organ hasarının olması: anemi, böbrek yetmezliği , hiperkalsemi veya kemik lezyonları
---------------	--

Tanı için 3 kriterde bir arada olmalı
--

2.2.2.7 Evreleme

25 yıl önce MM hastaları az sayıda tedavi seçeneğine sahipken; Durie ve Salmon hemoglobin, paraprotein konsantrasyonu, böbrek ve kemik hastalığı ölçümleriyle sonuçları ön görebilenecek bir evreleme sistemi geliştirdiler(Tablo-2.7). Modern tedaviyle bu prognostik belirteçlerin geçerliliği azalmıştır (41). Durie-Salmon sisteminde litik kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif olmadığından IMWG tarafından sadece $\beta 2$ mikroglobülin ve albüminin parametre olarak kullanıldığı daha basit bir prognostik sistem olan Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir(Tablo-2.8). Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System-ISS) , MGUS ve SMM'u MM'den ayırt etmeye yaramaz bu nedenle MGUS veya SMM'de değeri yoktur. Durie-Salmon evrelemesinin aksine ISS tümör yükünün güvenilir bir göstergesi değildir. Fakat ISS'nin de prognostik önemi vardır. Durie-Salmon ve ISS sistemleri prognoz açısından bilgi vermekle beraber terapötik risk belirleyicileri olarak yeterli görülmemektedirler. Mayo Clinic Grubu yüksek riskli miyelomayı genetik özelliklere ve plazma hücresi proliferasyon hızına göre tanımlamıştır(46)

Miyelom tanısı konan bütün hastalarda FISH, metafaz sitogenetik ve imkan varsa plazma hücre proliferatif indeksi ile risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk belirlemede FISH daha çok bilgi sağlayacağından öncelik taşınmalıdır. β 2-mikroglobülin, albümin (ISS için), LDH gibi diğer laboratuvar parametreleri özellikle standart risk grubunda eksik değerlendirmesine katkıda bulunur(41).

Tablo 2.7. Durie-Salmon Klinik Evreleme Sistemi

Evre I: Düşük tümör kütle $<0,6 \times 10^{12}$ hücre/ m^2
Aşağıdakilerden tumu gereklidir:
Hb >10 g/dl
Serum IgG <5 g/dl
Serum IgA <3 g/dl
Normal serum kalsiyumu
İdrarda monoklonal protein atılımı <4 gr/gün

Evre II: Orta hücre kütlesi Evre I veya III'e dahil olmayanlar

Evre III: Yüksek tümör kütle $>1,2 \times 10^{12}$ hücre/ m^2
Aşağıdakilerden biri yeterlidir:
Hb $<8,5$ g/dl
Serum IgG >7 g/dl
Serum IgA >5 g/dl
Serum kalsiyumu >12 mg/dl
İdrarda monoklonal protein atılımı >12 g/gün
Yaygın kemik lezyonları

A: Serum kreatinini <2 mg/dl

B: Serum kreatinini >2 mg/dl

Tablo-2.8. ISS multiple Miyelom Evrelemesi

		Ortalama Sağ Kalım
Evre I	β -2 Mikroglobülin <3.5 mg/L ve serum albümini $\geq$ 3.5 g/dL	62 ay
Evre II	Evre I veya III'e uymayanlar	44 ay
Evre III	β -2 Mikroglobülin >5.5 mg/L	29 ay

Miyelom tanısı konan bütün hastalarda FISH, metafaz sitogenetik ve imkan varsa plazma hücre proliferatif indeksi ile risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk belirlemede FISH daha çok bilgi sağlayacağından öncelik taşınmalıdır. β 2-mikroglobülin, albümin (ISS için), LDH gibi diğer laboratuvar parametreleri özellikle standart risk grubunda eksik değerlendirmesine katkıda bulunur(41).

2.2.2.8 Prognoz

Multiple myelomda en sık kullanılan prognostik sistem 1975 yılında ortaya konmuş olan Durie-Salmon evrelendirme sistemidir. Bu evreleme sistemi hemoglobin, kalsiyum, M komponenti ve iskelet tutulumunun derecesi dikkate alınarak yapılır. Prognozu belirleyen en önemli üç parametre tümör yükü, renal hasarın derecesi ve tümörün proliferasyon hızıdır. Tümör yükünü belirlemede Durie-Salmon evresi ve B2-M; proliferasyon hızının tespitinde ise plazma hücrelerinin morfolojik özellikleri (plazmoblast), labeling indeksi ve serum CRP düzeyleri en yararlı belirteçlerdir. B2-M ve labeling indeks kombinasyonunun klinik evrelemeden daha önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir(41,46).

Kromozomal değişikliklerin prognostik önemi konvansiyonel KT ile tedavi edilen 351 hastada çalışılmıştır (47).

- **Kötü prognoz (ortanca sağkalım 25 ay):** t(4;14) (p16;q32), t(14;16)(q32;q23), ve 17p13. Dikkat çekici olan t(4;14), KT duyarlı hastalıkla ilişkili olduğu halde, yüksek doz KT ve otolog kök hücretransplantasyonu yapılsa bile yüksek relaps oranı ile ilişkilidir.

- **Orta prognoz (median sağkalım 42 ay):** -13q14

- **İyi prognoz (median sağkalım 50 ay):** tüm diğerleri

2.2.3 Amiloidoz

Amiloidoz hastalığı çeşitli dokularda çözünemeyen fibriler protein komplekslerinin birikimi ile karakterizedir. Başlıca amiloid proteinlerinden olan, AL (amiloid light chain), plazma hücrelerinden kaynaklanır ve immünglobülin hafif zincir içerir. Amiloid associated (AA) olarak adlandırılan protein immünglobülin yapısında değildir. Karaciğerde sentezlenir. Diğer amiloid proteinleri arasında transtiretin, β 2-mikroglobülin ve β -amiloid proteinleri sayılabilir.

Hafif zincir amiloduzu(AL) en yaygın görülen sistemik amiloidozdur. Primer amiloidoz yada bazı multiple miyelomalı hastalarda olgularında monoklonal antikor hafif zincirlerinin fibril formasyonunda oluşur. AL'li hastaların beşte birinden daha azında MM vardır. MM'li hastaların ise % 15-20'sinde amilodoz vardır. AL'lambda zincirleri kapa zincirlerinde 2 kat daha fazla üretilirler.

Amiloid A Amiloidozu (AA), sekonder , reaktif veya edinilmiş amiloidoz olarakta sınıflandırılır. En sık kronik inflamatuvar hastalıkların komplikasyonu olarak ortaya çıkar. İnflamasyon sırasında İL-1, İL-2, İL-6 ve tümör nekroz faktör gibi proinflamatuvarlar AA'nın karaciğerden sentezini arttırırlar.

Hereditær Ailevi Amiloidozlar primer olarak sinir sistemini tutarlar ve otozomal dominant geçişlidirler. Ailevi Amiloidoz polinöropatileri, Portekiz,, Japonya, İtalya, Yunanistan'da daha sık görülür. Mutant proteinler doğumdan itibaren olmalarına rağmen hastalık semptomları yaşamın üçüncü ve yedinci dekatları arasında kendini gösterir.

Lokelize veya Organa Sınırlı Amiloidoz; Sistemik tutulum yerine pankreas, beyin, veya kalp gibi tek bir organda sınırlı tutulum olabilir. Polipeptid hormondan türeyen Amiloidoz; polipeptid salgılayan doku ve tümörlerde oluşur ve amiloid depozitlerine sık rastlanır. Alzheimer Hastalığı ile ilişkili Amiloidoz; beta-amiloid proteini serebro vasküler duvarlardaki amiloid depozitlerinde , alzheimer hastalarındaki nörotik plakların çekirdeklerinde ve ayrıca Down sendromlu hastalarda amiloid depozitlerinde bulunan major fibrildir(3).

2.2.2.4 Waldenström Makroglobülinemisi (WM)

IgM sekrete eden lenfoplazmositoid hücrelerin hastalığıdır. MM tersine Lenfadenopati ve hepatosplenomegali birliktedir. Ancak major klinik bulgu hiperviskosite sendromudur. WM ve IgM miyeloma benzer klinik seyir gösterir.

Nedeni bilinmemektedir. Erkeklerde ileri yaşlarda görülme sıklığının artması ile miyelomaya benzerdir. Makroglobülinemili hastaların bazılarında IgM'in Myelin-associated glikoproteine uygun spesifikiteye sahip olduğuna dair bulgular vardır. Bazen WM'li hastalarda tümörün ortaya çıkmasından önce periferik nöropati gelişir. Hastalığın viral bir enfeksiyon sonrası ortaya çıkan bir antikor cevabı olduğuna dair spekülasyonlarda yapılmıştır.

Multiple miyelomaya benzer olarak kemik iliği tuttur, fakat kemikte litik lezyon ve hiperkalsemiye neden olmaz. M komponent 3 g/dl'nin üzerindedir. M komponentinin büyük olması nedeni ile böbrek atılımı azdır. Ancak hastaların % 20'sinde hafif zincirleri eksktrekte ederler. Bu nedenle böbrek hastalığı sık değildir. Vakaların çoğunda hafif zincir tipi kappadır. Hastalar normokromik, normositer anemiye sahiptirler. Rulo formasyonu ve pozitif coombs testi MM'den daha fazladır(3).

2.2.2.5 Serbest Hafif Zincir Hastalığı

Serbest hafif zincir hastalığı dışında B-hücre malignitesine sahip hastaların serumdaki monoklonal protein çok yükselmedikçe (3 g/dL) bulgu vermeyebilir. Serbest hafif zincirler, düşük molekül ağırlıklı olmaları nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olmakta ve tübülüslerde reabsorbe edilmektedir. Hafif zincirin toksisitesinden dolayı böbrek işlevini yitirmekte, benign tübüler proteinüriden akut böbrek yetmezliğe veya amiloidoza kadar patolojik değişimler görülebilmektedir.

BJP serumda ve/veya idrarda tespit edilebilir. Serumda veya idrarda monoklonal hafif zincirin seviyeleri böbreğin proteini filtre, reabsorbe ve katabolize etme hızına bağlıdır. Hastalığın erken evrelerinde hafif derecede etkilenen böbreğin atılım ve geri emilim fonksiyonu normal olduğu halde; tubuluslarda katabolizmada kısmi bir azalma meydana gelir. Bu durumda iken, BJP sadece serumda

2.2.2.6 Ağır Zincir Hastalığı

Ağır zincir hastalıkları, hafif zincir olmadan sadece monoklonal ağır zincir üretimiyle karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. “ Franklin Hastalığı” olarak da bilinen gama ağır zincir hastalığı Hodgkin hastalığına benzer özellikler gösterir. En sık rastlanan ağır zincir hastalığı ise alfa(α) ağır zincir hastalığıdır ve ince bağırsakta lenfosit infiltrasyonundan dolayı malabsorbsiyon ile beraberdir. Mü ağır zincir hastalığı, kronik

lenfositik lösemiye benzer özellikler gösterir. Tanıyı kesinleştirmek için immünfiksasyon ve/veya immünseleksiyon çalışmaları ile immünglobülin ağır zincirinin varlığını doğrulamak gerekir(3).

2.2.2.7 Kriyoglobülinemi

Kriyoglobülinler, vücut sıcaklığının altında monoklonal proteinlerin kendi aralarında kümeleşmelerinden veya monoklonal proteinin diğer immünglobülinler ile kümeleşmesinden oluşan immünglobülinlerdir. Kriyoglobülinlerin üç tipi tanımlanmıştır. Tip-I de, izole monoklonal immünglobülin söz konusu iken, tip-II monoklonal-poliklonal immünglobülinlerden, Tip-III ise poliklonal-poliklonal immünglobülinlerden oluşmaktadır(3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu çalışma, Ankara Mamak ilçesinde “yaşlılarda sağlık taraması” ismiyle yürütülen projenin bir parçası olarak yapıldı. 2008 yılı ocak ve şubat aylarında Ankara Mamak ilçesi ve çevresinde ikamet eden 55-101 yaş arası 1200 kişi sağlık taramalarına alındı. Daha önceden bilinen ileri evre organ yetmezliği olanlar, ciddi mobilizasyon bozukluğu olanlar, iletişim kurmada ciddi sorunu olanlar, ileri derecede düşkün olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptırmayanlar çalışmaya alınmadılar. Değerlendirmeye 1013 kişi alınırken, katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile 187 kişi analize alınmadı. Tüm katılımcılar yaş, medeni durum, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu açısından sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.

3.2 SPE YÖNTEMİ

Katılımcılardan SPE için kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Antekübital venden alınan örnekler analize kadar -80°C 'de saklandılar. Bütün serum örnekleri. Sebia Hydrasis (Sebia, Issy-les-Moulineaux, France) kapiller protein elektroforezi kiti kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik Analiz: Veriler SPSS 15.0 for Windows paket programı ile değerlendirildi. Oran karşılaştırmalarında tek yönlü Ki-kare uyum iyiliği testi kullanıldı (One-Way Chi-Square Goodness of Fit Test). $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 498'si erkek (%49,2) ve 515'u kadın (%50,8) toplam 1013 vaka alındı. Katılımcıların ortalama yaşı 70.3 ± 6.4 (55-101) idi. Katılımcılardan % 5,7 (n=58)'si 55-60, %21,5 (n=218)'si 61-65, % 29,5 (n=299)'si 66-70 , % 21 (n=213)'si 71-75, % 16,2 (n=164)'si 76-80 yaş aralığındaydı. % 6,1 (n=61) ise 80 yaşın üzerindeydi(Tablo-4.1).

4.2 SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİ SONUÇLARI

Katılımcıların %1,7 (n=17)'sinde monoklonal gammapati, %1,6 (n=15)'sında poliklonal gammapati saptandı. Erkeklerin %2,2 (n=11)'sinde MG saptanırken, %1,6 (n=8)'sında poliklonal gammapati saptandı(Şekil-4.1). Kadınların ise %1,1 (n=6)'inde MG saptanırken, %1,3 (n=7)'ünde poliklonal gammapati saptandı. Kadın ve erkek cinsiyeti arasında MG görülme sıklığı açısından istatistiksel anlam taşıyan farklılık saptanmadı(p=0,204) ancak erkeklerdeki MG sıklığı daha fazlaydı(%2,2)(Tablo-4.2). 6 hastada bisalbüminemi, 1 hastada hipogama globülinemi, 4 hastada β - γ köprüleşmesi izlendi.

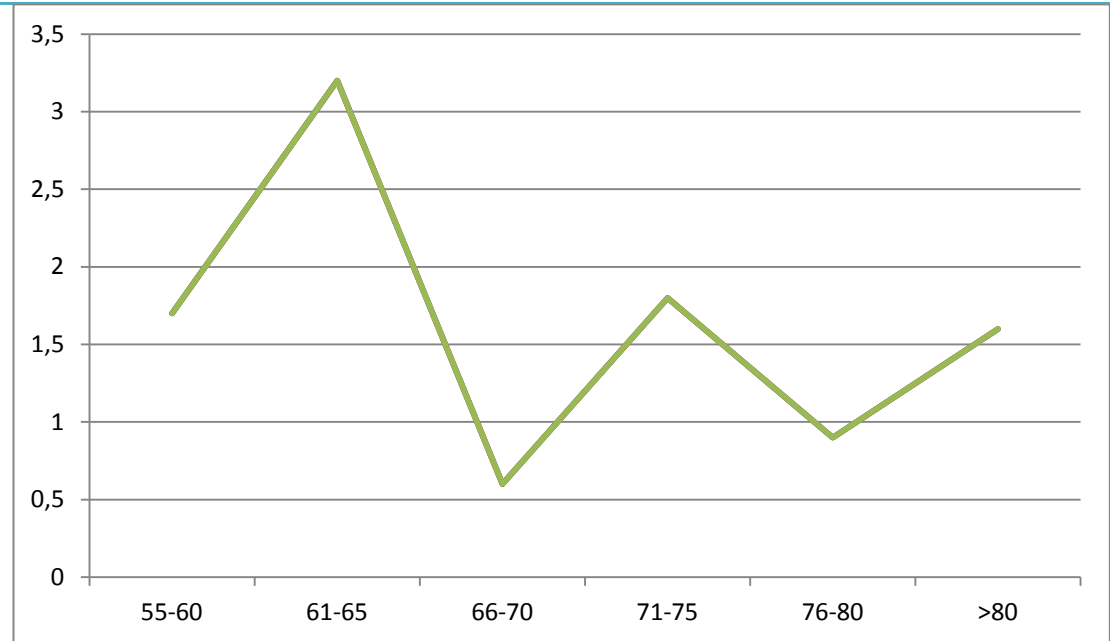
Monoklonal gammapati sıklığının yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında 55-60 yaş grubunda 1 (n= 58), 61-65 yaş grubunda 7 (n= 218), 66-70 yaş grubunda 2 (n=299), 71-75 yaş grubunda 4 (n=213), 76-80 yaş grubunda 2 (n=164), ve 80 yaşın üzerinde 1(n=62) kişi görülmekteydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,217).

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınmış Olan Katılımcıların Yaş Dağılımı

Yaş	55-60	61-65	66-70	71-76	76-80	>80	Toplam
Kişi Sayısı	58	218	299	215	213	61	1013
MG	1	7	2	4	2	1	17
saptanan							
kişi sayısı							

Tablo 4.2. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Kişi sayısı	515	498	1013
MG Saptanan	6 (% 1,2)	11 (% 2,2)	17
Kişi sayısı			

**Şekil 4.1.** Prevelans Yaş İlişkisi

5. TARTIŞMA

Yaşlı bir populasyonda yaptığımız bu çalışmamızda %1,7 (n=17) MG sıklığı saptadık. Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da erkeklerde daha yüksek oranda bulduk (% 58,8). Daha önce yapılan çalışmaların hepsinde yaşla beraber artan MG sıklığı tespit edilmiştir. Bir çok çalışmada özellikle 70 yaş ve 80 yaş üzerinde artmış monoklonal gammapati sıklığı olmasına rağmen bizim çalışmamızda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. MG tespit edilen kişilerin ortalama yaşı 68,8 (erkeklerde 72,8/ kadınlarda 63,2) olarak saptandı.

Literatürde MGUS sıklığını inceleyen çalışmalarda sıklık %0,05-%6,1 arasında değişmektedir(48). Bu tür çalışmalarda en doğru oran aslında ancak belli bir coğrafi bölgede belli bir zaman dilimi için nüfus tabanlı olarak yapılan çalışmalardan elde edilebilir. Bu çalışmaların bir kısmı hastanede yatan hastaları, bir kısmı ayaktan hastaları, bir kısmı genel populasyonu ve bir kısmı da populasyon serilerini kullanılarak yapılmıştır. MG sıklığında değişkenlik bu farklılıklarla açıklanabilir(48). Bazı makaleler de ırksal farklılıktan bahsetmiştir(49). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de yapılan çalışmalar siyahilerde beyazlara göre MGUS oranını 2 kat yüksek bulmuştur(49,50). Küçük ölçekli bir çalışmada yaşlı Japonlarda Amerikalılara göre daha düşük MGUS prevalansı bulunmuştur(51). Ayrıca veri toplamadaki ve laboratuvar yöntemlerinin duyarlılıklarındaki farklılıklar da sıklık oranlarını değiştirmektedir(17)(Şekil-5.1).

Nüfus tabanlı yapılan en büyük çalışmalardan olan Olmsted çalışmasında % 3,2 ve Nagasaki çalışmasında 50 yaş üzerinde % 2,4 MGUS sıklığı

bulunmuştur(17,52). ABD'den Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıklık %6,1 ile en fazla bulunmuştur(51). Sonraki en yüksek oran Gana'da yapılan ve MGUS sıklığını %5,9 olarak tanımlayan çalışmadır(53). Bu çalışmaya katılanların %83'ünde malarya ,% 41'inde gonore ve daha az oranlarda diğer enfeksiyon öyküleri olması dikkat çekicidir. Yunanistan'da 1634 yatan hastadaki % 4,6 oranı sonrasında gelmektedir(54). Daha sonraki yüksek oranlar ise Kyle ve Landgren'in populasyon tabanlı çalışmalarında bulunmuştur(53,55). İlginç olarak tüm bu çalışmaların çoğunda M-proteinini saptamak için en sensitif metod olan agaroz jel elektroforez kullanılmıştır(53,55). Ek olarak bu çalışmalarda 50 yaş üstü hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bunun yanında en düşük oranları veren Malacrida(%0,3), Carrel(%0,3) ve Landgren(%0,05) 'in yaptığı çalışmalarda genç yaştaki kişiler kullanılmıştır. Ayrıca Carrel ve Malagrida çalışmalarında M-proteini için daha düşük sensitiviteye sahip metod olan selüloz asetat yöntemini kullanmışlardır(52). Aynı yöntemin kullanıldığı çocukların da dahil edildiği Yeni Zelanda'da yapılan yaklaşık 2100 kişiyi içeren çalışmada MGUS oranı %0,6 bulunmuştur(56). İsveç'den Axelsson'un yaptığı hastaneye müracaat eden %70'i 25 yaş üzerinde olan 6995 kişide MGUS oranı %0,9 olarak bulunmuştur(57). Bazı büyük çalışmalarda Amerika birleşik Devletleri'de 1987 yılında hastaneye başvuran 73630 hastada monoklonal gamapati sıklığı %1,2 olarak bulunmuştur(58). Fransa Finistire'de 1982 yılında yapılan 50 yaş üzerinde 17968 hastayı içeren Finistire çalışmasında monoklonal gamapati sıklığı %1.7'dir(59).

Literatürde en dikkatlice hazırlanmış çalışma olarak ön plana çıkan Olmsted çalışmasında, 1975-2006 yılları arasında ABD'nin Minesota eyaletinin Olmsted kasabasında, 50 yaş ve üzeri 21463 kişi incelenmiş ve MGUS oranı % 3.2 olarak

bulunmuştur(52). Bu çalışmadaki MGUS oranı bizim çalışmamızdaki MGUS oranından yaklaşık 2 kat kadar daha yüksektir.

Tablo. 5.1. Dünyadaki MGUS Prevlans Çalışmaları

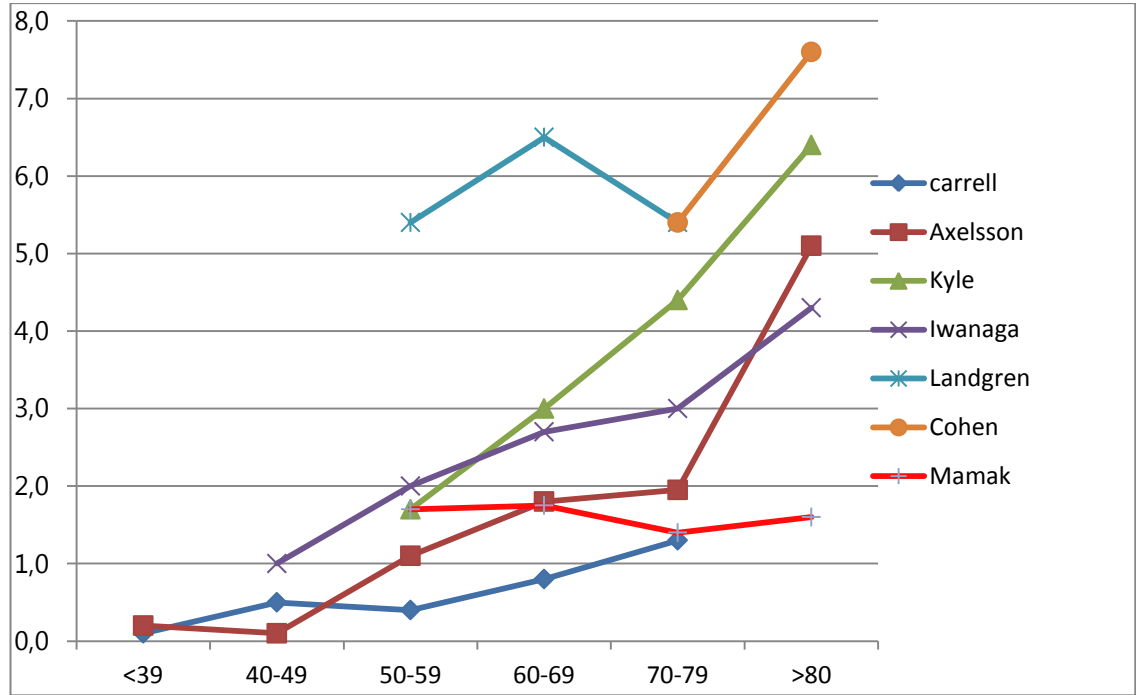
Bölge	Yaş	Kişi sayısı	MGUS prevalansı (%)	Kullanılan yöntem	Populasyon çalışması	Referans
İsveç bakım evi	≥70	294	3,1	Kağıt elektroforezi İmmü elektroforez	Hayır	Hallen
Kuzey İsveç	≥25	6995	0,9	Kağıt elektroforezi İmmü elektroforez	Hayır	Axelson ⁵⁷
Fransa, Finistre	≥50	21	1,7	Selülüz asetat İmmüelektroforez	Hayır	Saleun ⁵⁹
Ragiora, Yeni Zelanda	>21	2192	0,5	Selülüz asetat	Hayır	Carrel ⁵⁶
Kuzey Minnesota	≥50	1200	1,2	Selülüz asetat İmmüelektroforez	Hayır	Kyle ⁵⁵
Kuzey Carolina	≥70	816	3,6	Agaroz, jel İmmünfiksasyon	Hayır	Cohen ⁵¹
Large City Hospital, Birleşik Devletler	Bilgi yok	73630	1,2	Agaroz jel İmmüelektroforez	Hayır hastalar	Vladutio ⁵⁸
İtalya, Genel hastaneler	Bilgi yok	102000	0,7	Selülüz asetat İmmüelektroforez	Hayır hastalar	Malacridia ⁵²
İtalya, il hastanesi	11-75	35005	2,9	Selülüz asetat İmmünfiksasyon	Hayır hastalar	Aguzzi ⁵²
Olmsted, Birleşik Devletler	≥50	21463	3,2	Agaroz jel İmmünfiksasyon	Evet	Robert ⁵²
Japonya, Nagasaki	≥42	52802	2,1	Selülüz asetat	Evet	Masako ¹⁷
Yunanistan	≥50	1564	4,6	Agaroz jel	Hayır hastalar	Anagnostopoulos ⁵⁴
Tayland	≥50	3260	2,3	Agaroz jel İmmünfiksasyon	Evet	Phandee ⁶⁰
Gana	≥50	917	5,9	Agaroz jel İmmünfiksasyon	Evet (erkek)	Landgreen ⁵³
Türkiye, Mamak	≥55	1013	1,7	Kapiller protein elektroforezi	Evet	Mevcut çalışma

Bu oranın yüksekliğinin bir nedeni Olmsted çalışmasında MG sıklığı beyaz ırka göre 2 kat kadar yüksek görülen siyahilerin olması ve diğer etnik farklılıklar olabilir(52). Bir başka nedeni de ABD’de daha iyi korunma ve tedavi yöntemleri nedeniyle MG ile ilişkili hastalıklarda daha uzun yaşam sürelerinin görülmesi olabilir(52). Olmsted çalışmasında en yüksek MGUS oranına sahip olan 80 yaş üstü hastalar tüm populasyonun %16’sı iken bizim çalışmamızda bu oran sadece %6 ‘dır. Çalışmamıza katılan 80 yaş üstü 61 kişinin sadece birinde MG saptadık(52). Literatürde bu yaş grubunda daha yüksek oranda MG sıklığı olduğu aşıkardır, bizim çalışmamıza sosyal yaşamda aktif olan gönüllü sağlıklı bireyler katıldığı için MG sıklığını daha düşük bulmuş olabiliriz.

Daha önceki çalışmalar Asya ülkelerinde MGUS sıklığını batı ülkelerine göre daha az bildirmektedir(61) ancak 2007 yılında Japonya’da Nagazaki şehrinde 52781 kişiyi içeren toplum tabanlı bir çalışmada MGUS oranı %2.1 olarak saptanmıştır. Bu oran daha önceki Japon populasyon çalışmalarına göre yüksektir yine de Olmsted çalışmasına göre daha düşük bir orandır. Bizim çalışmamızdan ise yüksektir. Nagasaki şehrinin atom bombası atılması sonrası yüksek radyoaktif ışımaya maruz kalması bu oranda etkili olabilir, çünkü bombanın patladığı alana daha yakın olanlarda ve radyasyona maruziyet sonrası uzun yaşayanlarda MGUS sıklığı daha fazla bulunmuştur(17). Seksen yaş üstü kişilerde %4,4 gibi yüksek bir MGUS sıklığı mevcuttur(17)

Literatürde değişik yaş gruplarının MG ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda MG ile yaş arasında herhangi bir ilişki bulmadık. Olmsted çalışmasında özellikle 70 yaşın üzerindeki hastalarda % 5.3 olan MGUS oranı oldukça yüksektir(52). Biz ise çalışmamızda MG oranını, 71-75 yaş arasında

%1.9 , 76-80 arasında %1.2 ve 80 yaş üzerinde %1.6 ve 70 yaş üzerine toplu halde baktığımızda ise %1,59 olarak bulduk. Gana’da 50-74 yaş arası erkeklerin alındığı 917 kişilik popülasyon çalışmasında MGUS sıklığı %5,9 olarak bulunmuştur. İlginç olarak bu çalışmada MGUS sıklığı en fazla 60-70 yaş aralığında bulunmuştur(%6,5)(53). Bizim çalışmamızda da MGUS sıklığı 60-70 yaş aralığında en yüksektir (%1,9). İtalya’da hastaneye müracaat eden 35005 hastanın kan örneklerinin incelenmesinde MG sıklığı 11-75 yaş arasında %2.9 bulunurken, 55 yaş üzerinde %7-8’e ulaşmıştır. Tayland’da 50 yaşın üzerinde 3260 kişiyi içeren toplum tabanlı çalışmada MGUS oranı %2,3 olarak bulunmuştur. İleri yaşla beraber MGUS görülme oranının arttığı bulunmuştur(60).

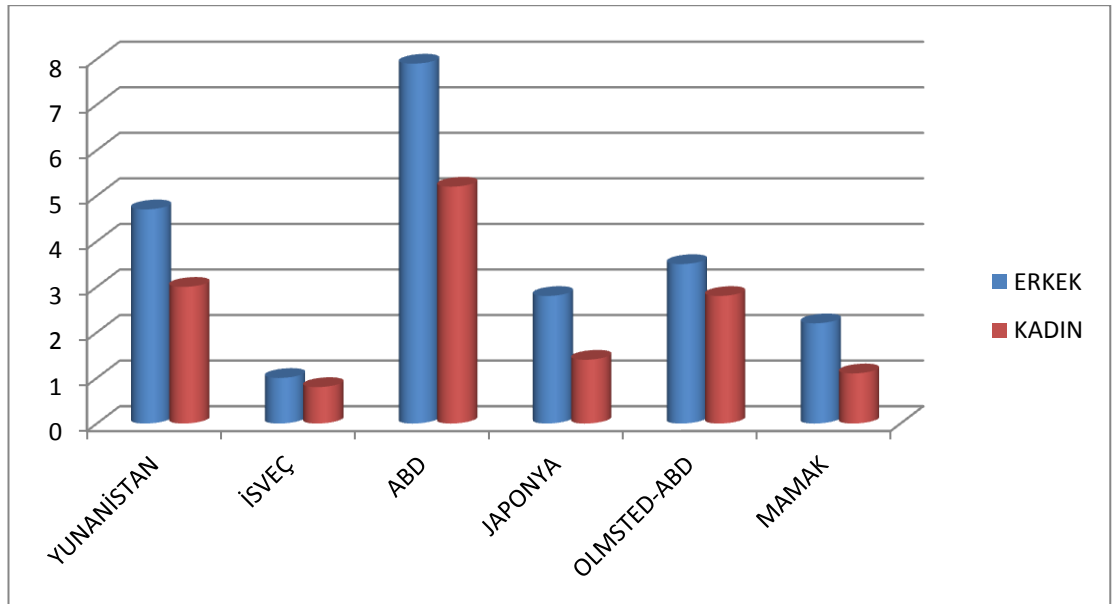


Şekil 5.1. Bazı Çalışmalardaki MGUS Sıklığı (Yaş, Prevalans)

Çalışmamızda, cinsiyetlerle MG sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, MG’si olanların %58,8’i erkekti. Aslında bu durum MM ile de uyumludur ve MM’da da hastaların % 60’erkektir.(55). Literatürdeki çalışmaların

bir çoğunda erkeklerdeki monoklonalite oranı daha fazladır(17). Alttaki 3. şekilde MGUS cinsiyet ilişkisini gösteren 5 ayrı çalışma ile bizim çalışmanın oranlarını göstermektedir. Olmsted çalışmasında da MGUS sıklığı erkeklerde kadınlara göre yüksektir ve bu fark özellikle yaşlı erkeklerde daha da belirgindir(17). Nagazaki çalışmasında da erkeklerde %2,8, kadınlarda %1,6 MGUS oranı mevcuttur. Bununla beraber Japonyada yapılan bir çalışmada ise 12531 kişide cinsiyet farklılığı saptanmamıştır.

Yaş ve cinsiyet özel MGUS oranı hasta bakımını etkileyebilir. Yaşlılarda MGUS sıklığının farkında olmak anormallikleri araştırmak için kullanılan testlerin sayısını sınırlayabilir, çünkü bir çok vakada küçük bir monoklonal proteinin varlığı hastanın tıbbi problemi ile ilgisiz olabilir(48). Ancak yine de MGUS’u olan bütün hastalar malign bir hastalık açısından takibe alınmalıdır. MGUS sıklığı yaşla birlikte artar ancak miyeloma veya bir kansere dönüşme süresi yaş ve MGUS süresinden etkilenmez. Genç hastalarda kanser gelişimi daha sıktır. Çünkü onlar yaşlı hastalara göre daha yüksek risk altındadır(Şekil-5.2)(62).



Şekil 5.2. Cinsiyete Göre MGUS Prevelansları

MGUS, toplumdaki en sık premalign lezyonlardan biridir(15). Epidemiyolojik çalışmalar MGUS ve sonrasında oluşabilecek MM için riskli grupları tanımlamamızda oldukça faydalı olacaktır. Çalışmamızda da MG saptanmış olan 17 kişinin maligniteye ilerleme açısından takip edilmeleri önemlidir.

Özet olarak monoklonal gammapatiyi saptamak için duyarlı laboratuvar tekniklerinin kullanıldığı bu nüfus tabanlı çalışma MG'nin toplumumuzdaki sıklığı hakkında bir fikir vermiş, yaş ve cinsiyete özel olarak tahmin edilebilirliğine katkıda bulunmayı amaçlamıştır. Bizim sonuçlarımız ileriki tarama ve önleme programları için bir zemin oluşturabilir.

ÖZET

MAMAK BÖLGESİNDE 65 YAŞ ÜSTÜ KİŞİLERDE MONOKLONAL GAMMAPATİ SIKLIĞI

Amaç: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiler; toplumdaki en sık premalign lezyonlardan biridir. Epidemiyolojik çalışmalar Önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiler ve sonrasında oluşabilecek multiple miyelom çin riskli grupları tanımlamamızda oldukça faydalı olacaktır. Biz de Ankara Mamak ilçesinde yaşayan 1013 yaşlı bireyde MG sıklığını, yaş ve cinsiyet ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç Yöntem ve Bulgular: Yaşlılarda sağlık taraması adı altında Ankara Mamak bölgesinde 55 yaş ve üstü 1013 kişi çalışmada değerlendirildi. Katılımcıların ortalama yaşı 70.3 ± 6.4 idi. Katılımcılar öyküleri alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Serum protein elektroforezi yapıldı. Tüm populasyonunda MG sıklığı %1,6 olarak bulundu. Erkeklerin %2,2 (n=11)'sinde monoklonal gammapati saptanırken, Kadınların ise %1,1 (n=6)'inde monoklonal gammapati saptandı. Erkeklerde oran fazla olsa da istatistiksel anlamlı farklılık yoktu(p=0,2). Monoklonal gammapati görülen kişi sayısı 55-60 yaş grubunda 1 (n= 58) , 61-65 yaş grubunda 7 (n= 218), 66-70 yaş grubunda 2 (n=299), 71-75 yaş grubunda 4 (n=213), 76-80 yaş grubunda 2 (n=164), ve 80 yaşın üzerinde 1(n=62) şeklindeydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,217).

Sonuç: Populasyonumuzdaki MG sıklığı ortalaması %1,6'dır. Yaş ve cinsiyetler ile MG arasında ilişki olmasa da erkeklerde daha fazla oranda MG görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Monoklonal Gammapati, Yaşlı, Sıklık

SUMMARY

PREVELANCE OF MONOCLONAL GAMMOPATHY OVER 65 YEARS OLD INDIVIDUALS AT MAMAK DISTRICT

Background: MGUS is the one of the most common premalign lesion at population. Epidemiological studies helps us to define population at risk for MGUS and consecutive MM. We performed this study of 1013 older individuals living at Ankara Mamak district for assessing MG prevalence and relationship of age and sex with MG.

Methods and Results: 1013 individuals over 65 years of age were evaluated in a health screening study in Ankara Mamak district. The mean age was 70.3 ± 6.4 . Anamnesis were taken and detailed physical examination was performed. Serum protein electrophoresis was performed. The prevalence of all population was %1,6. The prevalence of men was %2,2 and the prevalence of women was %1,1. Although prevalence of men was greater, there was no statistical significance ($p=0,2$). Number of individuals who has MG was 1 ($n= 58$) at 55-60 age , ($n= 218$) at 61-65 age, 2 ($n=299$) at 66-70 age, 4 ($n=213$) at 71-75 age, 2 ($n=164$) 76-80 age, and 1($n=62$) over 80 years old. But there was no statistical significance between age groups ($p=0,217$).

Conclusions: The prevalence of all population was %1,6. Although there was no relationship of age and sex with MG, MG was more common in men.

Keywords: Monoclonal Gammopathy, elderly, prevalence

6.Kaynaklar

1. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:340-345
2. Killingsworth LW, Warren BM: Immunofixation for the identification of monoclonal gammopathies. Helena Laboratories. 1986
3. Harrison İç Hastalıkları prensipleri; Braunwald, 15. Edisyon.2004: 727-733.
4. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:340-345
5. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance:A Systematic Review Rishi K. Wadhera, MPhil, and S. Vincent Rajkumar, MD. Mayo Clin Proc. 2010;85(10):933-942
6. Heremans JF: Immunochemical studies on protein pathology. The immunoglobulin concept. Clin Chim Acta. 4: 639-646, 1959
7. Merlini G, Farhangi M, Osserman EF: Monoclonal immunoglobulins with antibody activity in myeloma, macroglobulinemia and related plasma cell dyscrasias. Semin Oncol. 13:350–365, 1986
8. Bakker AJ: Influence of monoclonal immunoglobulins in direct determinations of iron in serum. Clin Chem. 37:690–694, 1991
9. Attalman M, Levinson SS: Understanding and identifying monoclonal Gammopathies. Clin. Chem. 46:8(B): 1230 – 1238, 2000

10. Sheldon J, Riches P: Immünoglobulins and paraproteins. CPD Bulletin immünology and allergy . 4(1): 3-8, 2004
11. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell RA: Serum free light chains for monitoring multiple miyeloma. Br. J. Haematol. 126:348–354, 2004.
12. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB: Laboratory reference values. N Engl J Med. 351:1548-1563, 2004
13. Konrad RJ, Kricka LJ, Goodman BP, Goldman J, Silberstein LE: Brief report: miyeloma-associated paraprotein directed against the HIV-1 p24 antigen in an HIV-1-seropositive patient. N Engl J Med. 328:1817–9, 1993.
14. Contribution to the evaluation of serum levels of selected biological parameters in monoclonal gammopathy of undetermined significance and in individual clinical stages of multiple miyeloma Scudla V, Petrová P, Minarík J, Pika T, Budíková M, Bacovský J, Repovský S. Vnitr Lek. 2010 Jun;56(6):591-601. Czech.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002; 346:564-9.
16. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple miyeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2009;114:785-90.

17. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1474-9.
18. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:637-64
19. Hyperphosphorylated paratarg-7: a new molecularly defined risk factor for monoclonal gammopathy of undetermined significance of the IgM type and Waldenström macroglobulinemia. Sandra Grass, Klaus-Dieter Preuss, Alexandra Wikowicz, Evangelos Terpos, *blood*, 2011 117: 2918-2923
20. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113:6386-91.
21. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64:814-26.
22. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, III. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004;79:859-66.
23. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev* 2003;194:112- 39.

24. Van de Poel MH, Coebergh JW, Hillen HF. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance among out-patients of a community hospital in southeastern Netherlands. *Br J Haematol* 1995;91:121-5. 19.
25. Schaar CG, le Cessie S, Snijder S, Franck PF, Wijermans PW, Ong C, et al. Long-term follow-up of a population based cohort with monoclonal proteinaemia. *Br J Haematol* 2009; 144:176-84.
26. Gregersen H, Ibsen J, Møllekjær L, Dahlerup J, Olsen J, Sørensen H. Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2001;112:353-7.
27. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-22.
28. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM, Eloranta S, Dickman PW, Goldin LR, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 2009;94:1714-20.
29. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008;22:231-9.
30. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-29.
31. Grosbois B, Jégou P, Attal M, et al. Familial multiple myeloma: Report of fifteen families. *Br J Haematol* 1999; 105: 768-774.

32. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, ve ark. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta(2)-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood 2001; 97: 1566-1571.
33. Fonseca R, Blood E, Rue M, ve ark. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood 2003; 101: 4569-4575.
34. Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC. Novel therapies for multiple myeloma. Br J Haematol 2003; 120: 10-17.
35. Teoh G, Anderson KC. Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11: 27-42
36. Kyle RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975; 50:29-41
37. Şengul S, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: new insight into mechanisms. Turk J Haematol 2004; 21(2): 59-70.
38. Yetisiyiğit T. Multipl miyelomlu hastalarda çevresel kan lenfosit alt tiplerinin klinik laboratuvar parametreleri ve prognoz ile ilişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Edirne, 2006
39. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18(4): 553-568
40. Yıldız A. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri hematolog olmayan için hematolojik maligniteler. Sempozyum dizisi 2005; 45:249-262
41. Türk hematoloji Derneği Multiple Miyelom Tedavi Kılavuzu 2011

42. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple miyeloma: charging toward a bright future. *Cancer J Clin* 2007; 57: 301-318
43. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple miyeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 553-568.
44. Bolaman AZ. Multipl miyelom tanısı ve tedaviye yanıt kriteri. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008; 1: 1-4.
45. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, ve ark. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: A study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 2001; 97: 822-831.
46. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple miyeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. Neha Korde, *Blood* 2011;117:5573-5581
47. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple miyeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics Greenberg, et al. *Blood* 2012 119:5359-5366;
48. The significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance Robert A. Kyle and Shaji Kumar Department of Medicine, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.
doi:10.3324/haematol.2009.013961

49. Racial Differences in the Prevalence of Monoclonal Gammopathy in a Community-based Sample of the Elderly. Harvey Jay Cohen et al. The American Journal of Medicine 1998; volume 104:439-444
50. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood. 2006 Feb 1;107(3):904-906. Epub 2005 Oct 6.
51. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. Am J Med 1998;104:439-44. [Erratum, AmJ Med 1998;105:362.]
52. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Robert A. Kyle, M.D., Terry M. Therneau, Ph.D., S. Vincent Rajkumar, M.D N Engl J Med 2006;354:1362-9.
53. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana. Ola Landgren, MD,; Jerry A. Katzmann, Mayo Clin Proc. 2007;82(12):1468-1473
54. Incidence and evolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Greece. Ann Hematol (2002) 81:357–361 DOI 10.1007/s00277-002-0493-0
55. Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. Blood 1972; 40:719-24.
56. Carrell RW, Colls BM, Murray JT. The significance of monoclonal gammopathy in a normal population. Aust N Z J Med 1971;1:398-401.

57. Axelsson U, Bachmann R, Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from an adult population. *Acta Med Scand* 1966;179: 235-47.
58. Vladutiu AO. Prevalence of M-proteins in serum of hospitalized patients: physicians' response to finding M-proteins in serum protein electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci* 1987;17:157-61.
59. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982;35:63-8.
60. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Thailand. Phandee Watanaboonyongcharoen *Int J Hematol* (2012) 95:176–181
61. Bowden M, Crawford J, Cohen HJ, Noyama O. A comparative study of monoclonal gammopathies and immunoglobulin levels in Japanese and United States elderly [published correction appears in *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(6):622]. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(6):11-14.
62. Disease Associations With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 Patients. John P. Bida *Mayo Clin Proc.* 2009;84(8):685-693