



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**MULTİPL MYELOM HASTALARINDA, TANI SIRASINDA VE
TEDAVİ SONRASINDA İNTERLÖKİN-10 (IL-10), VASKÜLER
ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR (VEGF), ANJİOPOİETİN-2 (ANG-
2) DÜZEYLERİNİN TETKİKİ VE BUNLARIN HASTALIK
AKTİVASYONU VE KEMİK İLİĞİNDEKİ MORFOLOJİK
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fulya MEMİŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL MYELOM HASTALARINDA, TANI SIRASINDA VE
TEDAVİ SONRASINDA İNTERLÖKİN-10 (IL-10), VASKÜLER
ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR (VEGF), ANJİOPOİETİN-2 (ANG-
2) DÜZEYLERİNİN TETKİKİ VE BUNLARIN HASTALIK
AKTİVASYONU VE KEMİK İLİĞİNDEKİ MORFOLOJİK
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fulya MEMİŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**MULTİPL MYELOM HASTALARINDA, TANI SIRASINDA VE TEDAVİ SONRASINDA İNTERLÖKİN-10 (İL-10), VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR (VEGF), ANJİOPOİETİN-2 (ANG-2) DÜZEYLERİNİN TETKİKİ VE BUNLARIN HASTALIK AKTİVASYONU VE KEMİK İLİĞİNDEKİ MORFOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu** tarafından, **13 Şubat 2017** tarihinde, **03-122-17** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Fulya Memiş

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Fulya Memiş
Ödev başlığı:	tezler
Gönderi Başlığı:	MULTİPL MYELOM HASTALARINDA, TANI SIRASINDA VE TEDAVİ...
Dosya adı:	Fulya_Memi_Tez_turnitin.docx
Dosya boyutu:	1.58M
Sayfa sayısı:	57
Kelime sayısı:	9,980
Karakter sayısı:	62,665
Gönderim Tarihi:	24-Nis-2021 04:41PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1568514732

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA, TANI SIRASINDA VE TEDAVİ
SONRASINDA İNTERLÖKİN-10 (IL-10), VASKÜLER ENDOTELYAL
GROWTH FAKTÖR (VEGF), ANJİOPOİETİN-2 (ANG-2)
DÜZEYLERİNİN TETKİKİ VE BUNLARIN HASTALIK AKTİV

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Fulya Memiş	Sınav tarihi: 26.03.2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Selami Koçak Toprak	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Multiple Myeloma Hastalarında, Tanı Sırasında ve Tedavi Sonrasında İnterlökin 10 (IL-10) Vasküler Endotelya Growth Faktör (VEGF) Angiopoietin-2 (Ang-2) Düzeylerinin Tetkiki ve Bunların Hastalık Aktivasyonu ve Kemik İliğindeki Morfolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Önder ARSLAN

Hematoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK

Tez Danışmanı

Hematoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, her zaman en büyük desteği veren, her daim vakit ayıran tez danışmanım Doç. Dr. Selami Koçak Toprak'a,

Katkılarından dolayı Dr. Klara Dalva'ya ve Yıldız Göker ile A.Ü.T.F Hematoloji laboratuvarının tüm çalışanlarına,

İç Hastalıkları asistanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım bilgi birikimlerinden faydalandığım uzmanlarıma, çalışmaktan keyif aldığım eşkıdem araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan ve intern doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emege sahip olan sevgili anne ve babama,

Her zaman yanımda olan ve bana hayat enerjisi veren canım kardeşlerime,

Desteğini, sevgisini, ilgisini her zaman hissettiğim can yoldaşıma ve bize her daim yardım etmeye hazır ailesine,

Gülüşü ve içimi dolduran sevgisiyle mutluluk kaynağım biricik kızıma

Teşekkür ederim.

Dr. Fulya MEMİŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul ve Onay	iii
Önsöz	iii
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	4
4.2. Patofizyoloji	4
4.3. Klinik	7
4.4. Tanı, Evrelendirme ve Risk Değerlendirme	7
4.5. Akım Sitometri Bulguları	10
4.6. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	11
4.7. Tedavi	11
4.7.1. OKHN Adayı Olan Hastalarda Tedavi	11
4.7.2. OKHN Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi	12
5. GEREÇ VE YÖNTEM	13
6. BULGULAR	15
7. TARTIŞMA	28
7.1. IL 10/ VEGF ve ISS İlişkisi	28
7.2. IL-10 / VEGF ve Hasta Özellikleri İlişkisi	29
7.3. IL-10 / VEGF ve Tedavi Yanıtları	30
7.4. IL-10 / VEGF ve Mobilizasyon	32
8. SONUÇLAR	33
9. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKHN	: Allojenik Kök Hücre Nakli
Ang-1	: Angiopoietin-1
Ang-2	: Angiopoietin-2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD	: Cluster of Differentiation (Yüzey antijeni)
CR	: Complete Response (Tam yanıt)
DM	: Diyabetes Mellitus
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FİSH	: Fluorescence In Situ Hybridization
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factors
HT	: Hipertansiyon
IL-1α	: İnterlökin 1 α
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
IMWG	: International Myeloma Working Group (Uluslararası Myelom Çalışma Grubu)
ISS	: International Staging System (Uluslararası Evreleme Sistemi)
LDH	: Laktatdehidrogenaz
MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati)
MM	: Multiple Myelom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	: Natur Killer (Doğal öldürücü)
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PR	: Partial Response (Kısmi yanıt)
R-ISS	: Revised International Staging System (Güncelleştirilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi)
SD	: Stabil Durum
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü α

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (vasküler endotel büyüme faktörü)
VGPR : Very Good Partial Response (Çok iyi kısmi yanıt)
β₂M : Beta-2 Mikroglobulin



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. MM Hücresi - Mikroçevre İlişkileri	5
Şekil 2. Hastaların ISS dağılımı	15
Şekil 3. IL-10 ROC eğrisi	27



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. ISS ve R-ISS kriterleri	9
Tablo 2. Sitogenetik Anomaliler	10
Tablo 3. Hasta ve sağlıklı bireylerin yaş ile cinsiyet dağılımı	15
Tablo 4. Hastaların laboratuvar ve organ tutulumu bilgileri	16
Tablo 5. Takipli hastaların sigara kullanımı, DM ve HT varlığı	16
Tablo 6. Takipli hastalara verilen tedaviler ve hastaların yanıtları	17
Tablo 7. OKHN yapılan hastaların hücre mobilizasyonu ve CD34 hücre miktarları	18
Tablo 8. Hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10, VEGF ortalamaları ve gruplar arası fark açısından anlamlılık değeri	19
Tablo 9. ISS ile tanıdaki IL-10 ve VEGF ilişkisi (Spearman's rho)	19
Tablo 10. Takipli hastalarda hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10, VEGF ortalamaları	20
Tablo 11. Takibi yapılan hastaların özelliklerine göre tanıdaki IL-10 ile VEGF ortalamaları ve gruplar arası fark açısından anlamlılık değeri	21
Tablo 12. Tanıdaki IL-10 ve VEGF ile CD27 ve CD81'in non-parametrik korelasyon analizi	21
Tablo 13. Mobilizasyon ve tanıdaki CD27, CD81, IL-10, VEGF ilişkisi (Spearman's rho)	22
Tablo 14. Hastaların ve sağlıklıların IL-10 ve VEGF ortalamaları ile karşılaştırılmalarının anlamlılık değerleri	22
Tablo 15. Sağlıkların ve takipli hastaların IL-10 ve VEGF ortalamaları	22
Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası IL-10/ VEGF ilişkisi	23
Tablo 17. Tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki ve tedavi sonrasındaki IL-10 ortalamaları ve anlamlılık değerleri	23
Tablo 18. Tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki ve tedavi sonrasındaki VEGF ortalamaları ve anlamlılık değerleri	24
Tablo 19. Tedavi yanıtları ile CD27 ve CD81 arasındaki ilişkinin anlamlılık değerleri	24
Tablo 20. Hasta özelliklerine göre ilk sıra tedavi yanıtlarının oranları ve istatistiksel anlamlılık değerleri	25
Tablo 21. Hasta özelliklerine göre son durum tedavi yanıtlarının oranları ve istatistiksel anlamlılık değerleri	26

1. ÖZET

Multipl Myelom Hastalarında, Tanı Sırasında ve Tedavi Sonrasında İnterlökin-10 (IL-10), Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), Anjiopoetin-2 (Ang-2) Düzeylerinin Tetkiki ve Bunların Hastalık Aktivasyonu ve Kemik İliğindeki Morfolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: IL-10, VEGF ve Ang-2'nin MM patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. MM hastalarında serum IL-10, VEGF ve Ang-2 serum düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalığın evresiyle paralel olarak arttığını doğrulamış çalışmalar mevcuttur. Biz de bu parametrelerin MM'li hastalarda tanı sırasında ve tedavi sonrasında bakarak ve sağlıklı bireylerle kıyaslayarak; hastalık tanısındaki, takibindeki dolayısıyla prognozundaki yerinin değerlendirilmesini hedefledik. Çoğu çalışmadan farklı olarak tedavi ile değişimi ve tedavi yanıtları ile ilişkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Hastaneleri'nde Ekim 2017 - Ekim 2018 yılları arasında MM tanısı alan 15 hastadan tanı sırasında ve tedavi sonrasında, 20 hastadan tanı sırasında ve 15 sağlıklıdan periferik kan örnekleme yapılmıştır. Numuneler ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Hastaların laboratuvar bulguları, organ tutulumları, komorbiditeleri, kemik iliğinde flow sitometri ile bakılan CD27-CD81 değerleri, tedavileri ve tedavi yanıtları incelendi. OKHN yapılan hastaların ayrıca mobilizasyonla toplanan hücre sayıları incelendi.

Bulgular: ISS ile IL-10'un pozitif, VEGF'nin negatif korele olduğu görüldü. Böbrek tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre IL-10 değeri yüksek iken VEGF değerinin düşük olduğu saptandı. Tedavi ile VEGF düşüşü istatistiki olarak anlamlıydı. Tedavi yanıtları ile IL-10 ve VEGF arasında ilişki saptanmadı. CD27'si yüksek olanlarda VGPR'ye kıyasla CR yanıtı elde edildiği görüldü. Mobilizasyon ile toplanan CD34 hücre sayısı ile CD27 ile negatif, VEGF ile pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: MM hastalarında serum IL-10 seviyesi ISS ve böbrek tutulumu ile ilişkilidir. Serum VEGF seviyeleri ve mobilizasyonda toplanan kök hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. CD27 ekspresyonu artıkça mobilizasyonda toplanan kök hücre sayısı azalmaktadır.

Anahtar Sözcükler: IL-10, VEGF, CD27, CD81, Multipl myelom

2. SUMMARY

Investigation of Interleukin-10 (IL-10), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Angiopoietin-2 (Ang-2) Levels in Multiple Myeloma Patients during Diagnosis and After Treatment, and Evaluation of Their Relationship with Disease Activation and Morphological Prognostic Parameters in Bone Marrow

Introduction and Aim: IL-10, VEGF and Ang-2 are thought to be involved in MM pathophysiology. There are studies confirming that serum IL-10, VEGF and Ang-2 serum levels are significantly higher in MM patients compared to the control group and increase in parallel with the stage of the disease. We aimed to evaluate the place of these parameters in the diagnosis, follow-up, and therefore prognosis of illness by looking at the patient with MM during diagnosis and after treatment as well as comparing them with healthy individuals. Unlike most studies, we examined the change with the treatment and its relationships with treatment responses.

Materials and Methods: Peripheral blood sampling was performed from 15 patients who were diagnosed with MM during diagnosis and after treatment, from 20 patients during diagnosis and from 15 healthy patients between October 2017 and October 2018 in Ankara University Hospitals. Samples were studied by ELISA method. Laboratory findings, organ involvement, comorbidities, CD27 - CD81 values in flow cytometry, treatments and treatment responses of the patients were examined. The number of cells collected by mobilization was also examined in patients who underwent ASCT.

Results: It was observed that ISS and IL-10 were positive and VEGF was negative correlated. In patients with kidney involvement, the value of IL-10 was higher and the value of VEGF is lower compared to the patients without kidney involvement. VEGF reduction with treatment was statistically significant. No relationship was found between treatment responses and IL-10 and VEGF. It was seen that those with high CD27 had CR response compared to VGPR. Negative correlation with CD27 and positive correlation with VEGF were detected with the number of CD34 cells collected by mobilization.

Conclusion: Serum IL-10 level is associated with ISS and kidney involvement in MM patients. There is a positive correlation between serum VEGF levels and the number of stem cells collected in mobilization. As the expression of CD27 increases, the number of stem cells collected in mobilization decreases.

Keywords: IL-10, VEGF, CD27, CD81, Multiple myeloma

3. GİRİŞ

Multipl myelom (MM) olgularında sağ kalım süreleri çok değişkendir. Bu değişkenlik hastaya bağlı faktörlerle birlikte, son zamanlarda daha iyi anlaşılmaya başlayan MM hücre biyolojisi ve mikroçevre özelliklerinden kaynaklanmaktadır (1).

Kemik iliğinde MM hücreleri çeşitli otokrin veya parakrin sekresyonu aktive ederler. Bunların arasında anjiyogenik faktörler, tümör hücresi büyümesini ve bu hücrelerin hayatta kalmasını sağlamaktadır. Bu da tümörün büyümesine ve başka dokulara infiltrasyonuna neden olur. Bu anjiyogenik faktörlerin başında vasküler endotel büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] gelir (2). İnterlökin-6 (IL-6) salınımına cevaben sekrete edilen VEGF malign hücreler için güçlü bir büyüme faktörüdür. Ayrıca endotel hücreleri için ana büyüme ve hayatta kalma faktörüdür ve vaskülerite için esastır (3,4).

Vasküler duvarın olgunlaşması ve stabilizasyonu endoteldeki Tie-2 reseptörüne bağlanan anjiyopietin-1 (Ang-1) ile düzenlenir. Anjiyopietin-2 (Ang-2) ise Ang-1'in Tie-2 reseptörüne bağlanmasını antagonize ederek damar destabilizasyonunu indükler ve anjiyogenezin başlamasına neden olur (5). Çalışmalar, tümoral anjiyogenezin başlangıcında Ang-2'nin VEGF ile birlikte önemli bir rol oynadığını göstermektedir (6).

İnterlökin-10 (IL-10) ise monosit/makrofaj, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücreler ve mast hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir (7). IL-10, terminal farklılaşmaya katılan B hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde artırarak, plazma hücresi artışına neden olur (8). IL-10'nun tedavi edilmemiş hastalarda serum düzeylerinin arttığı ve diğer malign B hücreli neoplazilerin patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (9). IL-10, MM hücreleri için bir büyüme faktörü gibi görünmektedir. Sonuç olarak, artmış serum IL-10 düzeyleri MM ileri evreleri ile ilişkilendirilmiştir (10).

MM hastalarında serum IL-10, VEGF ve Ang-2 serum düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalığın evresiyle paralel olarak arttığını doğrulamış çalışmalar mevcuttur (11). Fakat bu parametrelerin tedavi ile değişimi ve tedavi yanıtları üzerine etkilerini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Biz de prognostik ve hastalık evresi ile ilişkili olduğu düşünülen bu parametrelerin MM'li hastalarda tanı sırasında ve tedavi (yüksek doz kemoterapi + otolog hematopoetik kök hücre nakli ve/veya diğer kemoterapiler) sonrasında bakıldığı ve sağlıklı bireylerle kıyaslandığı bir çalışma yaparak bu parametrelerin hastalık tanısındaki, takibindeki ve dolayısıyla prognozundaki yerinin değerlendirilmesini hedefledik.

4. GENEL BİLGİLER

MM, kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin çoğalması ile karakterize ve tipik olarak serumda veya idrarda tespit edilebilen monoklonal immünoglobulinlerin salgılandığı malign bir hastalıktır (12).

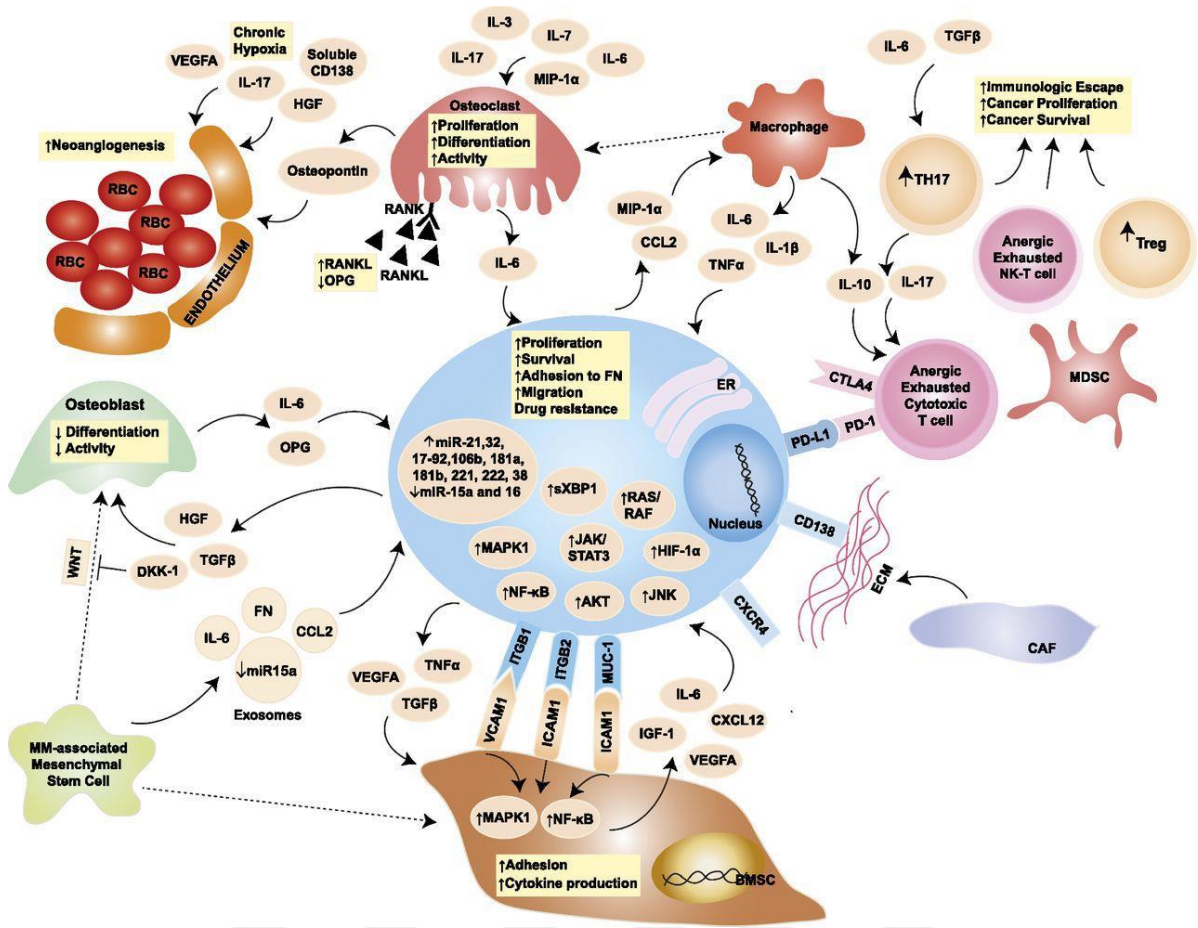
4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 69'dur. Hastaların yalnızca %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır. MM riski yaşla birlikte ve özellikle 50 yaşından sonra artmaktadır.

Altta yatan etiyolojik sebepler yeterince bilinmemektedir. Bununla birlikte diyet, sigara, alkol, obezite, iyonize radyasyon, hormonal faktörler, çiftçilik, kimya-petrol endüstrisi, organik çözücüler, immün sistem, aile öyküsü ve genetik faktörler etiyolojide suçlanmaktadır (13).

4.2. Patofizyoloji

Çok aşamalı genetik ve mikroçevresel değişiklikler normal plazma hücrelerinin malign bir neoplazma dönüşmesine neden olurlar (10). Plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyon sürecinde kemik iliği mikroçevresinin önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (14) (Şekil 1).



Şekil 1. MM Hücresi - Mikroçevre İlişkileri (14)

MM hücreleri ve kemik iliği mikroçevresi arasındaki etkileşimle ilgili güncel araştırmalar; hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerine, büyüme faktörlerine ve sitokinlere odaklanır. Mikroçevrenin hücresel bileşenleri arasında kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar, endotel hücreleri ve düzenleyici T hücreleri yer alır (12).

In vitro çalışmalarda kemik iliği mikroçevresinde MM hücresi ile stroma hücreleri temasının sitokin salınımını uyardığı gösterilmiştir. Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblastlar ve ostoklastlar; başta IL-6 olmak üzere tümör nekroz faktörü- α (TNF α), insülin benzeri büyüme faktörü-1 [Insulin-like growth factor (IGF-1)] ve VEGF salgılayarak MM gelişiminde önemli rol oynamaktadır. MM gelişiminde esas rol oynayan sitokin kemik iliği ve serumda diğerlerine göre çok daha fazla bulunan IL-6'dır. Normal B hücre matürasyonunda farklılaşma faktörü olarak iş gören IL-6, MM hücrelerine proliferasyon faktörü olarak etki etmektedir (15). Bunun yanı sıra interlökin-1 α (IL-1 α), interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4) ve IL-10'un B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını uyardığı da bilinmektedir. Diğer sitokinlere nazaran IL-10'un en güçlü B-hücre farklılaşma faktörü olduğu gösterilmiştir (8).

IL-10 monosit / makrofaj, T ve B lenfositleri, NK hücreleri ve mast hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir (7). B hücrelerinin proliferasyonunu uyararak plazma hücresi artışına neden olur (8). MM hücreleri için bir büyüme faktörü gibi görünmektedir (10). MM hücrelerindeki otokrin onkostatın M üretiminin IL-10 duyarlılığını artırması, IL-10'un MM hücreleri üzerindeki aktivite mekanizması olarak düşünülmektedir (8).

IL-10'un rolünü araştırmak için yapılan birçok deneysel çalışma mevcuttur. IL-10 serum seviyesi; önemi belirsiz monoklonal gamopati [Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)] hastalarda, erken veya ileri evre MM'li hastalarda ve relaps-refrakter hastalarda ölçülmüştür. Farklı klinik MM evrelerinde IL-10 konsantrasyonlarının, hastalık progresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (8,10). Ayrıca MGUS'lu bireylerin serumunda IL-10 tespit edilememiştir. Bu veriler, IL-6'da olduğu gibi IL-10'un da, erken evre MM ve MGUS arasındaki ayrımı mümkün kılacak bir parametre olduğunu göstermektedir (8).

Öte yandan MM'de sitokin sekresyonuna bağlı olarak angiogenez artar (16). Anjiyogenik faktörlerin tümör hücresi büyümesine ve hastalık aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir (4). Yapılan çalışmalar, kemik iliği angiogenezi ile hastalık evresinin paralel olduğunu ve kötü prognozla korele seyrettiğini göstermiştir (17,18,19). Angiogeneze neden olan anjiyogenik faktörlerin başında da VEGF gelmektedir (2). IL-6 salınımına cevaben sekrete edilen VEGF malign hücreler için güçlü bir büyüme faktörüdür ve vaskülerite için esastır (3,4). VEGF ve IL-6 arasındaki parakrin işbirliğinin, tümör büyümesinin devamını ve MM hücrelerinin apoptozdan korunmasını sağlayan karmaşık bir düzenleyici mekanizmanın parçası olduğu düşünülmektedir (4). MM hastalarında kemik iliğinde bakılan VEGF düzeylerinin MGUS ve sağlıklılara göre belirgin yüksek olduğu izlenmiştir (3). Serumdan tanı sırasında ve tedavi sonrasında VEGF düzeyi bakılan bir çalışmada ise tanıda sağlıklı insanlara göre VEGF düzeyinin yüksek olduğu ve tedavi ile VEGF düzeylerinin azaldığı görülmüştür (20).

VEGF'nin yanı sıra angiopoietinler de anjiyogeneze faktörleri arasında yer almaktadır. Angiopoietinler; endotel hücreleri tarafından üretilen, Tie aile reseptörüne bağlanan ve VEGF ile tamamlayıcı, koordineli bir şekilde hareket eden proteinlerdir. Vasküler duvarın olgunlaşması ve stabilizasyonu endoteldeki Tie-2 reseptörüne bağlanan Ang-1 ile düzenlenir. Ang-2 ise Ang-1'in Tie-2 reseptörüne bağlanmasını antagonize ederek damar destabilizasyonunu indükler ve anjiyogenезin başlamasına neden olur (6). Çalışmalar, solid tümörlerde tümoral anjiyogenезin başlangıcında Ang-2'nin VEGF ile birlikte önemli bir rol

oynadığını göstermektedir (21,22). MM hastalarında da endotel hücrelerinden Ang-2 üretildiği gözlemlenmiştir (6).

IL-10, VEGF ve Ang-2 'nin Uluslararası Evreleme Sistemi [International Staging System (ISS)] ile korele olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11).

4.3. Klinik

MM'nin en sık görülen klinik bulguları anemi, enfeksiyonlar, litik veya osteopenik kemik hastalıkları, böbrek yetmezliğine bağlı bulgulardır. Ancak MM hastaları asemptomatik dönemde de tesadüfen tanı alabilirler (12).

Tanı sırasında hastaların %73'ünde anemi saptanabilir (23).

Kemik tutulumu, MM'nin yıkıcı bir komplikasyonudur. MM hastalarının % 80'inden fazlası yıkıcı kemik lezyonlarından muzdariptir ve bu da ağrıya, kırıklara, hareket kısıtlamalarına ve nörolojik bozukluklara yol açar. Kemik tutulumu MM'nin ana morbidite nedenidir. Tutulum yaygın osteopeni veya çoklu litik lezyonlar şeklinde olabilir. Genellikle omurga, kafatası ve uzun kemikler tutulur (24). Kemik lezyonlarının sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (25).

Böbrek yetmezliği, MM'de tanı ve prognostik değer taşıyan bir bulgudur. Serum kreatinin konsantrasyonu, tanı konan hastaların neredeyse yarısında artmıştır ve yaklaşık % 20'sinde 2 mg/dl'nin üzerindedir (23,26).

Hiperkalsemi kan kalsiyum seviyesinin 11 mg/dl'den yüksek olması olarak tanımlanır ve tanı anında %18-30 oranında saptanmaktadır. Tanı değeri taşıyan, tümör yükünü ölçen, organ hasarını gösteren önemli bir bulgudur (27).

İmmün disfonksiyon, lenfosit fonksiyonunun bozulması, normal plazma hücresi fonksiyonunun baskılanması ve hipogammaglobulinemi tekrarlayan enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (28).

Radikülopati en sık nörolojik tutulum şeklidir. Genellikle torasik ve lumbosakral bölgeler tutulur (29).

4.4. Tanı, Evrelendirme ve Risk Değerlendirme

MM tanısı için anamnez, fizik muayene, hemogram, periferik yayma, rutin biyokimyasal testler, serum ve idrar protein elektroforezi ve immünfiksasyon, serum serbest

hafif zincir değerlendirmesi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, serum β_2 mikroglobülin (β_2M) ve immünglobülin değerleri, konvansiyonel sitogenetik, immünfenotiplendirme analizlerinin yapılması önerilmektedir. Risk değerlendirmesi için de FİSH gereklidir. Ayrıca omurga, pelvis, kafatası, humerus ve femurları değerlendiren görüntülemelerle iskelet tutulumu araştırılmalıdır. Semptomatik kemik bölgelerini değerlendirmek için iskelet incelemesi negatif olsa bile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ileri inceleme gerekmektedir (30).

2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [IMWG: International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından revize edilen MM tanı kriterleri (31);

- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10 veya
- Biyopsi ile kanıtlanmış plazmositom ve
- Bir veya daha fazla MM tanımlayıcı olay bulunmasıdır.
- ❖ MM tanımlayıcı olaylar;
 - SLiM kriterleri;
 - (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $>$ %60,
 - (Li) Etkilenen/ etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $>$ 100,
 - (M) Tüm vücut MRG’de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.
 - CRAB belirti ve bulguları;
 - (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyum seviyesinin laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dl üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl’nin üzerinde olması,
 - (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 ml/dk’nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dl’nin üzerinde olması,
 - (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dl altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dl’nin altında olması,
 - (B) Kemik lezyonları: Direk grafide, MRG’de, tüm vücut BT veya pozitron emisyon tomografisinde (PET-BT) bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması.

MM için birçok risk belirleme sistemi geliştirilmiş olup en sık kullanılan yöntem ISS'dir. ISS son dönemde laktat dehidrogenaz (LDH) ve sitogenetik özellikleri de içerecek şekilde revize edilmiştir (Tablo 1) (31,32).

Tablo 1. ISS ve R-ISS kriterleri

Uluslararası Evreleme Sistemi(ISS); Evre 1: Serum β_2M düzeyi < 3,5 mg/l ve albumin düzeyi $\geq$ 3,5 g/dl Evre 2: ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması Evre 3: Serum β_2M düzeyi $\geq$ 5,5 mg/l	Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS); ISS evre gruplarına ek olarak 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 - Yüksek
ISS'ye göre ortanca genel sağkalım: ISS evre 1: 62 ay ISS evre 2: 44 ay ISS evre 3: 29 ay	R-ISS evresi: Evre 1: ISS evre 1 ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH Evre 2: R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması Evre 3: ISS evre 3'e ek olarak ya FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım: R-ISS evre 1: Ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre 2: 83 ay R-ISS evre 3: 43 ay

MM’de sitogenetik anomaliler hastalık seyri ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Bu sitogenetik anomaliler yüksek risk ve standart risk olarak sınıflandırılır (Tablo 2) (30).

Tablo 2. Sitogenetik Anomaliler

Kötü prognostik (yüksek riskli) sitogenetik anomaliler;	Standart risk sitogenetik anomaliler;
• Kompleks karyotipik anomali • t(4;14), t(14,16), t(14,20) • Metafaz del 13 • del 17p • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) • 1p delesyonları • Hipodiploidi	• t(6;14) • t(11;14) • 5q amplifikasyonu • Hiperdiploidi

4.5. Akım Sitometri Bulguları

Akım sitometri, neoplastik ve reaktif plazma hücrelerinin ayrımını yaparak MM tanısını netleştirmektedir. Bu ayrım; hücrelerdeki yüzey antijenlerinin [Cluster of Differentiation (CD)] farklılığı, aberran antijenik ekspresyonların varlığı ve intrasitoplazmik Ig tespiti ile yapılmaktadır. Neoplastik plazma hücrelerinde CD138, CD38 antikorlarının pozitifliği, CD56’nın aberran pozitifliği ve CD19’un negatifliği akım sitometri ile saptanmaktadır (33).

Son dönemde neoplastik hücrelerde CD27 ve CD81 gibi farklı yüzey antijenleri dikkati çekmektedir. Örneğin; MGUS tanılı bireyler ile sağlıklı bireylerin CD27 ekspresyonları benzer izlenirken ve MGUS’taki CD27 kaybının MM’ye ilerlemeye neden olduğu görülmüştür (34). Relaps olan MM hastalarında ise CD27 kaybı gözlenirken, CD81 ekspresyonun arttığı izlenmiştir (35). CD27 kaybının ve CD81 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (34,35).

4.6. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde IMWG'nin tedaviye yanıt kriterleri kullanılmaktadır. Serum M proteini, idrar hafif zincir atılımı ve klinik duruma göre değerlendirme yapılmaktadır.

Serum M proteini, idrar hafif zincir atılımının başlangıca oranla azalma miktarına göre tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt ve kısmi yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Serum veya idrarda M proteini, serbest hafif zincir, plazma hücre sayısı ve kemik lezyon artışı olması halinde progresif hastalık olarak değerlendirilir.

Yanıt olmayan ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık durumu ise stabil olarak değerlendirilmektedir (36).

4.7. Tedavi

Yeni tanı almış MM hastalarını tedavi açısından değerlendirmede ilk adım hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) aday olup olmadığının belirlenmesidir (36).

4.7.1. OKHN Adayı Olan Hastalarda Tedavi

Nakil uygunluğu biyolojik yaş, performans durumu ve komorbiditelere göre değerlendirilmektedir. 65 yaşını geçmemiş hastalar, performans durumu iyi ve yeterli organ fonksiyonları olan 65 yaş üstü hastalar nakil için adaydır.

Nakile uygun olan hastalarda yüksek doz kemoterapi ve OKHN standart tedavi olarak uygulanmaktadır (37).

Transplantasyondan önce, MM'nin tümör yükünü azaltmak için yaklaşık 4 (3-6) kür indüksiyon tedavisi uygulanır. İndüksiyon tedavisinde alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid), proteozom inhibitörleri (bortezomib), immunomodülatörler (talidomid, lenalidomid), antrasiklinler (doksorubisin), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon) kullanılmaktadır (38).

İndüksiyon tedavisi sonrası kök hücre toplanması için de siklofosfamid + granülosit koloni uyarıcı faktör [granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF)] veya sadece G-CSF uygulanır. İki transplatasyona yetecek kadar hücre mobilizasyonu hedeflenmektedir.

Yüksek doz kemoterapi için genellikle melfalan 200 mg/m² tercih edilmektedir. İleri yaş ve böbrek yetmezliği durumlarında 140 mg/m² tercih edilebilir (39).

Çok yüksek riskli hastalarda ve HLA uyumlu vericisi bulunan genç hastalarda allojeneik kök hücre nakli (AKHN) de hastaya sunulabilecek bir tedavi seçeneğidir (40).

4.7.2. OKHN Adayı Olmayan Hastalarda Tedavi

Nakil adayı olmayan hastalarda tedavi prednizon ve alkilleyici ajan melfalan uzun yıllardır tedavi standardıydı. Melfalan + prednizon protokolüne yeni ajanlar eklenmesi ile OKHN'ye uygun olmayan hastalar için çeşitli terapötik seçenekler sunmuştur. Hastaların komorbiditelerine ve ilaçların advers etkilerine göre ilaç seçimi yapılabilmektedir (41).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

A.Ü.T.F. Hastaneleri'nde Ekim 2017 - Ekim 2018 yılları arasında MM tanısı alan 35 hasta tanı sırasında ve tedavi sonrasında periferik kan örnekleme yapılması planlanarak çalışmaya alınmıştır. 5 hasta exitus olması nedeniyle ve 15 hasta merkezimizde takibi bırakması nedeniyle takipleri yapılamamıştır. Bu 20 hastadan sadece tanı sırasında örnekleme yapılabilmektedir ve bu hastalar tanı sırasındaki verileri ile değerlendirilmiştir. 15 hasta ise tanı sırasındaki ve tedavi sonrasında verileri ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından takip edilen hastalara benzer, herhangi bir hastalığı olmayan 15 sağlıklı kişiden oluşturulmuş ve periferik kan örnekleri alınmıştır.

Takipli 15 hastanın tedavi sonrası örnekleme; nakil yapılan hastalarda nakilden 6 ay sonra, idame tedavi alan hastalarda idame tedavinin 6. ayında ve bir sıra tedavi alan hastanın tedavisinden 6 ay sonra yapılmıştır.

Sağlıklılardan ve hastalardan (hem tanı sırasında hem de tedavi sonrasında) venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri santrifüjlenerek serum numuneleri -20°C'de saklandı. Değişkenliği önlemek için tüm örnekler çalışmanın sonunda analiz edildi. IL-10 ve VEGF ölçümleri ELİSA yöntemi (Quantikine, R&D sistemleri Inc. Minneapolis, MN, ABD) ile üreticilerin talimatlarına göre yapıldı. IL-10 ve VEGF konsantrasyonları, rekombinant IL-10 ve VEGF proteini kullanılarak oluşturulan standart bir eğriye göre belirlendi. Ang-2 ile ilgili ölçümlerde teknik nedenlerden ötürü (Kit problemi) sonuç alınamadı.

Çalışmada tüm hastaların tanı sırasındaki yaşları, LDH ve β_2 M düzeyleri, ISS'leri, kemik - sinir sistemi - böbrek tutulumları, flow sitometri ile kemik iliği örneklerinden bakılan CD27 - CD81 değerleri incelenmiştir. Takipleri yapılan 15 hastanın bu parametrelere ek olarak diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) tanıları, sigara kullanımı, sitogenetik anomali riskleri, ilk sıra tedavileri ve tedavi yanıtları, ek tedaviler ve bu tedavilerden 6 ay sonraki yanıtları, nakil yapılan hastaların mobilizasyonla toplanan hücre sayıları incelenmiştir.

Verilerin analizi, SPSS for Windows 11,5 paket programında yapılmıştır. Dağılımı normal olmayan değişkenler için Mann – Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar ortalama ve vaka sayıları yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman's rho ile değerlendirildi. Katsayı anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edildi.

Hastaların tedavi yanıtlarına göre IL-10 ve VEGF düzeyleri Kruskal- Wallis analizi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcıları ortalama olarak verilmiştir. Hastalar ve sağlıklılar arasındaki karşılaştırmalar içinse t-test yapıldı.

Tanı koyabilmek için yapılan eşik değeri hesaplaması ROC analizi ile yapılarak duyarlılık ve seçicilik değerlendirildi.



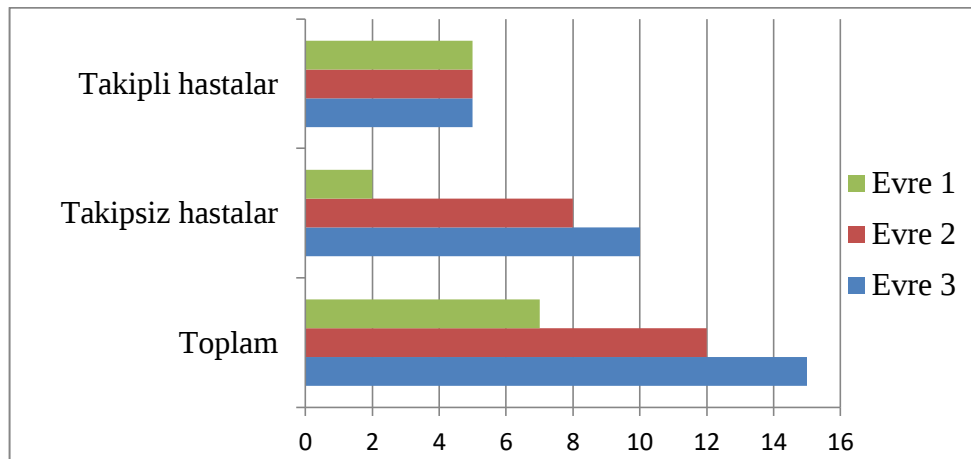
6. BULGULAR

Çalışmaya 35 hasta ve 15 sağlıklı dahil edildi. Takibi tamamlanan hasta sayısı 15, takibi yapılamayan hasta sayısı ise 20 idi. Hastaların %54,2'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması 65,75'ti. Takipli hastalar ve sağlıklılar yaş ile cinsiyet dağılımı açısından benzerdi (p: 1,00). Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve sağlıklı bireylerin yaş ile cinsiyet dağılımı

	Ortalama yaş	Yaş aralığı	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam sayı	p değeri
Takipsiz hasta	69,3	40-89	11(55)	9(45)	20	1,00
Takipli hasta	62,3	44-85	8(53,3)	7(46,7)	15	
Sağlıklı	62,3	47-83	8(53,3)	7(46,7)	15	

Tüm hastaların ISS, LDH ve β_2 M değerleri, kemik-sinir sistemi-böbrek tutulumunun varlığı değerlendirildi. A.Ü.T.F biyokimya laboratuvarının belirlediği LDH üst sınırı (247 U/L) ve β_2 M (3,47 mg/ dl) üst sınırına göre yüksek LDH ve normal LDH'ı olanlar ile yüksek β_2 M ve normal β_2 M'si olanlar olmak üzere ikişer grup oluşturuldu. Böbrek tutulumu varlığı kreatinin değerinin 2 mg/ dl'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. Böbrek tutulumu var ya da yok olarak iki grup oluşturuldu. Kemik, sinir sistemi tutulumu açısından var ya da yok şeklinde ikişer grup oluşturuldu. Hastaların ISS, laboratuvar ve organ tutulum bilgileri şekil 2 ve tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 2. Hastaların ISS dağılımı

Tablo 4. Hastaların laboratuvar ve organ tutulumu bilgileri

	Takipli hasta (n:15)	Takipsiz hasta (n:20)	Toplam (n:35)
Yüksek LDH'1 olan (%)	1 (6,6)	6 (30)	7 (20)
Yüksek β_2 M'1 olan (%)	9 (60)	12 (60)	21 (60)
Kemik tutulumu olan (%)	13 (86,6)	6 (40)	19 (54,2)
Sinir sis. tutulumu olan (%)	3 (20)	3 (15)	6 (17,1)
Böbrek tutulumu olan (%)	2 (13,3)	7 (35)	9 (25,7)

Takibi yapılan hastaların sigara kullanımı, DM ve HT varlığı sorgulanarak dağılımları tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Takipli hastaların sigara kullanımı, DM ve HT varlığı

	Sigara kullanımı (%)	DM varlığı (%)	HT varlığı (%)
Takipli hastalar (n:15)	5 (33,3)	2 (13,3)	6 (40)

IMWG'nin belirlediği kriterlere göre yüksek ve standart riskli sitogenetik anomali varlığı değerlendirildi. Hastaların 4'ünde (%26,6) yüksek riskli sitogenetik anomali saptandı.

Takibi yapılan hastaların 11'inde ilk sıra tedavi olarak 3 ya da 4 kür VCD (Bortezomib+Siklofosfamid+Deksametazon) tercih edildi. Bir hastada 2 kür VCD sonrasında yanıtın 'stabil durum' olması nedeniyle 2 kür VRD (Bortezomib+Lenalidomid+Deksametazon) ile tedavi tamamlandı. 15 hastanın 11'ine OKHN yapıldı. 3 hastaya ileri yaş ve performans durumu uygun olmaması nedeniyle, 1 hastaya da primer immün yetmezlik tanısı bulunması nedeniyle OKHN planlanamadı. OKHN yapılmayan 3 hastadan biri 4 kür VMP (Bortezomib+Melfalan+Prednizon) aldı, birinin 3 kür VMP sonrası yanıtının kısmi yanıt olması nedeni ile Bortezomib ile tedavisine devam edildi, diğerinin ise 4 kür VCD sonrası yanıtının kısmi yanıt olması nedeni ile Lenalidomid ile tedavisine devam edildi. Primer immün yetmezlik tanısı olan hastaya ise 7 kür VDT (Bortezomib+Deksametazon+Talidomid) sonrası AKHN yapıldı. Takibi yapılan hastaların tedavileri ve yanıtları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Takipli hastalara verilen tedaviler ve hastaların yanıtları

Hasta No	İlk Sıra Tedavi	İlk Sıra Tedavi Yanıtı	Ek Tedavi	Ek Tedavi Yanıtı	Son Durum*
1	4 kür VCD [#]	VGPR ⁺	OKHN	CR	CR
2	4 kür VCD	PR ⁺	OKHN	VGPR	PR
3	4 kür VCD	VGPR	OKHN	VGPR	VGPR
4	4 kür VCD	CR ⁺	OKHN	CR	CR
5	3 kür VCD	VGPR	OKHN	CR	CR
6	4 kür VCD	VGPR	OKHN	VGPR	PR
7	2 kür VCD	PR	2xVRD+OKHN	VGPR	VGPR
8	3 kür VCD	CR	OKHN	CR	VGPR
9	4 kür VCD	CR	OKHN	CR	CR
10	4 kür VCD	CR	OKHN	CR	CR
11	4 kür VCD	CR	OKHN	CR	CR
12	7 kür VDT [#]	VGPR	APKHN	CR	CR
13	4 kür VMP [#]	VGPR	-	-	PR
14	4 kür VCD	PR	Lenalidomid	VGPR	VGPR
15	3 kür VMP [#]	PR	Velcade	VGPR	VGPR

[#]VCD: Bortezomib+siklofosfamid+deksametazon, VRD: Bortezomib+lenalidomid +deksametazon, VDT: Bortezomib+ deksametazon + talidomid, VMP: Bortezomib+melfalan+prednizon
+CR:Tam yanıt (Complete Response), VGPR:Çok iyi kısmi yanıt (Very Good Partial Response), PR:Kısmi yanıt (Partial Response)
* Son Durum: Nakil yapılan hastalarda nakilden 6 ay sonra, idame tedavi alan hastalarda idame tedavinin 6. ayında ve bir sıra tedavi alan hastanın tedavisinden 6 ay sonra yapılan örneklemeler sırasındaki yanıtları

OKHN yapılan 8 hastanın hücre mobilizasyonunda sadece GCSF kullanılmıştır. Geri kalan 3 hastada GCSF'e ek olarak birinde Plerixafor, birinde Siklofosfamid ve diğerinde hem Siklofosfamid hem de Plerixafor kullanılmıştır. Nakil hazırlık tedavisi tüm hastalarda Mel200 protokolüne göre uygulanmıştır. Mobilizasyon hazırlık şekli ve toplanan CD34 hücre sayıları tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. OKHN yapılan hastaların hücre mobilizasyonu ve CD34 hücre miktarları

Hasta No	Hücre toplama	Toplanan hücre sayısı*
1	GCSF	9,21
2	GCSF	6,07
3	GCSF+Siklofosfamid+Plerixafor	8,81
4	GCSF	6,45
5	GCSF+Siklofosfamid	11,3
6	GCSF	11,5
7	GCSF+Plerixafor	8,35
8	GCSF	8,56
9	GCSF	7,94
10	GCSF	8,46
11	GCSF	7,25

*Toplanan hücre sayısı birimi: $\times 10^6/\text{kg VA}$

Tüm hastalar (n:35) cinsiyete göre iki gruba ayrılıp tanıdaki IL-10 ve VEGF değerleri karşılaştırıldı. Cinsiyetler ile IL-10 ve VEGF ortalamaları arasında bir ilişki bulunmadı. LDH değeri yüksek ve normal olanlar iki gruba ayrılıp tanıdaki IL-10 ve VEGF değerleri karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. $\beta_2\text{M}$ değeri yüksek ve normal olanlar iki gruba ayrılıp tanıdaki IL-10 ve VEGF değerleri karşılaştırıldı. Yüksek $\beta_2\text{M}$ 'ı olanların normal olanlara göre IL-10 ortalamasının daha fazla VEGF ortalamasının ise daha az olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p:0.113/$ $p:0.102$). Kemik ve sinir sistemi tutulumu olanlar ve olmayanlarda tanıdaki IL-10 ve VEGF değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Mann-Whitney U testi).

Böbrek tutulumu olanlar ve olmayanlar iki gruba ayrılıp tanıdaki IL-10 ve VEGF değerleri karşılaştırıldı. Böbrek tutulumu olanlarda IL-10 ortalaması 14,17 pg/ ml iken tutulum olmayanlarda 7,54 pg/ ml izlendi. Böbrek tutulumu olanlarda VEGF ortalaması 124,46 pg/ ml iken tutulum olmayanlarda 295,28 pg/ ml izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p:0,011/$ $p:0,012$) (Mann-Whitney testi). Hasta özelliklerine göre IL-10, VEGF ortalamaları ve yapılan gruplar arasındaki farklılık açısından anlamlılık değerleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10, VEGF ortalamaları ve gruplar arası fark açısından anlamlılık değeri

Hasta özellikleri (n:35)	IL-10 Ort.*	p değeri	VEGF Ort.*	p değeri
Kadınlar (n:19)	9,26	0,987	247,06	0,518
Erkekler (n:16)	9,21		256,46	
Yüksek LDH'ı olanlar (n:7)	9,77	0,772	250,02	0,635
Normal LDH'ı olanlar (n:28)	9,10		251,68	
Yüksek β 2M'ı olanlar (n:21)	10,63	0,113	205,35	0,102
Normal β 2M'ı olanlar (n:14)	7,15		320,35	
Kemik tutulumu olanlar (n:19)	9,50	0,934	239,54	0,882
Kemik tutulumu olmayanlar (n:16)	8,92		265,38	
Sinir sis. tutulumu olanlar (n:6)	8,93	0,965	280,06	0,793
Sinir sis. tutulumu olmayanlar (n:29)	9,30		245,41	
Böbrek tutulumu olanlar (n:9)	14,17	0,011	124,46	0,012
Böbrek tutulumu olmayanlar (n:26)	7,54		295,28	

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Tüm hastalarda (n:35) ISS değerlerine göre de tanıdaki IL-10 ve VEGF karşılaştırılması yapıldı. ISS değeri arttıkça IL-10'un arttığı ve VEGF'nin azaldığı izlendi. ISS ile IL-10 arasında pozitif, VEGF ile negatif korelasyon izlendi. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı (Spearman's rho). ISS ile IL-10 ve VEGF ilişkisi tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. ISS ile tanıdaki IL-10 ve VEGF ilişkisi (Spearman's rho)

ISS	IL-10	VEGF
Correlation coefficient	0,371	-0,357
Sig.(2-tailed)	0,028	0,035

Takipli hastalarda (n:15) da hasta özelliklerine göre gruplandırma yapıp, tanıdaki IL-10 ve VEGF ortalamaları hesaplandı. Gruplar arası dağılımlar dengeli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Takipli hastaların hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10 ve VEGF ortalamaları tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Takipli hastalarda hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10, VEGF ortalamaları

Hasta özellikleri (n:15)	IL-10 Ort.*	VEGF Ort.*
Kadınlar (n:8)	10,04	272,17
Erkekler (n:7)	5,05	296,8
Yüksek LDH’ı olanlar (n:1)	16,42	605
Normal LDH’ı olanlar (n:14)	7,09	260,75
Yüksek β 2M’ı olanlar (n:9)	8,13	229,45
Normal β 2M’ı olanlar (n:6)	7,10	365,06
Kemik tutulumu olanlar (n:13)	8,18	290,06
Kemik tutulumu olmayanlar (n:2)	4,7	242,3
Sinir sis. tutulumu olanlar (n:3)	8,80	467,43
Sinir sis. tutulumu olmayanlar (n:12)	9,30	237,7
Böbrek tutulumu olanlar (n:2)	10,185	119,5
Böbrek tutulumu olmayanlar (n:13)	7,34	308,96

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Takibi yapılan hastaların (n:15) DM varlığı, HT varlığı, sigara kullanımı ve sitogenetik anomali açısından yüksek risk varlığı ile IL-10 ve VEGF ilişkisi incelendi. Takibi yapılan hastaların DM varlığı, HT varlığı, sigara kullanımı ve sitogenetik anomali açısından yüksek risk varlığı ile IL-10 v e VEGF ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. DM tanısı olan hastalar ile olmayanların IL-10 ortalamasının istatistiki anlam oluşturmadan DM tanısı olanlarda daha düşük olduğu görüldü (p:0,308). HT tanısı olan hastalar ile olmayanlarda ise VEGF ortalamasının istatistiki anlam oluşturmadan HT tanısı olanmayanlarda daha yüksek olduğu saptandı (p:0,239). Sigara kullanan hastalar ile kullanmayanların VEGF ortalaması istatistiki anlam oluşturmadan sigara kullananlarda daha yüksek izlendi (p:0,066). Sitogenetik açıdan yüksek riskli olan hastalar ile standart riskli olan hastaların VEGF ortalaması istatistiki anlam oluşturmadan yüksek risklilerde daha düşük görüldü (p:0,110). Hasta özelliklerine göre IL-10 ile VEGF ortalamaları tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Takibi yapılan hastaların özelliklerine göre tanıdaki IL-10 ile VEGF ortalamaları ve gruplar arası fark açısından anlamlılık değeri

Hasta özellikleri	IL-10 Ort.*	p değeri	VEGF Ort.*	p değeri
DM tanısı olanlar (n:2)	3,25	0.308	275,95	0,865
DM tanısı olmayanlar (n:13)	8,4		284,89	
HT tanısı olanlar (n:6)	6,05	0.814	214,11	0,239
HT tanısı olmayanlar (n:9)	8,83		330,08	
Sigara kullanımı olanlar (n:5)	6,66	0.951	413,86	0,066
Sigara kullanımı olmayanlar (n:10)	8,24		218,62	
Yüksek risk (n:4)	6,37	0.668	245,75	0,110
Standart risk (n:11)	8,2		319,31	

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Tüm hastalarda (n:35) tanıdaki IL-10 ve VEGF ile CD27 ve CD81 arasında var olabilecek ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Spearman's rho). İstatistiksel veriler tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Tanıdaki IL-10 ve VEGF ile CD27 ve CD81'in non-parametrik korelasyon analizi

		IL-10	VEGF
CD27	Correlation coefficient	0,104	0,254
	Sig.(2-tailed)	0,585	0,175
CD81	Correlation coefficient	0,177	0,219
	Sig.(2-tailed)	0,349	0,244

OKHN yapılan 11 hastanın mobilizasyon ile toplanan CD34 hücre sayısı ile tanıdaki IL-10, VEGF, CD27 ve CD81 ilişkisi incelenmiştir. CD27 oranı artıkça toplanan hücre sayısının azaldığı ve VEGF değeri artıkça arttığı görülmüştür (p:0,007/p:0,032). IL-10 ve CD81 ile toplanan hücre sayısı arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Spearman's rho). İstatistiksel veriler tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Mobilizasyon ve tanıdaki CD27, CD81, IL-10, VEGF ilişkisi (Spearman's rho)

MOBİLİZASYON	CD27	CD81	IL-10	VEGF
Correlation coefficient	-0,753	-0,360	0,123	0,645
Sig.(2-tailed)	0,007	0,277	0,719	0,032

Hastaların tanıdaki IL-10 ve VEGF değerleri ile sağlıklıların değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlam saptanmadı fakat IL-10 ortalamasının hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p:0,061) (ROC curve). Hasta ve sağlıklılarda IL-10 ve VEGF ortalamaları ile karşılaştırılmalarının anlamlılık değerleri tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların ve sağlıklıların IL-10 ve VEGF ortalamaları ile karşılaştırılmalarının anlamlılık değerleri

	IL-10 Ort.*	p değeri	VEGF Ort.*	p değeri
Hastalar (n:35)	9,24	0,061	251,35	0,575
Sağlıklılar (n:15)	4,91		252,12	

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Takip edilen hastaların hem tanı hem de tüm tedavi sonrası IL-10 ve VEGF değerleri ile sağlıklıların değerleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrası IL-10 ve VEGF ortalamalarının hasta grubunda istatistiki anlamı olmadan daha yüksek olduğu görüldü (p:0,432 /p:0,653)(T-Test). IL-10 ve VEGF ortalamaları tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Sağlıklıların ve takipli hastaların IL-10 ve VEGF ortalamaları

	IL-10 Ort.*	VEGF Ort.*
Takipli hastalar (n:15)/ Tanı sırasında	7,72	283,70
Takipli hastalar (n:15)/ Tedavi sonrası	6,22	254,98
Sağlıklılar (n:15)	4,91	252,12

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Takip edilen hastaların tanı sırasındaki IL-10 ve VEGF değerlerinde tedavi sonrasında azalma görüldü. İlk ölçülen IL-10 ortalaması 7.72 pg/ ml iken tedavi sonrası 6,22 pg/ ml olarak izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlk ölçülen VEGF ortalaması 283,70 pg/ ml iken tedavi sonrası 254,98 pg/ ml olarak izlendi. Takipli hastalarda tedavi ile VEGF düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001/ t test) (tablo 16).

Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası IL-10/ VEGF ilişkisi

	Correlation	Sig.
IL-10 / 2. IL-10	0,116	0,681
VEGF/ 2.VEGF	0,751	0,001

IL-10 ve VEGF ile ilk sıra tedavi yanıtları ve son durum yanıtları arasındaki ilişki incelendi. Tedavi yanıtları ile IL-10 ve VEGF değerleri arasında farklılıklar izlense de istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Kruskal-Wallis analizi). İlk sıra tedavi yanıtı PR olanlarda tanı sırasındaki IL-10 ve VEGF ortalamasının daha yüksek olduğu; CR olanlarda ise tedavi sonrası IL-10'nun en düşük ortalamada olduğu görüldü. İlk sıra VGPR olanların tanı sırasındaki IL-10 ve VEGF ortalamaları ile tedavi sonrası VEGF ortalamasının en düşük olduğu izlendi. Son durum tedavi yanıtı CR olanlarda da tedavi sonrası IL-10 ortalamasının en düşük olduğu görüldü. Fakat tüm bu tespitler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi yanıtlarına göre IL-10 ve VEGF ortalamaları ve anlamlılık değerleri tablo 17 ve tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 17. Tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki ve tedavi sonrasındaki IL-10 ortalamaları ve anlamlılık değerleri

İLK SIRA TEDAVİ YANITI	IL-10 Ort.*	p değeri	2. IL-10 Ort.#	p değeri
CR	8,12	0,417	4,04	0,607
VGPR	5,87		7,36	
PR	9,98		7,25	
SON DURUM YANIT				
CR	7,18	0,184	4,14	0,290
VGPR	10,59		6,46	
PR	4,18		10,68	

* IL-10 birimi: pg/ ml

2.IL-10: Nakil yapılan hastalarda nakilden 6 ay sonra, idame tedavi alan hastalarda idame tedavinin 6. ayında ve bir sıra tedavi alan hastanın tedavisinden 6 ay sonra alınan IL-10 sonuçları

Tablo 18. Tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki ve tedavi sonrasındaki VEGF ortalamaları ve anlamlılık değerleri

İLK SIRA TEDAVİ YANITI	VEGF Ort.*	p değeri	2. VEGF Ort.#	p değeri
CR	348,68	0,167	236,56	0,290
VGPR	178,13		209,26	
PR	360,82		346,57	
SON DURUM YANIT				
CR	336,55	0,370	255,11	0,672
VGPR	251,54		275,06	
PR	213,96		221,20	

* IL-10 birimi: pg/ ml
2.IL-10: Nakil yapılan hastalarda nakilden 6 ay sonra, idame tedavi alan hastalarda idame tedavinin 6. ayında ve bir sıra tedavi alan hastanın tedavisinden 6 ay sonra alınan IL-10 sonuçları

Tedavi yanıtları ile CD27 ve CD81 değerleri de karşılaştırıldı. CD27 si yüksek olanlarda CR yanıtı alındığı görülmüştür. VGPR yanıtı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,004)(Kruskal-Wallis analizi). Son durum yanıtı ile CD27 arasında ilişki saptanmadı. Tedavi yanıtları ve CD81 arasında da ilişki görülmedi. Tedavi yanıtları ile CD27 ve CD81 arasındaki ilişkinin anlamlılık değerleri tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Tedavi yanıtları ile CD27 ve CD81 arasındaki ilişkinin anlamlılık değerleri

İLK SIRA TEDAVİ YANITI	CD27 (p değeri)	CD81 (p değeri)
CR	0,004	0,183
VGPR		
PR		
SON DURUM YANIT		
CR	0,504	0,321
VGPR		
PR		

Tedavi yanıtları sigara kullanımı, DM-HT varlığı, LDH ve β_2 M yüksekliği, ISS, sitogenetik anomali riski açısından da karşılaştırıldı. DM tanısı olanlarda ilk sıra tedavi yanıtı bir hastada VGPR iken bir hastada PR izlendi. Son durumda iki hastanın da yanıtının PR

olduğu görüldü (p:0,029) (Fisher's exact test). DM olmayan hastalardaysa son durum yanıtı %53,8 CR (7), %38,5 VGPR (5), %7,7 PR (1) izlendi. β_2 M yüksek olanlarda ilk sıra tedavi yanıtı %11,1 CR (1), %66,7 VGPR (6), %22,2 PR (2), β_2 M normal olanlarda %66,7 sinde ilk sıra tedavi yanıtı CR (4), %33,3 ünde PR (2) (P:0,03 / fisher's exact test). β_2 M yüksekliği ile ilk sıra tedavi yanıtı ve DM varlığı ile son durum yanıtı dışında diğer hasta özellikleri ile tedavi yanıtları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Hasta özelliklerine göre tedavi yanıtlarının oranları tablo 20 ve tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 20. Hasta özelliklerine göre ilk sıra tedavi yanıtlarının oranları ve istatistiksel anlamlılık değerleri

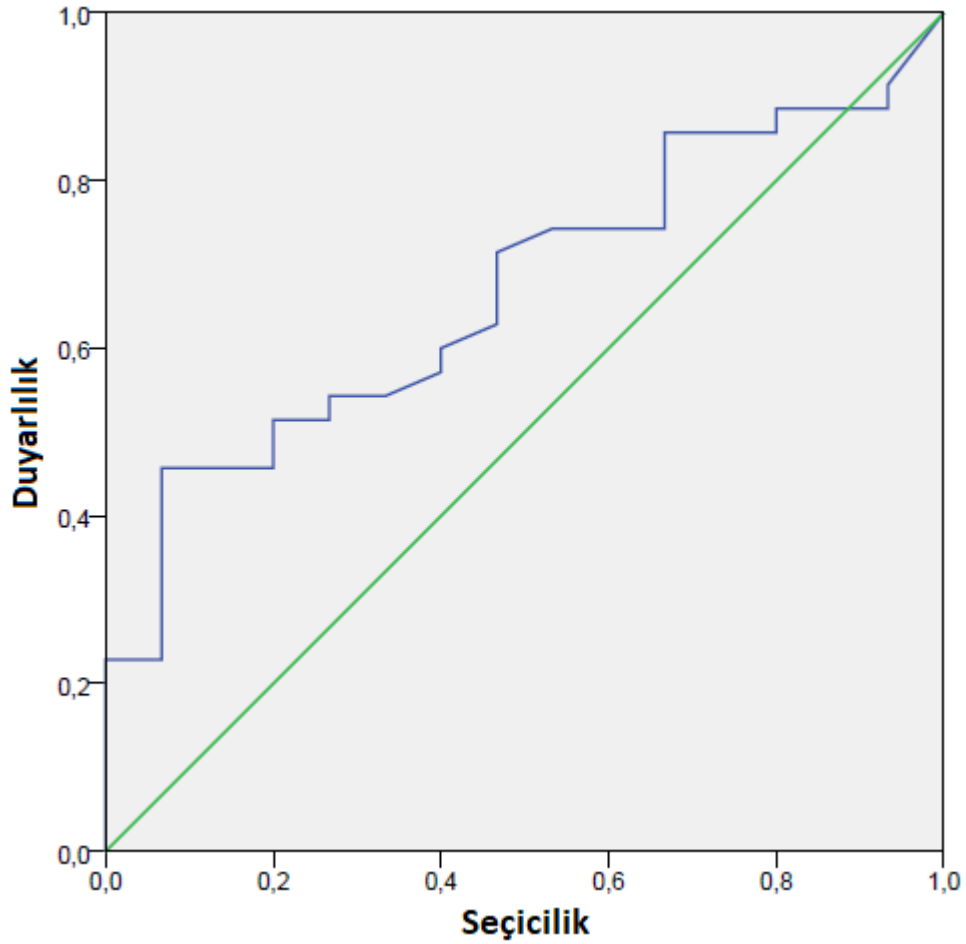
Hasta özellikleri	CR	VGPR	PR	p değeri
Sigara kullananlar (n:5)	%20(1)	%40(2)	%40(2)	0,80
Sigara kullanmayanlar (n:10)	%40(4)	%40(4)	%20(2)	
DM tanısı olanlar (n:2)	-	%50(1)	%50(1)	0,714
DM tanısı olmayanlar (n:13)	%38,5(5)	%38,5(5)	%23,1(3)	
HT tanısı olanlar (n:6)	%33,3(2)	%33,3(2)	%33,3(2)	1
HT tanısı olmayanlar (n:9)	%33,3(3)	%44,4(4)	%22,2(2)	
Yüksek LDH'ı olanlar (n:1)	-	-	%100(1)	0,267
Normal LDH'ı olanlar (n:14)	%35,7(5)	%42,9(6)	%21,4(3)	
Yüksek β_2 M'ı olanlar (n:9)	%11,4(1)	%66,7(6)	%22,2(2)	0,03
Normal β_2 M'ı olanlar (n:6)	%66,7(4)	-	%33,3(2)	
Yüksek riskli (n:4)	%50(2)	%50(2)	-	0,473
Standart riskli (n:11)	%27,3(3)	%36,4(4)	%36,4(4)	
ISS evre 1 (n:5)	-	%60(3)	%40(2)	0,65
ISS evre 2 (n:5)	%20(1)	%60(3)	%20(1)	
ISS evre 3 (n:5)	%80(4)	-	%20(1)	

Tablo 21. Hasta özelliklerine göre son durum tedavi yanıtlarının oranları ve istatistiksel anlamlılık değerleri

Hasta özellikleri	CR	VGPR	PR	P
Sigara kullananlar (n:5)	%40(2)	%20(1)	%40(2)	0,499
Sigara kullanmayanlar (n:10)	%50(5)	%40(4)	%10(1)	
DM tanısı olanlar (n:2)	-	-	%100(2)	0,029
DM tanısı olmayanlar (n:13)	%53,8(7)	%38,5(5)	%7,7(1)	
HT tanısı olanlar (n:6)	%16,7(1)	%50(3)	%33,3(2)	0,189
HT tanısı olmayanlar (n:9)	%66,7(6)	%22,2(2)	%11,1(1)	
Yüksek LDH'ı olanlar (n:1)	-	%100(1)	-	0,533
Normal LDH'ı olanlar (n:14)	%50(7)	%28,6(4)	%21,44(3)	
Yüksek β 2M'ı olanlar (n:9)	%33,3(3)	%44,4(4)	%22,2(2)	0,538
Normal β 2M'ı olanlar (n:6)	%66,7(4)	%16,7(1)	%16,7(1)	
Yüksek riskli (n:4)	%50(2)	%25(1)	%25(1)	0,513
Standart riskli (n:11)	%45,5(5)	%36,4(4)	%18,2(2)	
ISS evre 1 (n:5)	%20(1)	%60(3)	%20(1)	0,36
ISS evre 2 (n:5)	%40(2)	%40(2)	%20(1)	
ISS evre 3 (n:5)	%80(4)	-	%20(1)	

6.1. CUT-OFF ANALİZİ (ROC EĞRİSİ ANALİZİ)

IL-10 ve VEGF değerlerinin tanı koymada pozitif belirteç olarak bir eşik değeri (cut-off) olup olmadığını tespit etmek için yapılan ROC eğrisi analizlerinde, hastalar ve sağlıklılar da benzer ortalamalar izlenmesi sebebi ile VEGF için anlamlı eşik değeri saptanmadı. Öte yandan IL-10 için tanısal eşik değeri duyarlılık ve seçicilik oranları düşük olmasına karşın 4,41pg/dl olarak hesaplanmıştır. Duyarlılık %71,4, seçicilik %53,3'tür. ROC eğrisi şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. IL-10 ROC eğrisi

7. TARTIŞMA

Güçlü bir B hücre farklılaşma faktörü olan, neoplastik plazma hücreleri için büyüme faktörü olduğu düşünülen IL-10 ve MM'nin ilerlemesine neden olan anjiogenezin ana büyüme faktörü VEGF ile ilgili çalışmalarda bu parametrelerin hastalık evresi ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmayı bu parametrelerin tanıda, takipte ve prognozda yeri olduğunu düşünerek; MM hastalarını tanı sırasında ve tedavi sonrasında değerlendirip, sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasını gerçekleştirdik.

7.1. IL 10/ VEGF ve ISS İlişkisi

IL-10'nun tümör mikroçevresindeki rolü net bilinmemekle birlikte hem VEGF'nin hem de IL-10'nun MM'da sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu ve ISS evresine paralel olarak arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3,8,10,11).

Alexandrakis ve arkadaşları 54 MM hastası ile sağlıklıların serum IL-10 ve VEGF düzeylerini karşılaştırdığında hastalarda IL-10 (2 kat) ve VEGF'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu görmüşlerdir (11). Bizim çalışmamızda da IL-10 sağlıklılara göre hastalarda yüksekti fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Wang ve arkadaşlarının 188 hasta ile yaptığı çalışmada da MM hastalarında serum IL-10 konsantrasyonunun sağlıklı insanlardan çok daha yüksek (10 kat) olduğu gösterilmiş (42). Bu iki çalışma göstermiştir ki; çalışmaya katılan hasta sayısı arttıkça, hasta ve sağlıklı bireylerin serum IL-10 seviyeleri arasındaki fark oranı belirginleşmektedir. Bizim çalışmamızda 35 hasta yer almaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı olmasada hastaların IL-10 düzeyleri sağlıklılardan 2 kat fazlaydı. VEGF düzeyi açısından da hasta ve sağlıklılar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-10 ve VEGF düzeyleri hastalık evresi ile paralel seyretmiştir. İleri ISS evrelerinde IL-10 ve VEGF düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlar (11). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında da ileri ISS evrelerinde IL-10 düzeyinin arttığı görülmüş (42). Biz de benzer şekilde IL-10'nun ISS evresi ile paralel seyrettiğini saptadık (p:0,028). VEGF ise Alexandrakakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın tersine ileri ISS evrelerinde daha düşük seviyelerde tespit ettik (p: 0,035).

Ancak Sezer ve arkadaşlarının 56 MM, 11 MGUS ve 20 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada serum VEGF seviyeleri ile MM evresi arasında ilişki saptamamıştır (43). Bunun sebebi olarak VEGF'nin tetkik sırasında aktive trombositlerden salınabileceği ve bu nedenle VEGF ölçümünde trombositten fakir plazmanın kullanılması gerektiğini öneren Banks ve

arkadaşlarının çalışmasını öne sürmüştür (44). Ayrıca Jacob ve arkadaşlarına göre VEGF'nin çeşitli kan hücreleri tarafından salınabilmesi nedeni ile MM'de kemik iliği anjiyogenezi ile serum VEGF seviyeleri arasında bir korelasyon beklenmediğinden söz etmektedir (45).

7.2. IL-10 / VEGF ve Hasta Özellikleri İlişkisi

Çalışmamızda tüm hastaları cinsiyete, LDH ve β_2 M seviyelerine; kemik, sinir sistemi ve böbrek tutulumuna göre 2 gruba ayırıp IL-10 ve VEGF değerlerini karşılaştırdık. Cinsiyet, LDH seviyesi, kemik ve sinir sistemi tutulumuna göre yapılan gruplarda IL-10 ve VEGF arasında anlamlı farklılık izlenmedi. β_2 M'si yüksek olanlarda, normal olanlara göre IL-10 ortalamasının daha yüksek ve VEGF ortalamasının ise daha düşük olduğunu gördük fakat istatistiksel anlamlılık saptanamadı.

Shekarriz ve arkadaşları MM'deki önemli prognostik faktörlerden biri olduğu bilinen β_2 M ile IL-10 seviyelerini karşılaştırmıştır. 54 MM hastası ile yapılan bu çalışmada yüksek IL-10 seviyeleri ile β_2 M konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca MM hastalarında hastalık şiddetini belirlemek için noninvaziv bir tanı aracı olarak serum IL-10 düzeyi değerlendirmesini önermişler ancak çalışmalarının bir sınırlılığı olarak MM hastalarında tedavi sonrası serum IL-10 düzeylerini değerlendirmemelerini belirtmişlerdir (46). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası ölçümlerde serum IL-10 seviyelerinin de düştüğü gösterildi ama istatistiksel anlamlılık saptanamadı. Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da IL-10 ve β_2 M arasında bizim çalışmamızdaki gibi pozitif korelasyon izlenmiştir (11).

Valkovic ve arkadaşlarının 44 hasta ve 24 sağlıklı ile yaptığı çalışmada VEGF ile hastalık evresi arasında ilişki saptanmışken, β_2 M ile herhangi bir korelasyon izlenmemiş (47). Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF ve β_2 M arasında pozitif korelasyon izlenmiş (11). Sezer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise VEGF ve β_2 M arasında anlamlı olmayan bir negatif korelasyon saptanmış (43). Biz de β_2 M'si yüksek olanlarda, normal olanlara göre VEGF ortalamasının istatistiksel anlamlılık olmadan daha düşük olduğunu gördük. Farklı sonuçlara ulaşılan bu çalışmalar nedeni ile MM hastalarında VEGF'nin prognoz değerlendirmesinde güvenilirliği şüphelidir.

Böbrek tutulumu olanlarda IL-10 ortalaması 14,17 pg/ml iken tutulum olmayanlarda 7,54 pg/ml izlendi. Böbrek tutulumu olanlarda VEGF ortalaması 124,46 pg/ml iken tutulum olmayanlarda 295,28 pg/ml izlendi. Böbrek tutulumuna göre olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p: 0,011/ p: 0,012). Bizim bulgumuzun aksine Zubkiewicz ve

arkadaşları böbrek yetmezliği olan MM hasta grubunda (kreatinin düzeyi ≥ 2 mg/dl) VEGF düzeyi normal böbrek fonksiyonu olanlara göre daha yüksek saptamışlar. Zubkiewicz ve arkadaşları 17 yeni tanı ve 17 progresif hastalığı olan bireyleri dahil ettikleri çalışmada VEGF ile LDH, β_2 M ve kemik tutulumu arasında ilişki bulmamıştır (48).

Bizim çalışmamızda böbrek tutulumu olanlarda IL-10 seviyesinin yüksek olduğu (p: 0,011) izlenirken, Shekarri ve arkadaşları IL-10 düzeyleri ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (46). Literatürü taradığımızda IL-10 ve MM böbrek tutulumu ile ilgili başka çalışmalara ulaşamadık. Bunun yanı sıra böbrek yetmezliği ile serum IL-10 artışının ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49,50). Bu nedenle MM'deki böbrek tutulumu ve IL-10 arasındaki ilişki anlamlı sonuçla gösterildiği için çalışmamız önem taşımaktadır.

Çalışmamızda takibi yapılan 15 hastada DM, HT varlığına, sigara kullanımına ve sitogenetik anomali yüksek risk varlığına göre 2 gruba ayrılıp serum IL-10 ve VEGF değerlerini karşılaştırdık. Bu hasta özellikleri ile IL-10 ve VEGF arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Diyabetik hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla azalmış IL-10 sekresyonu olduğu bilinmektedir (51). İstatistiksel olarak anlamlı olmasada benzer şekilde bizim çalışmamızda da diyabetik hastaların IL-10 düzeylerinin düşük olduğunu gördük. Ayrıca Uğur ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla VEGF düzeylerinin yüksek ve IL-10 düzeylerinin düşük olduğunu gördük (52).

7.3. IL-10 / VEGF ve Tedavi Yanıtları

Wang ve arkadaşlarının 188 hasta ile yaptığı çalışmada 66 hasta KT+OKHN, 122 hasta sadece KT ile tedavi edilmiştir. IL-10 açısından düşük-yüksek şeklinde gruplandırma yapıldığında düşük IL-10 grubundaki CR oranı, yüksek IL-10 grubuna göre anlamlı derecede yüksek izlenmiş (42). Pour ve arkadaşlarının 96 hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi yanıtları CR ve VGPR olanlarda VEGF'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişler. PR ve yetersiz yanıt olanlarda ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiş (53).

Bizim çalışmamızda IL-10 ve VEGF ile ilk sıra tedavi yanıtları ve son durum yanıtları arasındaki ilişkiyi inceledik. İlk sıra tedavi yanıtı PR olanlarda tanı sırasındaki IL-10 ve VEGF ortalamasının daha yüksek olduğu; CR olanlarda ise tedavi sonrası IL-10'nun en düşük ortalama olduğu gördük. Son durum tedavi yanıtı CR olanlarda da tedavi sonrası IL-10 ortalamasının en düşük olduğu gördük. Tüm bu farklılıklara rağmen tedavi yanıtları ile IL-10

ve VEGF değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Yine de çalışmalar ve veriler özellikle IL-10'nun tedavi yanıtı hakkında fikir verebileceğini göstermektedir.

Tarin ve arkadaşlarının 56 MGUS ve 151 yeni tanı MM hastası ile yaptığı bir alışma CD27 kaybını ve CD81 ekspresyonun artışını relaps ile ilişkilendirmiştir. Ayrıca CR/MRD yanıtı alınan hastalarda CD27 ve CD81 ekspresyonu MGUS tanılı hastalarla benzer izlenmiştir (35). Biz de hastalık seyri ile ilişkili olduğu düşünülen CD27 ve CD81 ile tedavi yanıtlarını karşılaştırdığımızda CD27'si yüksek olanlarda CR yanıtı alındığını gördük. VGPR yanıtı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık (p: 0,004). CD81 ile tedavi yanıtları arasında ise herhangi bir ilişki görülmedi. Bu sonuçlar ışığında CD27 yoğunluğuna göre tanı sırasında tedaviye yanıt hakkında fikir edinilebileceği dşnlmştir. Bu konuda geniş vaka sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Tedavi yanıtları sigara kullanımı, DM-HT varlığı, LDH ve B₂M yüksekliği, ISS, sitogenetik anomali riski açısından da karşılaştırıldı. DM tanısı olanlarda ilk sıra tedavi yanıtında CR yanıtı izlenmedi. Son durumda DM tanısı olan 2 hastanın da yanıtının PR olduğu görüldü (p: 0,029). Kleber ve arkadaşlarının 127 hasta ile yaptığı çalışma komorbiditelerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkilerini incelemiştir. DM'nin MM sağkalımı üzerine etkisi görülmemiştir (54). DM tedavi yanıtı üzerine etkisi literatür taramasında saptanmadı. Bulduğumuz sonuç DM'nin tedavi yanıtını etkileme olasılığı nedeni ile hasta takiplerinde dikkate değer olduğudur.

Lubo-Lesnichenko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MM hastalarında tedavi öncesi serum β_2 M seviyelerinin tedavi sonucunu öngörmede önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (55). Geçmişte yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da β_2 M seviyeleri ile tedavi sonucunun öngörülebileceği gösterilmiştir. β_2 M yüksek olanlarda ilk sıra tedavi yanıtı çoğunlukla VGPR iken, β_2 M normal olanlarda çoğunlukla CR olduğu görüldü (p: 0,03). DM varlığı ve β_2 M yüksekliği dışında diğer hasta özellikleri ile tedavi yanıtları arasında ilişki izlenmedi.

Takip edilen 15 hastanın tedavi sonrası IL-10 ve VEGF değerlerinin sağlıklara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların tanı sırasındaki değerlerinde ise tedaviyle düşüş izlendi. IL-10 için bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değilken VEGF için bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,001) Iwasaki ve arkadaşlarının VEGF'nin klinik önemini 52 hasta ile inceleyen çalışmalarında etkili kemoterapi ile VEGF'de önemli düşüşler olduğunu, tedaviye yanıt alınamadığı zaman VEGF düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (56). Bu bulgular tedaviye yanıt değerlendirilmesinde VEGF'nin önemini göstermektedir.

7.4. IL-10 / VEGF ve Mobilizasyon

OPKHN yapılan 11 hastanın mobilizasyon ile toplanan CD34 hücre sayısı ile IL-10, VEGF ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca CD27 ve CD81 ile de mobilizasyon ile toplanan hücre sayısı arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. CD34 kök hücre miktarı ile CD27 arasında negatif korelasyon ($p:0,007$), VEGF ile pozitif korelasyon ($p:0,032$) tespit ettik.

Zapposodi ve arkadaşlarının mobilizasyon sırasında yaptıkları sitokin ölçümlerinde; VEGF seviyeleri ve toplanan CD34 + kök hücre sayısı ile önemli ölçüde korelasyon izlendiği görülmüştür (57). Bu çalışma ve bizim araştırmamızın sonuçları göstermektedir ki yüksek bazal VEGF düzeyleri iyi bir kök hücre mobilizasyonunu öngörmektedir.

Çalışmamızda CD27 ekspresyonu artıkça kök hücre mobilizasyonunda toplanan hücre sayısının azaldığını görmekteyiz. Literatürde CD27'nin mobilizasyon üzerine etkisini araştıran çalışmalara rastlanmadı. Çalışmamızın CD27 ve kök hücre mobilizasyonu ilişkisini ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

8. SONUÇLAR

Hastaların laboratuvar bulguları, organ tutulumları, komorbiditeleri, kemik iliğinde flow sitometri ile bakılan CD27-CD81 değerleri, tedavileri, tedavi yanıtları ve OKHN yapılan hastaların mobilizasyonla toplanan hücre sayıları incelendi. Tüm bu bilgilerin IL-10, VEGF, CD27, CD81 ile ilişkileri değerlendirildi.

MM hastalarında ISS evresi artıkça serum IL-10 düzeyleri artmaktadır. Tedavi ile belirgin bir düşüş yoktur ve tedavi yanıtları ile ilişkisizdir. Ek olarak IL-10 seviyesi yüksek olan hastalarda böbrek tutulumu daha sıktır.

VEGF düzeyi MM hastalarında tedavi ile düşmektedir fakat bu düşüş tedavi yanıtları ile ilişkili değildir. Ayrıca serum VEGF seviyeleri ve mobilizasyonla toplanan kök hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Flow sitometri ile ölçülen CD27 oranları artıkça VGPR yerine CR yanıtı alınmaktadır. CD27 mobilizasyonla toplanan kök hücre sayısı ile de ilişkilidir. CD27 ekspresyonu artıkça mobilizasyonda toplanan kök hücre sayısı azalmaktadır.

Sonuç olarak IL-10'un böbrek tutulumu ilişkisi ve CD27'nin kök hücre sayısı ile ilişkisi dikkate değerdir ve bu ilişkileri ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Özkalemkaş F. Multipl Miyelomda Evreleme ve Prognostik Faktörler. Türk Hematoloji Derneği, *Hematolog*. 2013;1-3.
2. Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351:1860–1873.
3. Vacca A, Ria R, Ribatti D, Semeraro F, Djonov V, Di Raimondo F, Dammacco F. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica*. 2003 Jan.; 88: 176-185.
4. Dankbar B, Padro T, Leo R, Feldmann B, Kropff M, Mesters RM, Serve H, Berdel WE, Kienast J. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood*. 2000 Apr 15; 95(8):2630-6.
5. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, Ryan TE, Bruno J, Radziejewski C, Maisonpierre PC, Yancopoulos GD. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*. 1996 Dec 27;87(7):1161-9.
6. Giuliani N, Colla S, Lazzaretti M, Sala R, Roti G, et al. Proangiogenic properties of human myeloma cells: Production of angiopoietin-1 and its potential relationship to myeloma-induced angiogenesis. *Blood*. 2003 Jul 15;102(2):638-45.
7. Benjamin D, Park CD, Sharma V. Human B cell interleukin 10. *Leuk Lymphoma*. 1993 Apr;12:205–210
8. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 2003 May 15; 97 (10):2440-52.
9. Nacinović-Duletić A, Stifter S, Dvornik S, Skunca Z, Jonjic N. Correlation of serum IL-6, IL-8 and IL-10 levels with clinicopathological features and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Lab Hematol*. 2008 Jun; 30 (3):230-9
10. Alexandrakis MG, Roussou P, Pappa CA, Messaritakis I, Xekalou A, Goulidaki N, Boula A, Tsirakis G. Relationship between circulating BAFF serum levels with proliferating markers in patients with multiple myeloma. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:389579.
11. Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, Boula A, Psarakis F, Neonakis I, Tsirakis G. Interleukin-10 Induces Both Plasma Cell Proliferation and Angiogenesis in Multiple Myeloma. *Pathol Oncol Res*. 2015 Sep;21(4):929-34.

12. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015 May 30; 385(9983):2197-208
13. Kartı S. Multipl myelomda epidemiyoloji ve etiyoloji. Türk Hematoloji Derneği, *Hematolog*. 2013: 3-1
14. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009 Jul 25; 374(9686):324-39.
15. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*. 1998 Jan 1; 91(1):3-21.
16. Perez-Andres M1, Paiva B, Nieto WG, Caraux A, Schmitz A, Almeida J, et al. Human peripheral blood B-cell compartments: A crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010; 78 Suppl 1:S47-60.
17. Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, Dammacco F. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1994 Jul; 87(3):503-8.
18. Munshi N, Wilson CS. Increased bone marrow microvessel density in newly diagnosed multiple myeloma carries a poor prognosis. *Semin Oncol*. 2001 Dec; 28(6):565-9
19. Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, Albini A, Bussolino F, Dammacco F. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood*. 1999 May 1; 93(9):3064-73.
20. Sokol J, Hrncar M, Nehaj F, Stasko J. Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Selected Hemostatic Parameters in Association With Treatment Response in Multiple Myeloma. *CATH*. 2019 Jan-Dec; 25:1-6
21. Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene*. 1999 Sep 20; 18(38):5356-62.
22. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2002 May; Vol 282: 947–970
23. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc*. 2003 Jan; 78: 21-33.

24. Hameed, Abdul, Jennifer J. Brady, Paul Dowling, Martin Clynes, and Peter O’Gorman. Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer Growth and Metastasis*. 2014 Jan; 7: 33–42.
25. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20; 25(9):1121-8.
26. Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010 Feb; 21(2):325-330.
27. Durie B, Harousseau J, Miguel J, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Jul; 20:1467-1473.
28. Savage D.G, Lindenbaum J and Garrett T.J. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine*. 1982; 96(1): p47-50.
29. Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple Myeloma Invasion of the Central Nervous System. *Arch Neurol*. 2004;61(9):1423–1429.
30. Fonseca R, Bergsagel P, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23, p 2210–2221
31. Türk Hematoloji Derneği, Multipl Myelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ekim 2016.
32. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016; 36, e418-e423
33. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121:482–488.
34. Raja KRM, Kovarova L, Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *British Journal of Haematology*. 2010 Apr; 149: 334-351.
35. Tarin F, Lopez-Castano F., Garcia-Hernandez C, et al. Multiparameter Flow Cytometry Identification of Neoplastic Subclones: A New Biomarker in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma. *Acta Haematol*. 2019; 141: 1–6.

36. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;e538-48
37. Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017 (1): 498–507.
38. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996 Jul; 335: 91–97.
39. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, Perrone G, et al. Bortezomib (Velcade®)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in Preparation for Autologous Stem-Cell (SC) Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood.* 2007; 110 (11): 73.
40. Patriarca F, Einsele H, Spina F, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biology Blood and Marrow Transplantation.* 2012 Apr;18: 617-626.
41. Manapuram S, Hashmi H. Treatment of Multiple Myeloma in Elderly Patients: A Review of Literature and Practice Guidelines. *Cureus.* 2018 Dec; 10(12): e3669.
42. Wang H, Wang L, Chi PD, et al. High level of interleukin-10 in serum predicts poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Cancer.* 2016; 114(4): 463– 468.
43. Sezer O, Jakob C, Eucker J, Niemöller K, Gatz F, Wernecke K, Possinger K. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *European Journal of Haematology.* 2001 Feb; 66: 83-88.
44. Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE, Stanley A, Ingham E, Walters C, Selby PJ. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer.* 1998 Mar;77(6): 956 – 964.
45. Jakob C, Zavrski I, Heider U, Langelotz C, Eucker J, Possinger K, Sezer O. Serum levels of VEGF do not correlate with the severity of multiple myeloma. *British Journal of Haematology.* 2002 Oct; 119(1): 276-277.

46. Shekarriz R, Janbabaei G, Abedian Kenari S. Prognostic Value of IL-10 and Its Relationship with Disease Stage in Iranian Patients with Multiple Myeloma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jan;19(1): 27–32.
47. Valković T, Babarović E, Lučin K, et al. Plasma levels of osteopontin and vascular endothelial growth factor in association with clinical features and parameters of tumor burden in patients with multiple myeloma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:513170.
48. Usnarska-Zubkiewicz L, Mazur G, Wróbel T, Poreba M, Kuliczkowski K. Expression of serum vascular endothelial growth factor correlates with clinical outcome in multiple myeloma. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2003 Jul;110(1):719-724.
49. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant*. 2013; 3(4): 91–98.
50. Lakkis FG, Baddoura FK, Cruet EN, Parekh KR, Fukunaga M, Munger KA. Anti-inflammatory lymphokine mRNA expression in antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1996 Jan;49:117–126.
51. Kologrivova IV, Suslova TE, Koshel'skaya OA, Vinnitskaya IV, Trubacheva OA. System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2014;156: 635-638.
52. Ugur MG, Kutlu R, Kilinc I. The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: A case-control study. *Clin Respir J*. 2018; 12: 1912–1918.
53. Pour L., Svachova H., Adam Z. et al. Levels of angiogenic factors in patients with multiple myeloma correlate with treatment response. *Ann Hematol*. 2010; 89 385–389.
54. Kleber, M., Ihorst, G., Terhorst, M. et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer Journal*. 2011; 1, e35.
55. Lubo-Lesnichenko IF, Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM et al. The prognostic significance of the beta 2-microglobulin level of the blood serum in multiple myeloma patients. *Ter Arkh*. 1996;68(10):28-31.

56. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, Hashimoto N, Kitano M. and Kakishita E. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2002; 116: 796-802.
57. Zappasodi P, Corso A, Rusconi C, Amici M, Consensi E, Pascutto C, Varettoni M, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. Modification of Cytokine Levels and CD34+ Stem Cell Adhesion Molecules during Mobilization in Multiple Myeloma (MM) Patients. *Blood*. 2005; 106 (11): 5068.

