



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MYELOMALI HASTALARDA SERUM
İNERLÖKİN-36 ALFA, BETA, GAMA; İNERLÖKİN-17
DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Nesibe YILDIZ BİLGE
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2023**



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MYELOMALI HASTALARDA SERUM
İTERLÖKİN-36 ALFA, BETA, GAMA; İTERLÖKİN-17
DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Nesibe YILDIZ BİLGE
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Doç. Dr. Hatice TERZİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SIVAS
2023**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. Hatice TERZİ

Üye: Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye: Doç. Dr. Mustafa Asım GEDİKLİ

Bu tez, ... tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakóltesi Dekanı



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen ve yürürlüğe giren "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Hekimlik bilgi, beceri ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitim sürem boyunca her daim bana kendimi güvende hissettiren, her zaman ufuk açıcı olan; hekimlik kimliğim ve sosyal hayatım için her fırsatta elinden gelenin fazlasını yapan, yeri gelince de anne gibi şefkatini esirgemeyen tez çalışma sürem boyunca zaman mefhumu gözetmeksizin bana destek ve önder olan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Hatice TERZİ'ye,

Bilgi birikimine, hekimlik öngörüsüne her zaman hayran olduğum; kapısını her çaldığımda heybemi bilgi, tecrübe, cesaret ile dolduran; Hocam'ın izinli olduğu dönemde tez ile ilgili her konuda danışmanlığımı yapan Hematoloji B.D. başkanımız Hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN'a,

Tezimin planlama aşaması dahil süreçte büyük katkısı bulunan, kendi asistanı olmamıza rağmen primer asistanıymışız gibi tez çalışmamızın her aşamasında desteğini esirgemeyen, tezim için laboratuvarında yapılacak olan aşamalarda bütün kolaylıkları sağlayan ve bizzat kendi ilgilenen birlikte çalışmaktan onur duyduğum Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi hocamız Sayın Doç. Dr. Halef Okan DOĞAN'a,

Tanımaktan çok mutlu olduğum her zaman güler yüzü ile bizleri karşılayan tezimin biyokimya laboratuvarında yapılacak olan işlemlerini birlikte yürüttüğümüz yeri geldiğinde kendi tez çalışması gibi özveri gösteren Biyokimya A.B.D. doktora öğrencisi Sayın Demet KABLAN'a,

Tezimin finansman desteğini sağlayan, böyle kıymetli çalışmalar yapmamıza destek olan üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'na,

Akademik olarak kalem tutmak konusunda beni yüreklendiren ve bu konuda bana ilk adımları atmayı öğreten, birlikte çalışmaktan onur duyduğum üniversitemiz Rektör Yardımcımız, Gastroenteroloji B.D.'mızdan Sayın Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN'e,

Covid-19 pandemisinde ve Şubat 2023' de ülkemizde yaşanan depremlerde hayatını kaybeden meslektaşlarımı saygı ve minnetle anıyorum; bu süreçlerde kendinden çok yakınları için endişe ederek büyük bir özveri ile süreç içerisinde bulunan birlikte çalıştığım meslektaşlarıma,

Hayatıma girdiği zamandan bu yana bana huzurlu bir ev ortamı sunan, her daim desteği ile eğitim sürem boyunca bana güven ve inanç veren, kıymetli eşime,

Varlıklarından her zaman onur duyduğum ve şükrettiğim, hayatım boyunca bana ben olduğum için saygı duyan ve kararlarımı destekleyen ve bu yolda her türlü imkânı sağlayan, ilerleyen yaşıma rağmen eğitimimi yine de yakından ilgi ile takip eden, daha iyisini bana yaşatmak için her zaman kendilerinden ödün vermiş, bana kitaplar içerisinde bir hayat sunan kıymetli annem ve babama,

Teşekkür ederim.

Dr. Nesibe YILDIZ BİLGE

2023



ÖZET

MULTİPL MYELOMALI HASTALARDA SERUM İNTERLÖKİN-36 ALFA, BETA, GAMA; İNTERLÖKİN-17 DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Nesibe YILDIZ BİLGE,

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas 2023

Multipl myelom (MM) klonal plazma hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Her myelom premalign evre olarak bilinen önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS) evresinden geçer. Monoklonal proteinlerin kanda ve idrarda tespit edilmesi ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin görülmesi ile tanı alır. MM, mevcut tıp bilgileri ile hala tedavi edilemez bir hastalıktır.

IL-36; alfa, beta ve gama isimli üç agonistten oluşan bir sitokindir. Vücutta farklı yerlerde farklı agonistleri baskın olarak üretilmektedir. İnflamasyondaki artışı literatürde kanıtlanmıştır ve dermatolojik hastalıklarda bu mekanizmaya yönelik ilaçlar mevcuttur. IL-17 ise, IL-36'ya göre üzerinde daha çok çalışılmış sitokindir. Th17 hücreleri tarafından üretilmektedir. 6 formu vardır. İnflamasyonun yanında romatolojik hastalıklar, malignite de rol oynamaktadır.

Çalışmamızda 33 yeni tanı hiç tedavi almamış MM hastası ve 33 sağlıklı gönüllü alındı. Myelom hasta grubu ve sağlıklı grupta temel laboratuvar parametreleri, interlökin düzeyleri ve myelom grubunun tanı anındaki testleri çalışmaya dahil edildi. Myelom hasta grubu aldıkları tedavi basamakları yönünden de incelendi.

Myelom hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak interlökin düzeyleri düşük tespit edildi. IL-36 alfa ve IL-17'nin prognozu öngörmede bir belirteç olabileceği düşünüldü. Literatür çalışmaları ile solid organ kanserleri ile benzerlikler saptandı. Hematolojik malignitelerde konumuz ile ilgili yeterli düzeyde çalışma literatürde bulunmamakta.

Hasta sayımızın az olması nedeni ile henüz genelleme yapmak için erken olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamız ile hematolojik maligniterlerde literatüre katkı sağlamak, myelomda IL-36 ve IL-17'nin rolünü anlamak ve bu çalışma ile henüz tedavi edilemez bir hastalık olan myelom için yeni tedavi seçeneklerine kapı aralamayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, interlökin 36, interlökin 17

ABSTRACT

DETERMINATION OF SERUM INTERLEUKIN-36 ALFA, BETA, GAMA, INTERLEKIN-17 LEVEL IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Dr. Nesibe YILDIZ BİLGE,

Department of Internal Medicine, Sivas 2023

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by bone marrow infiltration of clonal plasma cells. Every myeloma passes through a stage of monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), known as the premalignant stage. It is diagnosed by the detection of monoclonal proteins in the blood and urine and the appearance of plasma cells in the bone marrow. It is still an incurable disease with current medical knowledge.

IL-36; It is a cytokine consisting of three agonists, alpha, beta and gamma. Different agonists are predominantly produced in different places in the body. Its increase in inflammation has been proven in the literature and there are drugs for this mechanism in dermatological diseases. IL-17 is a more studied cytokine than IL-36. It is produced by Th17 cells. It has 6 forms. In addition to inflammation, rheumatological diseases and malignancy also play a role.

In our study, 33 newly diagnosed MM patients who did not receive any treatment and 33 healthy volunteers were included. Basic laboratory parameters, interleukin levels and tests at the time of diagnosis of myeloma group were included in the study in the myeloma patient group and healthy group. The myeloma patient group was also examined in terms of the treatment steps they received.

Interleukin levels were found to be significantly lower in the myeloma patient group compared to the healthy group. It was thought that IL-36 alpha and IL-17 could be a predictor of prognosis. Similarities with solid organ cancers were determined by literature studies. There is not enough study in the literature about our subject in hematological malignancies.

Due to the small number of patients, we think it is too early to generalize. With our study, we aimed to contribute to the literature in hematological malignancies, to understand the role of IL-36 and IL-17 in myeloma, and to open the door to new treatment options for myeloma, which is an incurable disease yet.

Keywords: Multiple myeloma, Interleukin 36, Interleukin 17

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
ONAY	ii
YÖNERGE	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Myelom	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Klinik	7
2.1.5. Laboratuvar	7
2.1.5.1. Anemi ve Periferik Yayma	7
2.1.5.2. Hiperkalsemi	8
2.1.5.3. Böbrek Hasarı	8
2.1.5.4. Monoklonal Proteinler	9
2.1.5.5. Beta-2 Mikroglobulin (β -2 MG)	9
2.1.5.6. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	10
2.1.5.7. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	10
2.1.5.8. Kemik İliği	10
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Evreleme	13
2.1.8. Prognoz	14
2.1.9. Tedavi	15

2.1.9.1. Yeni Tanı Alan Multipl Myelom Hastalarında Tedavi.....	16
2.1.9.2. Relaps ve Refrakter Multipl Miyelomda Tedavi	18
2.1.9.3. Multipl Myelomda Tedaviye Yanıt Kriterleri.....	18
2.2. İnterlökin 36 Alfa, Beta ve Gama	20
2.3. İnterlökin 17	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi.....	25
3.2. Verilerin Toplanması.....	25
3.3. Hastaların Değerlendirilmesi.....	25
3.4. Laboratuvar Ölçümleri	26
3.5. İstatiksel Yöntem.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Temel Veriler	28
4.2. İnterlökin 36 alfa, İnterlökin 36 beta, İnterlökin 36 gama ve İnterlökin 17 Düzeyi ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması	34
4.3. Genel Sağ Kalım Ölçümleri	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKÇA	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT 1	NF-κB aktivatörü 1
AHR	Aril Hidrokarbon Reseptörü
AL	Hafif Zincir Amiloidozu
Ala4	Alanin-4
AMP	Antimikrobiyal Peptit
Arg5	Arginin-5
ASCT	Otolog Kök Hücre Transplantasyonu
BM	Kemik İliği
β-2 MG	Beta-2 Mikroglobulin
C3	Kopleman 3
CCL	Kemokin (C-C Motif) Ligand
CD17	Siklin D17
CFU-E	Colony Forming Unit-Erythroid
CRP	C-reaktif Protein
CXCL	Kemokin (C-X-C Motif) Ligand
DC	Dendritik Cell
DDT	Dicloro Diphenyl Trichloroethane
DRd	Daratumumab, lenalidomide, dexamethasone
DSS	Durie -Salmon Sistemi
EGF	Epidermal Growth Faktör
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ERK	Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FLC	Serbest Hafif Zincir
Glut17	Glutamat-17
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
Ig	İmmunglobulin
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IgH	İmmunglobulin Ağır Zincir
IRAK	IL-1 Receptor-Associated Kinase
IL	İnterlökin
IL-17A	İnterlökin 17A
IL-17R	İnterlökin 17 Reseptörü
IL-36R	İnterlökin-36 Reseptörü
IL-36Ra	İnterlökin-36 Reseptör Antagonisti
IL-1RAcP	İnterlökin-1 Reseptör Aksesör Protein

IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System)
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
Lys3	Lizin-3
MAF	V-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog
MAFB	V-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologB
MAPK	Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinazlar
MCP-1	Monosit Kemoattractant Protein-1
MGUS	Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati
MIP-1	Makrofaj İnflamatuvar Protein
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
MM	Multiple Myelom
MMSET	MM SET Domain
MRD	Minimal Rezidüel Hatalık
MyD88	Myeloid Differentiation Primary Response 88
NF-κB	Nükleer Faktör-Kappa B
OAF	Osteoklast Aktive Edici Faktör
PET/BT	Pozitron Emisyon Bilgisarlı Tomografi
RANKL	Nükleer Faktör-Kappa B Ligand
Rd	Lenalidomid ve Deksametazon
RORγt	Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor γ t
RT	Radyoterapi
RUNX	Runt ile İlişkili Transkripsiyon Faktörü
SEFIR	SEF/IL-17R
Ser-18	Serin-18
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMM	Smouldering Multipl Myelom
TGF- β	Transformin Growth Faktör- β
Th	T Helper
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TRAF	TNF Reseptörü İlişkili Faktör
Treg	Düzenleyici T Hücre
VCD	Bortezomib, Siklofosamid ve Deksametazon
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VRd	Bortezomib, Lenalidomid ve Deksametazon
VTd	Bortezomib, Talidomid ve Deksametazon
$\gamma\delta$T	Gama Delta T Hücresi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Multiple myelom semptom ve bulgular	7
Tablo 2.2. Multipl Myelom Tanımlayıcı Olaylar	11
Tablo 2.3. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) MM ve İlişkili Plazma Hücre Hastalıkları için Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.4. Durie-Salmon Sistemi	14
Tablo 2.5. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS).....	14
Tablo 2.6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (RISS).....	14
Tablo 2.7. Standart IMWG Tedavi Yanıt Kriterleri	19
Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Grup ile İlişkisi	28
Tablo 4.2. Klinik Ölçümlerin Hasta Gruplarına göre Karşılaştırılması	29
Tablo 4.3. MM Hasta Grubunda Klinik Ölçümlerin Cinsiyete göre Karşılaştırılması	30
Tablo 4.4. MM Hasta Grupta Klinik Özelliklerin Cinsiyet ile İlişkisi	31
Tablo 4.5. MM Hasta Grupta Tedavi Özelliklerinin Cinsiyet ile İlişkisi	32
Tablo 4.6. MM Hasta Grubunda Evre ile MM Tip İlişkisi	33
Tablo 4.7. MM Hasta Grubunda Evre ile Tedavi Özelliklerinin İlişkisi.....	33
Tablo 4.8. MM Hasta Grubunda Sedimentasyon Ölçümünün Yaş, Cinsiyet, Evre Gruplarına göre Karşılaştırılması	34
Tablo 4.9. İnterlökin Klinik Ölçümlerin Hasta Gruplarına göre Karşılaştırılması	34
Tablo 4.10. MM Hasta Grubunda Klinik Ölçümlerin Cinsiyete göre Karşılaştırılması	35
Tablo 4.11. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Evre Gruplarına göre Karşılaştırılması	35
Tablo 4.12. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin PET’te Kemik Tutulumu Durumuna göre Karşılaştırılması	36
Tablo 4.13. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Kırık Durumuna göre Karşılaştırılması	36
Tablo 4.14. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Birinci Basamak Tedavi Yanıt Durumuna göre Karşılaştırılması	37

Tablo 4.15. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin İkinci Basamak Tedavi Yanıt Durumuna göre Karşılaştırılması	37
Tablo 4.16. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Üçüncü Basamak Tedavi Yanıt Durumuna göre Karşılaştırılması	38
Tablo 4.17. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin RT Alma Durumuna göre Karşılaştırılması	38
Tablo 4.18. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümü ile Klinik Ölçümlerin İlişkisi	39
Tablo 4.19. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Son Duruma göre Karşılaştırılması	40
Tablo 4.20. MM Hasta Grubunda Son Durum ile Klinik Özelliklerin İlişkisi.....	40
Tablo 4.21. MM Hasta Grubunda Son Durum ile Tedavi Özelliklerinin İlişkisi..	41
Tablo 4.22. MM Hasta Grubunda Klinik Ölçümlerin Son Duruma göre Karşılaştırılması	42
Tablo 4.23. MM Hasta Grubunda Genel Sağkalım Ölçümü ile Klinik Ölçümlerin İlişkisi.....	43
Tablo 4.24. İnterlökin Düzeyleri ROC Analizi Sonuçları.....	44
Tablo 4.25. Kaplan Meier Analizi Sonuçları.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Multiple myelom patogeneğinde kemik iliği mikro çevresinin rolü	6
Şekil 2.2. Transplantasyona uygun hastalarda yeni teşhis edilen miyelom tedavisine yaklaşım	17
Şekil 2.3. Transplantasyona uygun olmayan hastalarda yeni teşhis edilen miyelom tedavisine yaklaşım	18
Şekil 2.4. IL-36 Hücre Sinyal Aktivasyonu	21
Şekil 3.1. Ependorf tüplerine alınmış kan örnekleri, ELISA plate	26
Şekil 3.2. Thermo marka ELISA plate okuyucu	27
Şekil 4.1. İnterlökin-Genel Sağ Kalım İlişkisi	44
Şekil 4.2. İnterlökin 36 Alfa- Genel Sağ Kalım İlişkisi	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte Multipl miyelom (MM), hematolojik malign hastalıkların yaklaşık %10'unu oluşturan klonal plazma hücreli malign bir neoplazmdır. Siyah insanlara beyaz insanlara göre iki kat daha fazla etkilenir ve erkeklerde görülme insidansı kadınlardan fazladır. Ortalama tanı yaşı 65'tir ve hastaların sadece %3'ü 40 yaşından önce tanı alır (1).

Myelom hücreleri kemik iliğine stromal hücreler tarafından sentez edilen stromal kaynaklı faktör ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aracılığıyla stromal hücrelere tutunur. Miyelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelere tutunması, $\alpha 4\beta 1$ integrin-vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) etkileşimi yoluyla, kemik iliği stromal hücreler tarafından interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-11, tümör nekroz faktörleri (TNF'ler), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) gibi sitokinlerin parakrin sekresyonunu uyarır. Myelom hücrelerinin çoğalmasında kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilen IL-6 etkilidir (2).

İnterlökin-36 (IL-36) ise IL-1 ailesinin bir üyesidir; üç agonist (IL-36 alfa, beta, gama), bir antagonist (IL-Ra), bir reseptör (IL-36R) ve bir aksesuar proteinden (IL-36RAcP) oluşur(3). Keratinositler, endotel hücreleri, nötrofiller, makrofajlarda ifade edilmektedir (4). Son yıllarda cilt hastalıklarında IL-36 sitokin yolunu hedef alan yeni tedaviler lisans almıştır (5).

IL-17, proinflamatuvar bir sitokindir ve altı üyeden oluşmaktadır (IL-17A-F)(6,7). Bu sitokine karşılık gelen beş adet reseptörü vardır (IL17RA-IL17RE) (7). Mezenkimal ve myeloid hücreler IL-17'nin ana hedefleridir. Esas olarak IL-6, TNF-alfa, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ifadesini artırır (8). Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar barsak hastalıkları, sedef gibi hastalıkların patogeneğinde rol almaktadır (9). Bununla birlikte serviks, özofagus, mide kanseri, kolorektal kanser ve hepatoselüler kanser gibi solid organ tümörlerinde de rol oynamaktadır (10).

Bizim amacımız IL-36 ve IL-17'nin bilinmekte olan fizyolojilerinden yola çıkarak multipl myelom patogenezindeki varsa rollerini anlayabilmek, yeni tedavi seçenekleri bulunabilmesi için literatüre katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Myelom

MM neoplastik plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasının neden olduğu hematolojik bir malignitedir (11). İlk myelom vakası 1840’larda Londra’da tanımlanmıştır ancak 1889’a kadar nadiren tanı almıştır (12). Genetik ve epigenetik değişikliklerin karmaşık bir dizisi plazma hücrelerinin neoplastik dönüşümüne yol açarak, kemik iliği (BM) içinde kontrolsüz büyümelerine ve dolaşıma büyük miktarda fonksiyonel olmayan monoklonal antikorun (paraprotein veya M proteini) salgılanmasına neden olur (11–13).

Plazma hücreli maligniteler, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), smouldering/indolent MM (SMM), MM ve plazma hücreli löseminin daha agresif formlarına kadar değişen klinik varyant spektrumudur (11,13,14). Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati, miyelomdan daha yaygındır ve 50 yaşın üzerindeki popülasyonun %1’inde ve 70 yaşın üzerindeki %3’ünde görülür. MGUS’lu hastalarda genellikle %10’dan az kemik iliği plazma hücreleri ve serum monoklonal protein düzeyi 3 g/dL’den az olmakla birlikte üriner Bence Jones proteini, anemi, böbrek yetmezliği, litik kemik lezyonları ve hiperkalsemi yoktur (15). Her MM’un öncesinde MGUS evresi olmakla birlikte tüm MGUS vakaları MM’a ilerlememektedir (16).

2.1.1. Epidemiyoloji

MM tüm malignitelerin %1’ini, hematolojik malignitelerin %10’unu oluşturmaktadır (1,17). Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha yüksektir. Ortalama 65 yaşta tanı almakla birlikte hastaların %3’ünden azı 40 yaşın altındadır (1). Dünya çapında 5 yıllık tahmini prevalansı yaklaşık olarak 230.000 hastadır.

Yaş, prognoz için önemli bir belirleyicidir ve genç hastalarda sağ kalım oranı daha yüksektir. 70 yaşından küçük MM hastalarında özellikle son 10-15 yıl içerisinde yeni tedavi stratejileriyle sağ kalım oranlarında artışlar görülmektedir (18).

Coğrafi olarak sıklığına bakıldığında Avustralya/Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika’nın sanayileşmiş bölgelerinde en yüksek insidansa sahip olmakla birlikte dünyada çok eşit olmayan bir şekilde dağılmıştır (19). Avrupalı Amerikalılarla

karşılaştırıldığında, MGUS ve MM'un Afrikalı Amerikalılarda iki kat daha sık meydana geldiği ve her iki ırkta da MGUS'tan MM'a benzer dönüşüm oranları olduğu gözlenmiştir (17).

2.1.2. Etiyoloji

Genetik bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte nadiren de olsa ailesel vakalar mevcuttur (17). Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak tüm malign hastalıklar için etiyoloji de önemli risk faktörü olan tütün tüketimi ve diyet MM etiyolojisinde ön planda yer almamaktadır. Bununla birlikte obezite ile risk artışı vardır. Bazı çelişkili sonuçlar olmakla birlikte iyonize radyasyonun da rolü olduğu görülmektedir (19).

HIV ve Hepatit C virüsü ile olan enfeksiyonlar yüksek MM riski ile ilişkilidir (19). Dicloro diphenyl trichloroethane (DDT) maruziyeti de artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (20). Prednizon, insülin ve gut ilacının önceden kullanımını, multipl miyelom riskinin artmasıyla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (21).

2.1.3. Patogenez

Multipl miyelom, kemik iliği plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize edilen asemptomatik premalign MGUS evresi ile başlayan plazma hücrelerinin malign neoplazmadır. Bununla birlikte MGUS vakalarının çoğu malign neoplazma ilerlemez. MM dışında, bazıları Waldenström makroglobulinemi, primer amiloidozis veya lenfoproliferatif bir bozukluğa dönüşür (17).

Normal plazma hücrelerinden MGUS oluşmasına ilk dönüşümün moleküler temeli belirsizdir; ancak siklin D proteinleri ailesinin (siklinler D1, D2, D3) düzensizliği çok erken aşamalarda mevcut bir anormallik olarak görünmektedir. Bu disregülasyon için CCND1 (siklin D1) ve CCND3'ün (siklin D3) IgH geni ile translokasyonlarını, spesifik siklin D gen amplifikasyonlarını, trizomileri ve henüz karakterize edilmemiş sitogenetik olayları içeren çoklu mekanizmalar vardır. Siklin D üretiminde artış anormal bir plazma hücresinin oluşumunda erken dönemde gerekli bir olay gibi görünmektedir, ancak hastalığın MGUS'tan MM'a ilerlemesi için kendi başına yeterli değildir (22).

MM hücrelerinin immünoglobulin ağır zincir (IgH) değişken bölgesinin dizilimine dayalı olarak, MM'deki ilk onkogenik olayların, muhtemelen doğası gereği

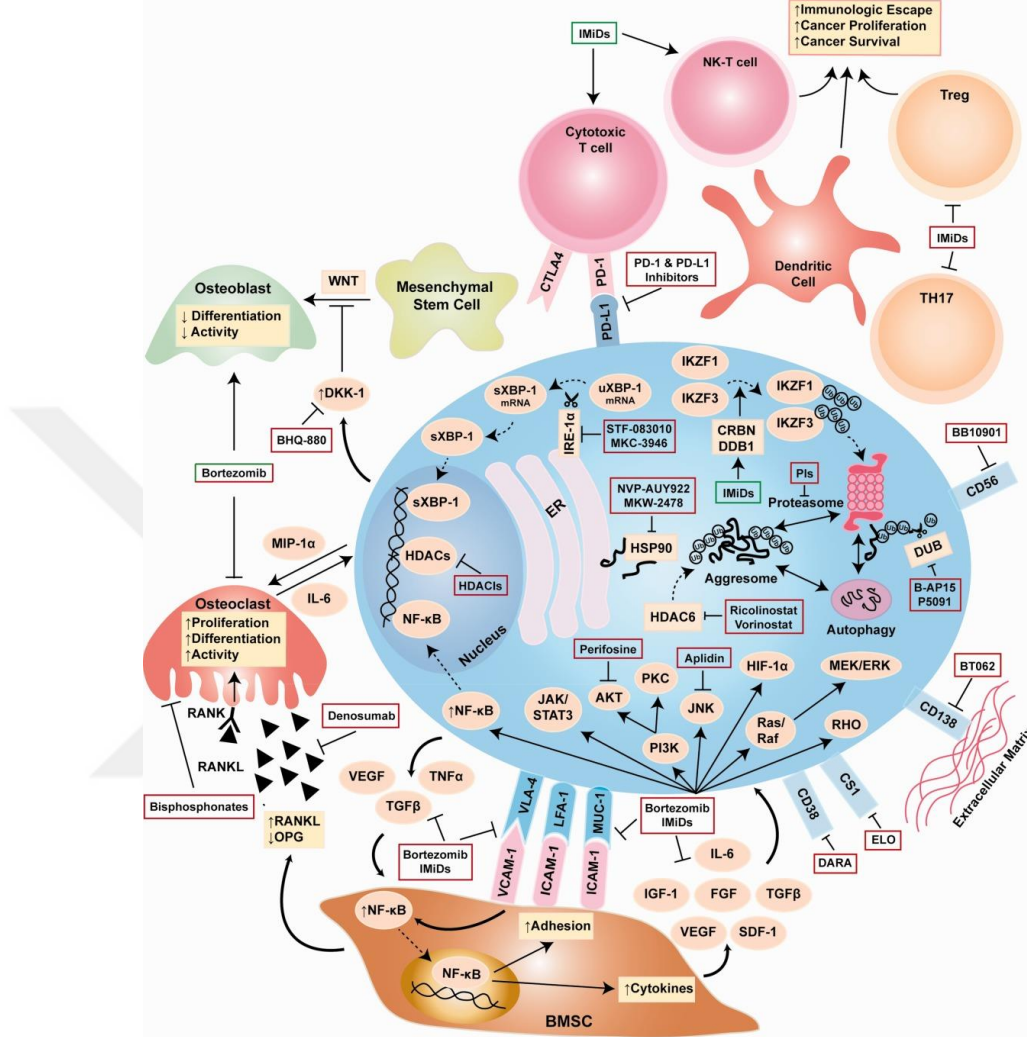
mutasyon eğilimli olan; izotip sınıfı değiştirme ve somatik hipermutasyon süreçleri sırasında germinal merkezde meydana geldiği görülmektedir (15).

Karyotipe dayalı olarak MM, hiperdiploid ve hiperdiploid olmayan olarak sınıflandırılır. Hiperdiploid grup, vakaların %50-60'ını oluşturur ve tek kromozomlardaki (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 ve 21) trizomilerle karakterize edilir. Buna karşılık, hiperdiploid olmayan MM hücreleri, IgH lokusu olan 14q32 ile MAF (v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog), MAFB, MM SET domaini (MMSET), fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) ve siklin D1 ile D3 gibi birkaç ortak onkogenden birine ait translokasyonları barındırır (15).

Kemik iliği stromal hücresi, hematopoetik gelişimi destekleyen ve hücrel kompartmanın önemli bir bileşeni olan mononükleer, fibroblast benzeri hücredir. MM hücrelerine tutunmaları, MM hücrelerindeki yolları ve tümör hücresi proliferasyonunu ve göçünü, ilaç direncini ve anti-apoptotik proteinlerin artışı destekleyen kemik iliği stromal hücrelerini aktive eder. Stromal hücrelerde NF-kB yolunun aktivasyonu, interlökin-6 (IL-6), stromal hücre kaynaklı faktör-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi proliferatif, anti-apoptotik ve kemotaktik sitokinlerin salgılanmasına yol açar ve bunların hepsi MM hücrelerinin devam eden tutunmasını, büyümesini ve çoğalmasını doğrudan destekler. Bunlardan en önemlisi, kemik iliği içindeki yeni kan damarlarının büyümesini destekleyen MM hücreleri tarafından vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) salgılanmasını artıran IL-6'dır. Kemik iliği stromal hücrelerinin ayrıca proteinler, lipitler ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) içeren nanometre boyutunda veziküller olan eksozomları sentezlediği gösterilmiştir. MM hücreleri tarafından alındığında miRNA'lar, MM hücresi proliferasyonunu teşvik eden ve muhtemelen ilaç direncine aracılık eden gen ekspresyonunu modüle etmek için başka bir epigenetik mekanizma sağlar (22).

Litik lezyonların varlığı, kemik döngüsünün dengesizliğinden oluşmaktadır ve MM patogenezinin ayırt edici bir semptomudur. Osteoblastlar, mezenkimal stromal hücrelerden türetilir ve yeni kemik birikiminden sorumludur. Osteoklastlar ise kemik rezorpsiyonunun birincil araçlarıdır. Osteoblast sayısındaki azalma ve aktivitelerinin baskılanması, osteolitik aktivitenin artmasına ve kemik lezyonlarının gelişmesine neden olur. Buna karşılık, kemik iliği makrofajının füzyonu ile aktive edilmiş osteoklastların üretimi, MM hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin yönetimi

altında artırılır. Aktive edilmiş osteoklastlar, MM hücrelerinin büyümesini uyaran ve böylece bu anormal çift yönlü döngüyü devam ettiren IL-6'yı salgılar (22).



Şekil 2.1. Multiple myelom patogenezinde kemik iliği mikro çevresinin rolü (23)

Plazma hücrelerinin in vitro çalışmalarda çok azının IL-6 sentezlediği görülmekle birlikte, IL-6 çoğalmanın merkezi faktörüdür. MM patogenezinde IL-6 proliferasyon mekanizmasında, MM hücreleri ile kemik iliği stromal hücreleri arasındaki parakrin hücre-hücre etkileşimi ve tümöral hücreler tarafından IL-1 gibi çeşitli moleküllerin üretimi rol almaktadır. Yapılan klinik araştırmalarda serum IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin korelasyon gösterdiği ve hastalığın şiddeti ile ilerlemesinin göstergesi olduğunu gösterilmiştir (24) (Şekil 2.1).

2.1.4. Klinik

Hastalar bulantı, kusma, halsizlik veya kilo kaybı gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvurabilir (25). Bunların dışında kemik ağrısı, kolay morarma, kanama ve altta yatan anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, trombositopeni ve hipogamaglobulinemi belirtilerini yansıtan tekrarlayan enfeksiyonlar olabilir (Tablo 2.1) (26).

Tablo 2.1. Multiple myelom semptom ve bulgular (26)

Belirti	Hastalar (%)
Spontan kemik ağrısı	66
Yorgunluk	32
Kilo kaybı	12
Enfeksiyon ve kanama	<15
Parestezi	5
Tümör ateşi	<1
Serum ve idrarda M proteini	97
Litik lezyonlar, osteoporoz veya düz radyografide kırık	79
Hemoglobin<12 g/dL	73
Kreatin>2 mg/dL	19
Kalsiyum>11 mg/dL	13
Vizkozite>4 cP	<7

Multipl miyelomlu hastaların hemen hemen hepsinde anemi, hastalığın bir noktasında ortaya çıkar (25). Kemik hasarı hastaların %85'inden fazlasında olur. Bunun sonucunda şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi ve sinir basısı meydana gelebilir (27).

2.1.5. Laboratuvar

Multipl miyelomlu hastaların tanısında ve hastalığın yönetiminde laboratuvar tetkikleri önemli bir role sahiptir. Çeşitli kimyasal ve moleküler testler hastalığın ilerlemesini, tedavi yanıtını ve nüksü değerlendirmede rutin olarak kullanılmaktadır (28).

2.1.5.1. Anemi ve Periferik Yayma

Tanı anında hastaların %70'inde anemi vardır. Aşıkâr anemisi olan hastalar yorgunluk, efor dispnesi, anjina şikayetleri ile gelebilirler. Anemi genellikle

normokromik, normositiktir ancak nadiren makrositoz da olabilmektedir. Periferik yaymada rulo formasyonu görülebilir (29). Periferik kanda %5 veya daha fazla plazma hücresi görülmesi plazma hücreli lösemiye düşündürür (30).

Multipl myelomda aneminin asıl nedeni myelom hücrelerinin eritroblast apoptozunu indüklemesidir. Plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonu sonucu eritroid öncüllerinin sayısının azalmasına, pro-eritroblastların ve koloni oluşturan ünite-eritroid (CFU-E) hücrelerinin eritropoetine yanıtın azalmasına neden olur. Kronik inflamasyon nedeniyle aşırı IL-6 salınımı hepsidin üretiminin artması demir kullanımının azalmasına neden olur. Bir başka neden ise böbrek yetmezliği gelişmesi ile eritropoetin sentezinin azalmasıdır (31,32).

2.1.5.2. Hiperkalsemi

Tanı anından hastaların yaklaşık %30'unda hiperkalsemi vardır. Hastaların birçoğunda hipoalbuminemi ve hiperkalsemi birlikte olduğundan düzeltilmiş toplam serum kalsiyum ölçümlerinin kullanılması önerilmektedir (33).

Başlıca neden yaygın tümöre bağlı kemik yıkımıdır. Myelom hücreleri tarafından salgılanan veya lokal mikro çevredeki diğer hücreler tarafından aşırı sekrete edilen nükleer faktör-kappa B ligand (RANKL), tümör nekrozis faktör (TNF) ve makrofaj inflamatuvar proteini-1 (MIP-1) alfa gibi güçlü sitokinlerin neden olduğu artmış osteoklastik kemik yıkımıdır (34).

2.1.5.3. Böbrek Hasarı

Multiple myelomda %22-43 oranında böbrek hasarı izlenir ve prognostik öneme sahip olan bir komplikasyondur (35). Yeni tanı alan myelom hastalarının %10 kadarında tanı anında diyaliz ile renal replasman gerektirecek düzeyde böbrek hasarı vardır (36).

Hasarın patofizyolojisi karışık olmakla birlikte myelomda aşırı üretilen immunglobulin (Ig) hafif zincirler, proximal tübüldeki absorpsiyon mekanizması bozulması nedeniyle distal tübüllere ulaşır ve burada Tamm-Horsfall proteinleri ile sıralı şekilde dizilerek tübüler tıkanıklığa yol açar. Serbest hafif zincirler direk etki ile proximal tübülde fonksiyonel bozulmaya yol açarak Fanconi Sendromu olarak isimlendirilen; glukozüri, aminoasidüri, hipofosfatemi ve hipoürisemi gibi laboratuvar bulguları olan klinik tabloya yol açar (31).

Ayrıca monoklonal serbest hafif zincirlerin böbrek başta olmak üzere kalp, karaciğer, ince barsak gibi organlarda birikimi ile hafif zincir amiloduzu (AL) meydana getirerek böbrek hasarı oluşturabilir (31). Renal hasara oluşmasına dehidratasyon, enfeksiyon, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve kontrast madde kullanımı gibi diğer nedenler de, hafif zincirlerin toksik etkilerini artırarak katkıda bulunur (36).

2.1.5.4. Monoklonal Proteinler

MM'da kemik iliğini infiltre eden malign plazma hücreleri tarafından monoklonal protein veya M protein olarak adlandırılan anormal immünglobulinler üretilir. Monoklonal proteinlerin tanımlanmasında serum serbest hafif zincir (FLC) analizi, serum protein elektroforezi, serum ve/veya idrar immünfiksasyon kullanılır. Serum protein elektroforezi monoklonal bir bandın varlığını gösterirken; immünfiksasyon, Ig alt gruplarını (Ig A, G, M) tanımlar ve kappa, lambda gibi hafif zincir içerip içermediğini, oranını ve miktarı gösterir. Bu şekilde multipl myelom alt tipleri de belirlenmiş olur. Bu üç testin birlikte kullanılması multipl myelom tanısında %97-98 duyarlığa ulaşmayı sağlamaktadır. M proteini tespit edilemeyen hastalar 'sekretuar olmayan myelom' olarak adlandırılabilir (29,37,38).

Sekretuar olmayan myelom tanısı kemik iliği biyopsisi ve görüntüleme tetkikleri ile konur. Diğer bir grup da oligo sekretuar myelomdur. Serum M proteinini <1 g/dl veya idrar M proteinini <200 mg/24 saat'ten küçük olmasıyla tanı alır. Bu hastalarda başlangıçta FLC seviyesi veya oranı anormal olabilir (39,40).

2.1.5.5. Beta-2 Mikroglobulin (β -2 MG)

β -2 MG, aktive edilmiş T ve B lenfositlerince sentez edilen düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), edinsel immun yetmezlik sendromu, multiple myelom, lösemi ve lenfoma gibi çeşitli hematolojik ve inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır. Myelomda tanı için önemi olmamakla birlikte önemli bir prognoz göstergesidir. Uluslararası Evreleme (ISS) sisteminde kullanılmaktadır (41,42).

2.1.5.6. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH karaciğer, böbrek, miyokard, iskelet kası ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere vücutta her yerde bulunabilen bir enzimdir. Kansere hücrelerinde aerobik ortamda, anaerobik bir mekanizmaya geçiş olarak tanımlanan Warburg etkisi prensibi vardır. LDH bu mekanizmalar da göz önüne alındığında tümör davranışında çok önemli bir rol oynamaktadır. Beş izoenzimi vardır. Kansere hücrelerinde belirgin olarak sentez edilen LDH5'tir. LDH yüksekliği solid kanser türlerinde olduğu gibi myelomda da fazla tümör yükü ile ilişkilidir (43).

2.1.5.7. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Basit ve oldukça sık kullanılan ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir laboratuvar parametresidir. Venöz kanın dik bir tüpte belli bir süre bekletilerek eritrositlerin çökme mesafesinin ölçümüdür. Fiziksel faktörler, cinsiyet, hastanın kullanmış olduğu ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir (44).

Akut faz reaksiyonlarında ESH artışının muhtemel nedeni fibrinojendir. Kronik hastalıklarda ise fibrinojen, immünglobülinlerin mono veya poliklonal çoğalması artışa neden olmaktadır (45). Proteinin pozitif yükü eritrosit zarı üzerindeki sialik asidin negatif yükünü nötralize ederek birbirlerini itme eğilimini azaltarak hücrelerin daha hızlı çökmesine neden olur (1).

2.1.5.8. Kemik İliği

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi hematolojik malignitelerde tanı ve evreleme amaçlı kullanılan minimal invaziv bir işlemdir. Nedeni bilinmeyen ateş, hematolojik olmayan maligniteler, enfektif durumlarda da tanı ve tedavi yanıt amaçlı kullanılabilir. Multipl myelomda kemik iliği tutulumu diffüz olmaktan ziyade fokal olabilir (46).

2.1.6. Tanı

Başvuru anında semptomlar spesifik değildir ve semptomların var olma süresi değişkendir. Anamnez ve fizik muayene bulguları ile birlikte biyokimya testleri, kemik iliği sitogenetik incelemesi, radyolojik görüntülemeyle tanı konur (47).

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalıkları) ve SLİM- kemik iliğinde % 60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı olarak belirlenmiştir ve bu bulguların bütününe myelom tanımlayıcı olaylar denmiştir (25,47–50) (Tablo2.2).

Tablo 2.2. Multipl Myelom Tanımlayıcı Olaylar (25,48,49)

SLİM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları (Aktif myelomu tanımlayan olaylar)
Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı> %60	Artmış Serum Kalsiyum düzeyi: Serum Kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya Serum Kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması
Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı> 100*	Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması
Tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	Anemi: Hemogloblin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemogloblin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması
	Kemik Lezyonları: Direk grafide, (MR) Tüm Vücut BT veya PET-BT'de 5 mm veya daha büyük, bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması.

* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır.

MM ayırıcı tanısı plazma hücresi proliferatif bozukluklarını içeren spektrumdan dışlanarak yapılır. Bu spektrumda Tablo 2.3'te de gösterildiği gibi IgM dışı MGUS, IgM MGUS, hafif zincir MGUS, SMM, MM, soliter plazmositom, minimal kemik iliği tutulumu ile soliter plazmasitom, plazma hücreli lösemi, primer amiloidoz, POEMS sendromu yer almaktadır. MM, sessiz premalign evre olarak da tanımlanan MGUS aşamasından sonra gelişir. Hastaların çok az bir kısmı da MM ile MGUS arasında bir fenotipe sahip olan SMM aşamasında yer alır. MGUS ve SMM asemptomatiktir ve herhangi bir nedenle laboratuvar çalışmaları sırasında monoklonal protein tespit edildiğinde tesadüfen tanı alırlar. MGUS yılda %1 oranında MM'a ilerlerken SMM yaklaşık %10 oranında ilerleme gösterir (25,49,50).

Tablo 2.3. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) MM ve İlişkili Plazma Hücre Hastalıkları için Tanı Kriterleri (25,49)

Plazma Hücreli Hastalık	Kriterler
IgM Dışı MGUS	Kriterlerin tamamı karşılanmalıdır: - Serum monoklonal protein (IgM olmayan tip) <3 g/dL - Klonal kemik iliği plazma hücreleri <%10* - Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarının olmaması
IgM MGUS	Kriterlerin tamamı karşılanmalıdır: - Serum IgM monoklonal protein <3 g/dL - Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyon <%10 - Altta yatan lenfoproliferatif bozukluğa bağlanabilecek anemi, yapısal semptomlar, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali kanıtı yok
Hafif Zincir MGUS	Tüm kriterler karşılanmalıdır: - Anormal FLC oranı (<0.26 veya >1.65) - İlgili hafif zincir seviyesinin artması (oranı > 1.65 olan hastalarda artmış kappa FLC ve oranı 0.26 < olan hastalarda lambda FLC'nin artması) - İmmünofiksasyonda immünoglobulin ağır zincir ifadesi yok - Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının olmaması - Klonal kemik iliği plazma hücreleri <%10 - İdrar monoklonal proteini < 500 mg/24 saat
SMM	Her iki kriterde karşılanmalıdır: - Serum monoklonal proteini (IgG veya IgA) ≥ 3 g/dL veya idrar monoklonal proteini 24 saatte ≥ 500 mg ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri %10-60 - Miyelom tanımlayan olayların veya amiloidozun olmaması
Soliter Plazmositom	Dört kriterin tümü karşılanmalıdır: - Klonal plazma hücrelerinin kanıtı ile kemik veya yumuşak doku biyopsisi kanıtlanmış soliter lezyonu - Klonal plazma hücrelerinin kanıtı olmayan normal kemik iliği - Omurga ve pelvisin normal iskelet incelemesi ve MRI'si (veya BT) (primer soliter lezyon hariç) - Lenfo-plazma hücre proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarının olmaması
Minimal Kemik İliği Tutulumu ile Soliter Plazmasitom**	Dört kriterin tümü karşılanmalıdır: - Klonal plazma hücrelerinin kanıtı ile kemik veya yumuşak doku biyopsisi kanıtlanmış soliter lezyonu - Klonal kemik iliği plazma hücreleri <%10 - Omurga ve pelvisin normal iskelet incelemesi ve MRG'si (veya BT) (primer soliter lezyon hariç) - Lenfo-plazma hücre proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarının olmaması

Tablo 2.3 (Devam)

Plazma Hücreli Lösemi	• Periferik kanda dolaşan klonal plazma hücreleri >2000 per μL (2×10^9 per L) veya lökositlerin %20'si, plazma hücreli lösemi tanımlar • Serum monoklonal protein, kemik iliği infiltrasyonu veya miyelomla ilişkili organ veya doku bozukluğu veya CRAB kriterlerinin varlığı tanıyı destekler, ancak gerekli değildir
Waldenström Makroglobulinemi	Her iki kriter de karşılanmalıdır: 1. IgM monoklonal gammopati 2. Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyon $>\%10$ Diğer olası bulgular: 1. Tipik immunfenotipte lenfoplazmositik infiltrasyon olması 2. Tipik halinde anemi, hepatosplenomegali ve sistemik semptomlar
Amiloid hafif zincir (Primer) Amiloidozu	Kriterlerin tamamı olmalıdır: • Bir plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilen amiloid ile ilişkili sistemik sendromların varlığı (böbrek, karaciğer, gastrointestinal yol veya periferik sinir tutulumu) • Dokuların amiloid Kongo kırmızısı ile boyanması veya amiloid fibrillerin elektron mikroskopunda gösterilmesi • Amiloidin spektrometri tabanlı proteomik analiz veya immünoelektron mikroskobu kullanılarak doğrudan incelenmesiyle amiloidin hafif zincirle ilişkili olduğuna dair kanıt belirlenir • Monoklonal plazma hücresi proliferatif bozukluğunun kanıtı
POEMS Sendromu (Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M protein, cilt değişiklikleri)	Her iki kriteri de karşılamalıdır: 1. Polinöropati 2. Monoklonal plazma hücresi proliferatif bozukluğu Ek olarak en azından bir majör kriter 1. En uzun boyutu >0.8 cm olan osteosklerotik veya sklerotik/litik lezyon 2. Castleman hastalığı 3. Normalin üst sınırının en az üç ila dört katı artmış serum endotel büyüme faktörü seviyeleri Ek olarak en azından bir minör kriter: 1. Organomegali (hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopati) 2. Extravasküler volüm artışı (Periferik ödem, asit veya plevral efüzyon) 3. Endokrinopati (diyabetes mellitus veya hipotiroidizm hariç) 4. Cilt değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikozis, hemangioma, teelnjektazi) 5. Papilödem 6. Trombositoz veya polistemi

* Kemik iliği düşük riskli MGUS'lu hastalarda (IgG tipi, M protein <15 g/L, normal serbest hafif zincir [FLC] oranı) miyelom ile ilgili klinik özellikler olmayan hastalarda ertelenebilir.

** %10 veya daha fazla klonal plazma hücrelerine sahip soliter plazmasitom, multipl miyelom olarak kabul edilir.

2.1.7.Evreleme

MM evrelemesinde 1975 yılında tanımlanan Durie-Salmon Sistemi (DSS) ve Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System-ISS) kullanılır. Revize edilmiş ISS'de (RISS) ise laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ve FISH yoluyla tespit edilen kromozomal anormallikler gibi prognostik parametreler ISS ye eklenir. ISS, DSS' ye göre daha yaygın kullanılmaktadır (42,51,52).

Tablo 2.4. Durie-Salmon Sistemi (42)

Evre 1	- Hb >10 g/dL - Ca <12 mg/dL - Osteolitik lezyon yok ya da soliter plazmasitom mevcut - Düşük paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG <50 g/L, IgA <30 g/L, idrarda hafif zincirler <4 g/gün
Evre 2	Evre I ve III arası bulgular
Evre 3	- Hb <8.5 g/dL - Ca >12 mg /dL - İleri düzeyde kemik lezyonları - Yüksek paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG >70 g/L, IgA >50 g/L, idrarda hafif zincirler >4 g/gün
A; Serum Kreatinini <2 mg/dL, B; Serum Kreatinini ≥2 mg/dL	

Tablo 2.5. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (22)

Evre	ISS
I	- Serum β_2-mikroglobulin <3.5 mg/L - Serum albümini ≥3.5 g/dL
II	Evre I ve III olmayanlar
III	β_2-mikroglobulin >5.5 mg/L

Tablo 2.6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (RISS) (53)

Evre		5 Yıllık Sağ Kalım Oranı
I	- Serum albümini ≥3.5 g/dL - Normal serum laktat dehidrogenaz - Yüksek riskli sitogenetik yok	82
II	Aşama I veya III için kriterlere uymuyor	62
III	- Serum β_2-mikroglobulin >5.5 mg/L - Yüksek riskli sitogenetik t(4;14) OR t(14;16), veya del (17p) veya yüksek serum laktat dehidrogenaz	40

2.1.8.Prognoz

MM'da ortalama sağ kalım 5-7 yıl olmasına rağmen konakçı faktörlere, tümör yüküne, sitogenetik anomalilere ve tedaviye yanıtı bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (53).

Prognoza etkisi olan parametreler arasında yaş, performans durumu, serum albümin düzeyi, böbrek hastalığı, komorbiditeler, LDH, β_2 -mikroglobulin düzeyi ve

t(14,20), del(17p) gibi bazı sitogenetik anomaliler sayılabilir (53,54). Serum LDH ve β_2 -mikroglobulin yüksekliği kötü prognostik faktördür (13).

2.1.9. Tedavi

Yeni tedavi seçenekleri ile tedaviye yanıt ve genel sağ kalım oranlarında artış olmasına rağmen MM hala tedavi edilemez bir hastalıktır (22). MM'da sitogenetik anormalliklerin saptanması, risk sınıflaması ve riske uyarlanmış yeni tedavi stratejileri belirlenmesi açısından son yıllarda daha fazla önem kazanmıştır (55).

Yeni tanı alan MM hastasında tedavi seçiminde yönlendiren iki durum vardır: otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT) için uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır. ASCT'ye uygunluk yaş, cinsiyet ve komorbidetelerden etkilenmektedir (56).

Yakın zamanda onaylanmış ajanları içeren kombinasyon rejimlerini değerlendiren klinik çalışmalar, miyelom hastalığı sürekliliği boyunca hastaların, minimal rezidüel hastalık (MRD) olmaması ve iyileştirilmiş sonuçlar dahil olmak üzere derin ve kalıcı yanıtlar elde edebildiklerini göstermektedir. Ancak ilk tedaviden sonra uzun süreli bir yanıt elde edilen çoğu hasta sonuçta nüks eder ve/veya tedaviye dirençli hale gelir. Sınırlı örtüşen toksisiteye sahip yüksek etkili hedefe yönelik ajanların artan mevcudiyeti, terapötik paradigmayı palyatif iki ilaç kombinasyonlarından modern, etkili üç veya dört ilaçtan oluşan kombinasyon tedavilerinin kullanımına doğru olan ilgiyi artırmıştır (57,58).

Ayrıca akut böbrek hasarı, hiperkalsemi, omurilik bası semptomları, hipervizkozite bulguları gibi semptomları olan hastaların tedavisinde de şikayete yönelik radyoterapi, bifosfonatlar, intravenöz sıvı desteği, hemodiyaliz, plazmaferez gibi ek uygulamalar tedaviye eklenmektedir (59).

MM tedavisinde mevcutta bulunan aktif olan ilaçlardan iki veya daha fazlasını kullanan çok sayıda rejim vardır. Tedavi temelindeki esas sınıflarda alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immünomodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteazom inhibitörlerini (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) bulunur. Daratumumab ve isatuximab MM tedavisinde giderek önemi daha da artan CD38'i hedef alan monoklonal (M) antikorlardır. Diğer aktif onaylı ajanlar arasında SLAMF7 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor olan elotuzumab; bir histon deasetilaz inhibitörü olan

panobinostat ve bir exportin-1 (XPO1) inhibitörü olan selinexor vardır. Elotuzumab, panobinostat ve selinexor'un tek başlarına önemli bir tek ajan aktivitesine sahip olmadıkları görülmektedir, ancak diğer aktif ilaçlarla kombinasyon halinde terapötik etkilerini ortaya çıkmaktadır. Antrasiklinler (doksorubisin ve lipozomal doksorubisin) MM tedavisinde minimal tek ajan aktivitesi gösterirler. Ancak diğer aktif ajanların mevcudiyeti göz önüne alındığında MM tedavisinde nadiren kullanılırlar. Bununla birlikte doksorubisin, agresif veya refrakter MM için bazı çok ajanlı kombinasyon rejimlerine dahil edilmektedir (56).

2.1.9.1. Yeni Tanı Alan Multipl Myelom Hastalarında Tedavi

Yeni tanı alan MM tedavisi, ASCT ye uygunluk ve risk sınıflamasına göre şekillenmektedir. Genel olarak ASCT uygunluk yaş, performans durumu ve komorbiditeler göz önüne alınarak değerlendirilmektedir (56). Amerika Birleşik Devletleri'nde, üst yaş sınırı daha esnektir ve hastalar iyi bir işlevsel duruma ve minimum komorbiditeye sahiplerse, 75 yaşına kadar nakil yapılabilir. Buna karşılık, diğer birçok ülkede ASCT için üst sınır olarak 65 yaş kabul edilmektedir. ASCT tedaviye tam yanıt oranlarını artırır ve genel sağ kalımı 12 ay uzatmaktadır. ASCT yapılanlarda tedaviye bağlı mortalite %1-2'dir (53).

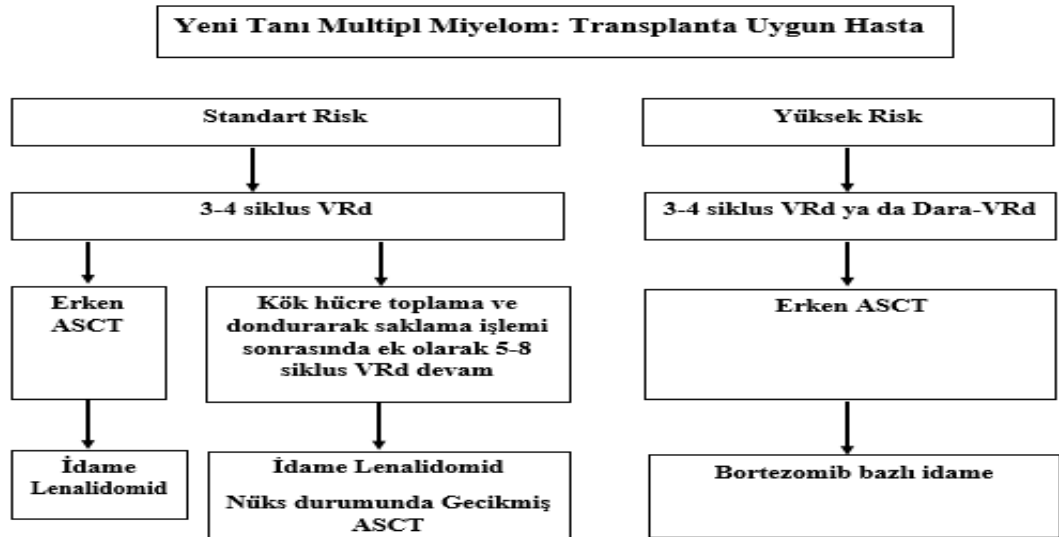
ASCT'ye uygun standart risk grubundaki hastalarda ASCT sonrasında idame lenalidomid tedavisine geçilir. Alternatif olarak tedaviyi tolere eden ve iyi yanıt veren hastalarda 8-12 kür VRd sonrasında idame lenalidomid tedavisine geçilir. Yüksek riskli hastalarda ise indüksiyon sonrası ASCT yapılır ve bortezomib bazlı idame ile devam edilir (60).

MM için başlangıç tedavisi, ilaç varlığına göre ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Yeni teşhis edilen MM tedavisinde kullanılan en yaygın rejimler, lenalidomid ve deksametazon (Rd); bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRD); bortezomib, talidomid ve deksametazon (VTD) ve bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondur (VCD). Toksisiteyi en aza indirmek için tüm protokollerde (Rd, VRD, VTD, VCD, vb.) düşük doz deksametazon rejimi (haftada bir 40 mg) tercih edilir. Kırılgan olarak tanımlanan, 75 yaşında veya daha yaşlı veya zayıf olan hastalar, üçlü bir protokolü tolere edemeyebilir. Bu hastalarda, özellikle standart riskli hastalarda başlangıç tedavisi için Rd isabetli bir tercihtir. Ancak Rd seçilirse

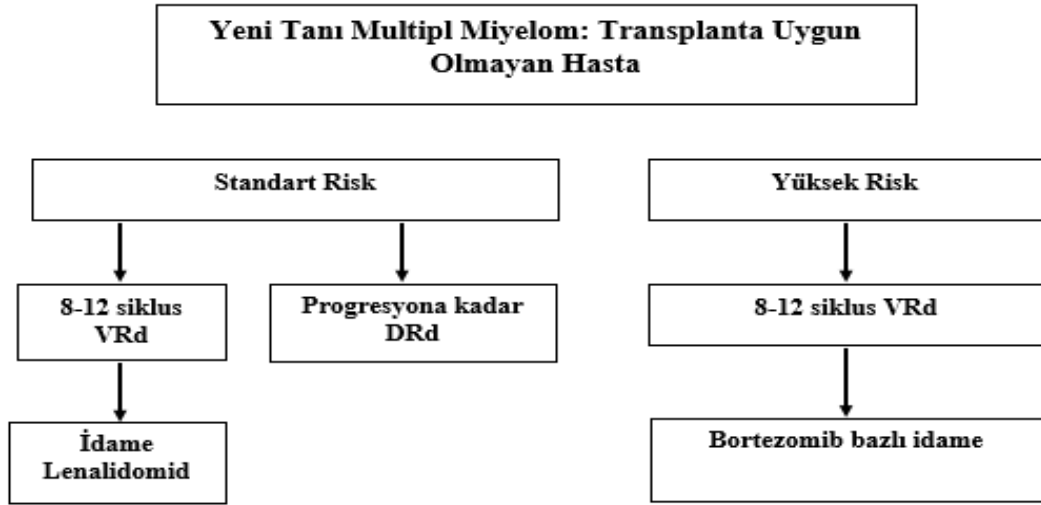
progresyona kadar uygulanması önerilmektedir. Mali imkanların sınırlı olması durumunda VCD gibi sınırlı süreli (12-18 ay) bir üçlü tedavi alternatif seçene olabilir (53).

Nakil için uygun hastalarda tedavi indüksiyon, ASCT, konsolidasyon ve idame olmak üzere dört basamak şeklindedir. ASCT için uygun hastaya öncelikle 3-4 kür indüksiyon tedavisi verilir. Sonrasında hematopoietik kök hücreler periferik kana mobilize edilir, toplanır ve dondurulur. Bu kök hücreler daha sonra yüksek doz kemoterapiden (genellikle melfalan) 1-2 gün sonra yeniden infüze edilir. Konsolidasyon tedavisi (yanıt derinliğini iyileştirmeyi amaçlayan sabit süreli kombinasyon tedavisi) şu anda standart bakım olarak kabul edilmemektedir, ancak yetersiz yanıt olan hastalarda düşünülebilir (53,56,61).

Yeni tanı alan transplantasyona uygun olan ve olmayan multipl myelom hastalarının tedavi algoritmaları Şekil 2.2 ve 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Transplantasyona uygun hastalarda yeni teşhis edilen miyelom tedavisine yaklaşım (56)



Şekil 2.3. Transplantasyona uygun olmayan hastalarda yeni teşhis edilen myelom tedavisine yaklaşım (56)

DRd: daratumumab, lenalidomide, dexamethasone

2.1.9.2. Relaps ve Refrakter Multipl Miyelomda Tedavi

MM tanılı hemen hemen tüm hastalar ilk tanıdan 3-4 yıl sonra nüks eder. Relapsta tedavi seçimi nüksün zamanı, önceki tedaviye cevap, nüksün agresifliği ve hastanın performans durumu gibi birçok faktörden etkilenir. Relaps MM'de remisyon süresi her rejimde azalır (56).

Genel olarak, üçlü bir rejim tercih edilir. Her nükste, hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilaç içeren bir rejim düşünülmelidir. Yavaş gelişen ilk nükslerde bazı yaşlı kırılğan hastalarda pomalidomid, deksametazon gibi ikili rejimler düşünülebilir. İkinci ve sonraki her nüksetmede, hastanın refrakter olmadığı en az iki yeni ilaca ve tercihen farklı bir ilaç sınıfından iki yeni ilaca sahip olmak amacıyla, ilk nükste kullanım için bahsedilen rejimlerden herhangi biri düşünülebilir (56).

2.1.9.3. Multipl Myelomda Tedaviye Yanıt Kriterleri

IMWG tarafından belirlenen, kemik iliği biyopsilerinin sonuçlarına ve serum ve idrar monoklonal proteinlerinin laboratuvar değerlendirmesine dayanan tedaviye yanıt kriterleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Standart IMWG Tedavi Yanıt Kriterleri (22)

Sıkı tam yanıt	Aşağıda tanımlandığı gibi tam yanıt artı normal FLC oranı ve immünohistokimya ile kemik iliği biyopsisinde klonal hücrelerin yokluğu (≥ 100 plazma hücresi sayıldıktan sonra sırasıyla κ ve λ hastalar için κ/λ oranı $\leq 4:1$ veya $\geq 1:2$)
Tam yanıt	Serum ve idrarda negatif immünfiksasyon ve kemik iliği aspiratlarında herhangi bir yumuşak doku plazmasitomunun ve $<5\%$ plazma hücrelerinin kaybolması
Çok iyi kısmi yanıt	Serum ve idrar M-Proteini immünfiksasyonla saptanabilir ancak elektroforezde değil veya serum M-proteininde $\geq 90\%$ azalma ve idrar M-protein seviyesinde 24 saatte <100 mg
Kısmi yanıt	Serum M-proteininde $\geq 50\%$ azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininde $\geq 90\%$ veya 24 saatte <200 mg azalma; Serum ve idrar M-proteini ölçülemiyorsa, M-protein kriterleri yerine dahil olan ve olmayan FLC seviyeleri arasındaki farkta $\geq 50\%$ 'lik bir azalma gereklidir; Serum ve idrar M-proteini ölçülemiyorsa ve serumsuz ışık testi de ölçülemiyorsa, başlangıç kemik iliği plazma hücre yüzdesinin $\geq 30\%$ olması koşuluyla, M-proteini yerine plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ 'lik bir azalma gerekir. Bu kriterlere ek olarak, eğer başlangıçta mevcutsa, yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda $\geq 50\%$ 'lik bir azalma da gereklidir.
Minimum yanıt	Serum M-proteininde $\geq 25\%$ ancak $\leq 49\%$ azalma ve 24 saatlik idrar M-proteininde $50-89\%$ azalma. Yukarıda listelenen kriterlere ek olarak, eğer başlangıçta mevcutsa, yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda $\geq 50\%$ 'lik bir azalma da gereklidir.
Stabil hastalık	Yanıt göstergesi olarak kullanılması önerilmez; hastalığın stabilitesi en iyi şekilde ilerleme süresi tahminleri sağlanarak tanımlanır. Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt veya ilerleyici hastalık kriterlerini karşılamıyor.
İlerleyen hastalık	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri veya daha fazlası: Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasında onaylanmış en düşük yanıt değerinden 25% 'lik artış: Serum M-proteini (mutlak artış ≥ 0.5 g/dL olmalıdır); En düşük M bileşeni ≥ 5 g/dL ise serum M-protein artışı ≥ 1 g/dL; İdrar M-proteini (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat olmalıdır); Ölçülebilir serum ve idrar M-protein seviyeleri olmayan hastalarda, dahil olan ve olmayan FLC seviyeleri arasındaki fark (mutlak artış >10 mg/dL olmalıdır); Ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri ve ölçülebilir dahil FLC düzeyleri olmayan hastalarda, başlangıç durumuna bakılmaksızın kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq 10\%$ olmalıdır); Yeni lezyon(lar)ın ortaya çıkması, >1 lezyonun plazmasitoma boyutundaki en düşük değerden $\geq 50\%$ artış veya kısa ekseninde >1 cm bir önceki lezyonun en uzun çapında $\geq 50\%$ artış; Hastalığın tek ölçüsü bu ise, dolaşımdaki plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ artış (μL başına minimum 200 hücre)

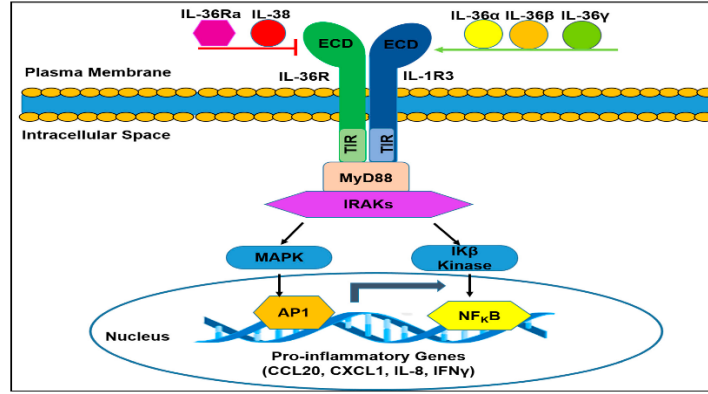
2.2. İnterlökin 36 Alfa, Beta ve Gama

Sitokin genel bir isimdir. Salgılandıkları hücrelere göre lenfositler tarafından yapılan sitokin lenfokin, monositler tarafından yapılan sitokin monokin, kemotaktik aktiviteye sahip sitokinler kemokin ve lökositler tarafından yapılan ve diğer lökositler üzerinde etkili olan sitokinler interlökin olarak isimlendirilir (62).

On bir üyeden oluşan IL-1 süper ailesinin üyesi olan IL-36; alfa, beta ve gama olmak üzere üç agonistten oluşmaktadır (63). IL-1 ailesinin tam bir biyoaktif molekül olması için N-terminal bölünmesine gereksinimleri vardır. IL-36 alfa, beta ve gama N-terminal bölünmeyle normal formlarına göre 1000-10.000 kat artmış etki gösterebilmektedirler (64,65). Katepsin G, elastaz, proteinaz-3 ve nötrofil kaynaklı proteaz IL-36 alfa, beta ve gamanın biyolojik etkilerini 500 kata kadar artıran enzimlerdir (66). IL-36 alfa aktivasyonunda lizin-3 (Lys3) ve alanin-4 (Ala4) bölünmesi için hem katepsin G hem de elastaz gereklidir; bununla birlikte katepsin G, IL-36 betayı kalıntı arginin-5'ten (Arg5) ayırır. Buna karşılık, endotel hücreleri tarafından salgılanan katepsin S, IL-36 gamayı glutamat-17 (Glut17) ve serin-18 (Ser18) kalıntıları arasında parçalayabilir (67).

IL-36 monositler, T/B lenfositler, dalak, kemik iliği, bademcikler, cilt ve lenf nodlarında ifade edilmektedir (64). IL-36 sitokin ailesinin hücrelerden nasıl salgılandığı net değildir. IL-36 sitokinleri hem kaspaz-1 bölünme bölgelerinden hem de sinyal peptit dizilerinden yoksundur (67). Sinyal dizisi içermemeleri nedeni ile endoplazmik retikulum aracılığıyla aktif sekresyona uğramazlar. İnsan makrofajları IL-36Ra ve IL-36 betayı yapısal olarak ifade ederken IL-36 alfa ve gama ifadesi tol benzeri reseptör (TLR) uyarısı ile tetiklenir (66).

Hücre sinyal iletiminde IL-36 reseptörü (IL-36R), reseptör antagonisti (IL-36Ra) ve aksesuar proteinin (IL-1RAcP) aktif rol aldığı bir mekanizma söz konusudur. İnterlökin reseptör aktivasyonu, agonist ile IL-R bağlanması ile başlayan sonrasında ortaya çıkan komplekse IL-1RAcP eklenmesiyle iki aşamalı olarak gerçekleşir. Bu üçlü kompleks oluşumu NF-kB ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yollarını aktive eden myeloid farklılaşma birincil yanıt-88 (MyD88) ve IL-1 reseptör ilişkili kinazların (IRAK) eklenmesiyle sonuçlanır (63,68,69) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. IL-36 Hücre Sinyal Aktivasyonu (69)

IL-36 ve reseptörü aracılı sinyal mekanizmalarının organ yetmezliği veya bozukluğuna yol çan fibrozisi yöneten süreçlerde rol aldığı in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. IL-36R, epitel ve deri hücrelerinde başta olmak üzere insan izoformu yemek borusu, tiroit, böbrek, cilt, adrenal bez ve safra kesesinde yüksek oranda sentez edilmektedir (69). Ancak IL-36 mRNA'sının en yüksek oranda keratinositlerde sentez edildiği görülmüştür (63).

IL-36 beta kendi sentezini uyarabilir, bu özelliği ile IL-1'in otokrin/parakrin döngüsüne benzemektedir. IL-17 ve TNF, keratinositlerde IL-36 alfa, IL-36 beta ve IL-36 gama sentezini uyarıcı molekülüdür. Epidermal büyüme faktörünün de (EGF) deride IL-36 alfa ve IL-36 beta sentezinde rol aldığı da farklı çalışmalarda görülmüştür (64).

Yoğun inflamatuvar uyarılara maruz kalan bronş epitelinde IL-36 gama artışı tetiklenmiştir. Psöriazis hastalarının enfekte olmuş ciltlerinde ve atopik dermatitli hastaların lezyonlu derilerinde yüksek oranda IL-36 alfa ve gama sentezlenmektedir (66).

IL-1 ailesinin diğer üyelerinin aksine IL-36, fare kemik iliği kaynaklı dentritik hücrelere (DC) nispeten güçlü bir proinflamatuvar uyarıcı sağlayabilir ve CXCL1, CCL1, CXCL10 ve CCL3 gibi kemokinlerin yanı sıra TNF- α , IL-6 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin sentezlerini uyarmasına neden olduğu görülmüştür. Ayrıca IL-12 ve IL-23 gibi T hücresi ile bilgilendirilmiş sitokinlerin sentezini uyarırken, MHCII, CD40, CD80 VE CD86 artışıyla DC olgunlaşmasını uyarabilir. Bu veriler ışığında IL-36 ailesinin DC

proinflatuar yanıtlarını önemli ölçüde artırabileceğini ve T hücrelerinin sonraki farklılaşmalarını öğretebileceği görülmektedir (66).

Yapılan çalışmalarda miyelom hastalarından alınan plazma hücresi süpernatantlarının, anti-IL-1 β antikorlarını nötralize ederek inhibe edilen, güçlü osteoklast aktive edici faktör (OAF) aktivitesi özelliği olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-1 beta güçlü OAF aktivitesine sahiptir, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırabilir ve parakrin IL-6 salgılanmasını uyarabilir. IL-1betanın bu biyolojik etkileri, osteolitik kemik lezyonları, miyelom hücrelerinin kemik iliğine taşınması ve IL-6 kaynaklı hücre büyümesi gibi insan miyelomunun klinik özelliklerinin birçoğu ile yakından ilişkilidir (15).

2.3. İnterlökin 17

Naif CD23 T hücrelerini Th4 hücrelerine ayıran IL-17'ün keşfi, hücrel bağışıklık anlayışımızı ikilemli Th1 ve Th2 merkezli bir görüşün ötesine genişletti (70). IL-17 birçok bakteriyel, fungal, viral enfeksiyonlarla birlikte otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların da patogeneğinde rol alan bir sitokindir (71). Genellikle IL-17 olarak isimlendirilen interlökin 17-A (IL-17A), siklin D4+ (CD4+) hücrelerinin T yardımcı (Th17) alt kümesi tarafından üretilmektedir. IL-17 ailesinin 6 formu vardır (IL-17 A-F) (72,73).

IL-17A, IL-17B, IL-17C ve IL-17F; TNF ve IL-1 β gibi proinflatuar sitokinlerin fibroblastlardan ve periton eksüda hücrelerinden ifadesini uyarabilir ve nötrofil göçünü teşvik edebilir, bu da bu aile üyelerinin bazı hastalıkların gelişiminde benzer roller oynadığını düşündürmektedir (72).

İnterlökin-17 reseptörü (IL-17R) ailesi IL-17R A-E olmak üzere beş üyeden oluşmaktadır. IL-17 ailesi için fonksiyonel olan reseptörlerin homodimerler ve heterodimerlerden oluştuğu düşünülmektedir. Örneğin, IL-17RA ve IL-17RC'nin heterodimerleri, IL-17A ve IL-17F'nin homodimerleri ve heterodimerleri için bir reseptördür, IL-17RA ve IL-17RB'den oluşan heterodimer, IL-17E için bir reseptör görevi görür. Hem IL-17B hem de IL-17E, IL-17RB'ye bağlanır. IL-17C'nin yakın zamanda IL-17RE'ye bağlandığı ve NF-kB'yi aktive ettiği bildirilmiştir. IL-17RD, tercihen endotelyal, epitel ve düz kas hücrelerinde ifade edilir, ancak lökositlerde ifade edilmez. Bununla birlikte, bu reseptör için ligandlar henüz tanımlanmamıştır (72).

IL-17 reseptörleri benzersizdir, çünkü mevcut yapısal bilgi göz önüne alındığında, altı ana sitokin reseptör ailesinden hiçbirine uymazlar. Reseptörler, hücre dışı bölgede fibronektin III benzeri bir alan ve hücre içi bölgede bir SEF / IL-17R (SEFIR) alanı gibi korunmuş yapısal motifleri paylaşan tek geçişli, tip I transmembran alan içeren reseptörlerdir. IL-17 reseptörleri, IL-17 ailesi sitokinlerine homo- veya heterodimerler olarak bağlanır ve adaptör protein NF- κ B aktivatörü 1 (ACT1) ve E3 ubiquitin ligaz tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör proteini (TRAF) TRAF6 aracılığıyla sinyali iletir, bu da NF- κ B, MAPK ve CCAAT / arttırıcı bağlayıcı protein (C / EBP) yollarının aktivasyonuna yol açar (70,74).

IL-17 sitokin ailesi etrafında odak noktası haline gelen önemli yollar arasında IL-6/dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) β , IL-23/Th-17 ve IL-1 β yolları bulunmaktadır. Th17 hücrelerinin TGF β ve IL-6 ile uyarılması, IL-17A ve bazı durumlarda IL-10 üretimi ile sonuçlanır. IL-10, Th17 hücrelerinin enflamatuar aktivitelerini hafifletir (70).

IL-1 β , IL-6 ile hareket ettiğinde, IL-6, IL-23'ün ekspresyonunu STAT3 yoluyla düzenler, bu da IL-17 gen ekspresyonunu indükler ve retinoik asit reseptörü ile ilişkili yetim reseptör- γ t (ROR γ t) ifadesini arttırır. IL-23 ile gözlemlendiği gibi, IL-1 β ayrıca hücre metabolizmasını değiştirmek için IL-6 ile çalışır, böylece kaynakların sınırlı olduğu enflamatuar ortamlarda Th17 genişlemesine izin verir (70,74).

Bağırsak, cilt ve dalaktakiler gibi birkaç IL-17 üreten hücrede eksprese edilen aril hidrokarbon reseptörü (AHR), ROR γ t ile etkileşime girerek IL-17 sitokinlerinin üretiminde bir artışa neden olur. Ek olarak, ROR γ t'un bağırsak ve deridekiler gibi IL-1 üreten hücrelerin alt kümelerinde runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 1 (RUNX17) ile etkileşimi, potansiyel olarak IL-17 üreten hücre tiplerine doğru farklılaşmayı kaydırarak IL-17 sitokinlerinin üretiminde bir artışa neden olur (70).

IL-17A ayrıca IL-17C, IL-36 γ , IL-19 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini aktive eder. Ek olarak, IL-8 ve monosit kemoattractant protein-1 (MCP-1) üretimini arttırmak için IFN γ ile sinerjik olarak hareket eder. IL-17F, IL-17A'ya en homolog sitokin olmasının yanı sıra, IL-17A ile fonksiyonel benzerlikler de gösterir. IL-17F, proenflamatuar olan sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini uyarır, ayrıca doku yeniden şekillenen MMP'leri indükler ve antimikrobiyal peptidlerin (AMP) üretimini uyarır. Ayrıca IL-17F; TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, kemokin (C-X-C

matif) ligand (CXCL)1, CXCL8, CXCL10, intraselüler adezyon molekül (ICAM)1 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) üretimini uyarır (70).

Çoğu IL-17 ailesi sitokininin proinflamatuvar etkileri olsa da, IL-17E'nin (en az homolog IL-17 ailesi sitokini) hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyardığı bilinmektedir. IL-17E'nin sitokin ve kemokin hedefleri arasında IL-1 β , TNF, IL-6, IL-8, MCP-1, kemokin (C-C motif) ligand (CCL)5, CCL11 ve GM-CSF bulunur (70).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uyularak yapılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.02.2022 tarihli 2022-02/01 Karar No'lu onay alınarak yürütülmüştür. Çalışmanın mali desteği ise Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-2022-973 no'lu proje olarak sağlanmıştır.

3.1. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran yeni tanı alan ve hiç tedavi almamış 34 MM hastası alınmıştır. 1 hasta soliter plazmositom olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak da gönüllü, 18 yaş üstü, ek hastalığı ve düzenli kullandığı ilacı olmayan, gebe olmayan, sigara kullanmayan, aktif enfeksiyon bulunmayan, tanı almış aktif malignitesi ve malignite öyküsü olmayan 33 kişi alındı.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen 33 MM hastası ve 33 sağlıklı kontrol grubunun klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden, vefat etmiş olan MM hastalarının ölüm tarihlerine Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) ile hastane elektronik kayıtlarından ulaşıldı.

3.3. Hastaların Değerlendirilmesi

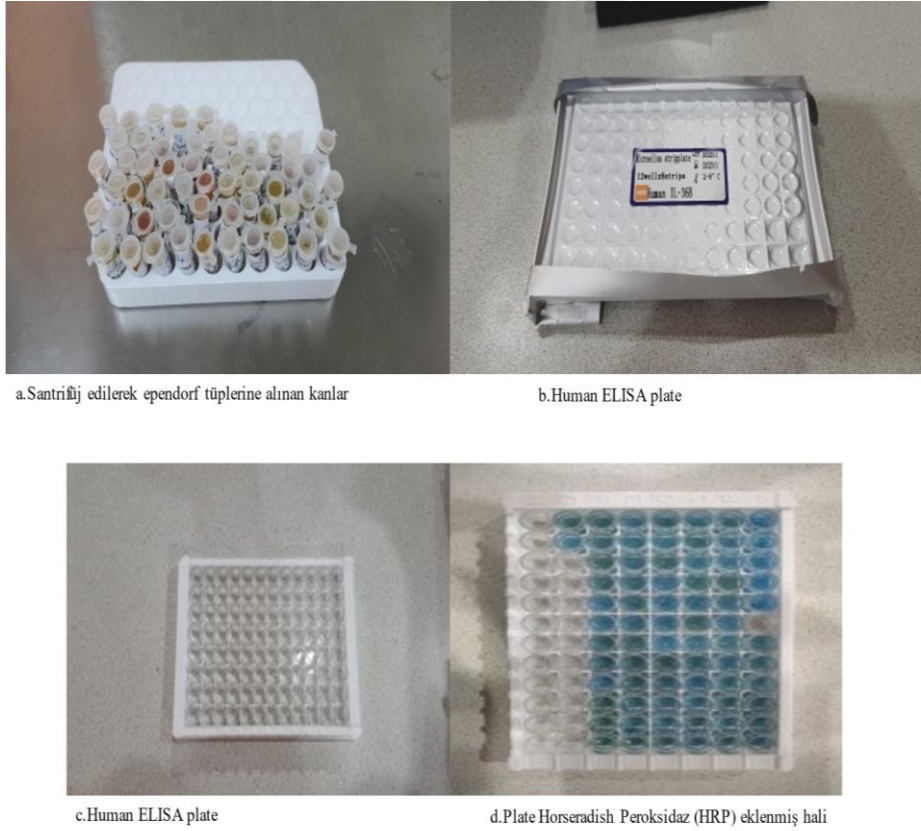
Sivas Cumhuriyet Üniversitesini İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran yeni tanı almış hiç tedavi almamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda rutin kan tetkikleri olarak başvuru anındaki tetkikleri kullanıldı. Hastaların klinik verilerine hastalar için poliklinik epikrizlerine yazılan anamnezlerden ulaşıldı. Tanı anı ve tedavi sonu laboratuvar değerlerine hastane otomasyon sisteminden SİSOFT programı aracılığıyla ulaşıldı.

Hastalık evreleri belirlenirken ISS sistemi kullanıldı. Tanı anından kırık varlığı durumuna pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET/BT), bilgisayarlı tomografi ve varsa magnetik rezonans görüntü raporlarına bakılarak karar verildi.

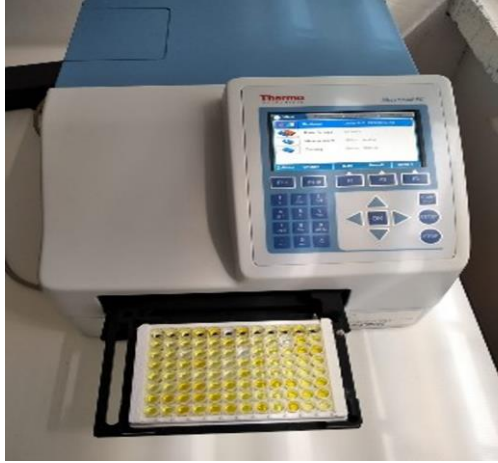
Genel sağ kalım, yaşayan hastalarda tanı tarihinden Nisan 2023'e kadar olan zaman, ölen hastalarda ise tanı anından ölüm tarihine kadar geçen süre ay olarak hesaplanarak elde edildi.

3.4. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışma yaptığımız dönem içerisinde Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran yeni tanı MM hastası ve sağlıklı kontrol grubundan IL-36 alfa, IL-36 beta, IL-36 gama, IL-17 düzeyleri ve laboratuvar ölçümleri için uygun tüplere periferik venden kan alındı. Alınan kanlar 4000 Rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ependorf tüp içerisinde -80 derecede muhafaza edildi. IL-36 alfa, IL-36 beta, IL-36 gama ve IL-17 ölçümleri için SunRed marka enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) kiti kullanıldı.



Sekil 3.1. Ependorf tüplerine alınmış kan örnekleri, ELISA plate



Thermo marka plate okuyucuya
çalışılmış olan ELISA kitleri
yerleştirilerek okuma yaptırılır

Şekil 3.2. Thermo marka ELISA plate okuyucu

3.5. İstatiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Ölçümler için ortalama, standart sapma ($Ort \pm ss$), minimum, maksimum, medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında iki grup için Mann Whitney/bağımsız gruplar t, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis/Tek yönlü ANOVA testi, gruplu değişkenlerin ilişkisinde Kikare testi, sayısal ölçümler arasındaki ilişkilerde Pearson/Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım sonuçlarına göre normal dağılımı sağlayan ölçümlerde t, ANOVA, Pearson korelasyon testleri, sağlamayan ölçümlerde Mann Whitney, Kruskal Wallis, Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. ROC analizi ve Kaplan Meier testi de kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Temel Veriler

Çalışmamıza Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvurmuş 33 MM hastası ve 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. MM hasta grubun %39.4'ü (n=13) 65 yaş altı, %60.6'sı (n=20) 65 yaş üstündeydi. Sağlam grupta ise %66.7'si (n=22) 65 yaş altı, %33.3'ü (n=11) 65 yaş altındaydı. MM hasta grubunun %39.3'ü (n=13) kadın, %60.6'sı (n=20) erkek; sağlam grubun ise %60.6'sı (n=20) kadın, %39.4'ü (n=13) erkekti (Tablo 4.1).

Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0.048<0.05$). MM hasta grubunda yaş daha yüksektir (%60.6). Cinsiyet ile grup ilişkisi anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Grup ile İlişkisi

n (%)		MM	Kontrol Grubu	Toplam	p
Yaş	65 altı	13 (39.4)	22 (66.7)	25 (37.9)	0.048*
	65 ve üstü	20 (60.6)	11 (33.3)	31 (62.1)	
Cinsiyet	Kadın	13 (39.4)	20 (60.6)	33 (50)	0.140
	Erkek	20 (60.6)	13 (39.4)	33 (50)	

* $p<0.05$ anlamlı ilişki var, $p>0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MM hasta grubu ile sağlam grup arasında yaş ($p=0.006<0.05$), BUN ($p<0.001$), kreatin ($p=0.001<0.05$), ürik asit ($p<0.001$), toplam protein ($p=0.001<0.05$), albumin ($p<0.001$), fosfor ($p=0.002<0.05$), magnezyum ($p=0.004<0.05$), hemoglobin ($p<0.001$), platelet sayısı ($p<0.001$), eritrosit sedimentasyon hızı ($p<0.001$) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. MM hasta grubunda yaş (68.73), BUN (28.94 mg/dL), kreatin (1.29 mg/dl), ürik asit (6.59 mg/dL), total protein (85.03 g/L), fosfor (4.3 mg/dL), magnezyum (8.32 mg/dL), eritrosit sedimentasyon hızı (85.42 mm/h) ölçümleri daha yüksek, sağlam grupta albumin (46.5 g/L), hemoglobin (14.05 g/dL), platelet sayısı ($293484.85 \times 10^6/L$) ölçümleri daha yüksektir. Diğer ölçümler gruplara göre anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klinik Ölçümlerin Hasta Gruplarına göre Karşılaştırılması

	MM		Kontrol Grubu		Toplam		p
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
Yaş	54-85 (69)	68.73±9.69	49-74 (63)	62.97±6.39	49-85 (64)	65.85±8.64	0.006*
BUN(mg/dL)	9-119 (22)	28.94±22.26	8-121 (12)	15.7±19.07	8-121 (15)	22.32±21.62	0.000**
Kreatin(mg/dl)	0-5 (1)	1.29±0.89	1-1 (1)	0.76±0.16	0-5 (1)	1.03±0.68	0.001*
Ürik asit(mg/dL)	2-13 (6)	6.59±2.21	3-6 (4)	4.33±0.97	2-13 (5)	5.46±2.04	0.000**
Total protein(g/L)	51-120 (85)	85.03±17.97	67-83 (75)	73.93±3.52	51-120 (75)	79.48±14.02	0.001*
Albumin(g/L)	19-46 (36)	34±6.85	41-53 (46)	46.5±2.66	19-53 (43)	40.25±8.14	0.000**
LDH(U/L)	81-628 (169)	206.33±120.45	124-242 (167)	171.33±28.99	81-628 (168)	188.83±88.7	0.908
Kalsiyum(mg/dL)	8-15 (9)	9.63±1.5	9-10 (10)	9.49±0.31	8-15 (9)	9.56±1.08	0.610
Fosfor(mg/dL)	2-8 (4)	4.3±1.31	3-5 (3)	3.48±0.48	2-8 (4)	3.89±1.06	0.002*
Magnezyum(mg/d L)	1-198 (2)	8.32±34.17	2-2 (2)	2.07±0.15	1-198 (2)	5.19±24.18	0.004*
WBC(10 ⁶ /L)	2040-12400 (5930)	6672.12±2648.42	3810-10590 (6450)	6545.45±1520.87	2040-12400 (6280)	6608.79±2143.81	0.813
Nötrofil(10 ⁶ /L)	560-9510 (3420)	4114.85±2278.51	2020-6820 (3460)	3739.39±1142.47	560-9510 (3440)	3927.12±1798.4	0.402
Lenfosit(10 ⁶ /L)	850-3480 (1790)	1931.52±696.55	1150-3080 (2160)	2152.73±493.05	850-3480 (2065)	2042.12±609.07	0.142
Hemoglobin(g/dL)	7-17 (10)	10.48±2.19	10-17 (14)	14.05±1.65	7-17 (13)	12.26±2.63	0.000**
Platelet Sayısı(10 ⁶ /L)	19000-876000 (223000)	242272.73±150432.97	188000-409000 (291000)	293484.85±59610.26	19000-876000 (254500)	267878.79±116430.57	0.000**
Eritrosit Sedimentasyon Hızı(mm/h)	9-137 (102)	85.42±40.2	2-38 (6)	9.67±10.17	2-137 (25)	47.55±47.99	0.000**

LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: White Blood Cell, MM: Multipl Miyelom

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testleri

MM hasta grubunda kadınlar ile erkekler arasında klinik ölçümler bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. MM Hasta Grubunda Klinik Ölçümlerin Cinsiyete göre Karşılaştırılması

MM grup	Kadın		Erkek		Toplam		p
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
BUN(mg/dL)	9-81 (19)	28.07±21.6	10-119 (22)	29.51±23.23	9-119 (22)	28.94±22.26	0.507
Kreatin(mg/dl)	0-5 (1)	1.3±1.18	1-3 (1)	1.29±0.67	0-5 (1)	1.29±0.89	0.238
Ürik asit(mg/dL)	2-12 (6)	6.21±2.65	4-13 (6)	6.85±1.9	2-13 (6)	6.59±2.21	0.427
Toplam protein(g/L)	63-109 (85)	81.74±14.22	51-120 (91)	87.17±20.1	51-120 (85)	85.03±17.97	0.405
Albumin(g/L)	19-45 (36)	36.08±6.78	21-46 (35)	32.65±6.72	19-46 (36)	34±6.85	0.164
LDH(U/L)	141-628 (186)	235.92±135.73	81-549 (154)	187.1±108.68	81-628 (169)	206.33±120.45	0.071
Kalsiyum(mg/dL)	8-11 (9)	9.4±0.74	8-15 (9)	9.78±1.84	8-15 (9)	9.63±1.5	0.409
Fosfor(mg/dL)	3-8 (4)	4.32±1.22	2-8 (4)	4.28±1.4	2-8 (4)	4.3±1.31	0.929
Magnezyum(mg/dL)	1-198 (2)	18.22±54.2	1-3 (2)	1.88±0.32	1-198 (2)	8.32±34.17	0.428
WBC (10 ⁶ /L)	3020-12400 (5600)	6800±3036.46	2040-10580 (6160)	6589±2443.69	2040-12400 (5930)	6672.12±2648.42	0.827
Nötrofil(10 ⁶ /L)	1470-9510 (3280)	4123.85±2447	560-8250 (3915)	4109±2227.54	560-9510 (3420)	4114.85±2278.51	0.986
Lenfosit(10 ⁶ /L)	850-3480 (1790)	2027.69±762.84	870-3200 (1840)	1869±662.71	850-3480 (1790)	1931.52±696.55	0.531
Hemoglobin(g/dL)	9-13 (11)	10.69±1.4	7-17 (10)	10.34±2.61	7-17 (10)	10.48±2.19	0.659
Platelet Sayısı(10 ⁶ /L)	124000-876000 (233000)	270692.31±190153.18	19000-518000 (217000)	223800±119855	19000-876000 (223000)	242272.73±150432.97	0.495
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/h)	18-116 (78)	71.15±34.06	9-137 (112)	94.7±41.94	9-137 (102)	85.42±40.2	0.101
Beta2 mikroglobulin (mg/L)	2-30 (6)	9.38±8.04	2-24 (6)	7.44±5.54	2-30 (6)	8.21±6.58	0.418
Kemik iliğinde plazma hücre sayısı (%)	20-90 (60)	52.69±26.66	15-90 (55)	54.1±26.08	15-90 (60)	53.55±25.9	0.882
Genel sağkalım (ay)	4-75 (15)	28.69±24.59	1-108 (25)	28.9±26.81	1-108 (20)	28.82±25.56	0.982

LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: White Blood Cell

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testleri

MM hasta grubunda %30.3 (n=10) oranında IgG kappa tipi, %24.2 (n=8) oranında IgG lambda tipi, %6.1 (n=2) oranında IgA kappa tipi, %18.2 (n=6) oranında IgA lambda tipi, %12.1 (n=4) oranında kappa hafif zincir myelomu, %6.1 (n=2) oranında lambda hafif zincir myelomu, %3 (n=1) oranında da non sekretuar tip myelom vardır (Tablo 4.4).

Tanı anında %54.5 (n=18) hasta evre 3, %27.3(n=9) hasta evre 2, %18.2 (n=6) hasta evre 1'dir. Tanı anında %81.3 (n=26) hastada PET'te kemik tutulumu vardır. Tanı anında %18.8 (n=6) hastada kırık bulunmaktadır (Tablo 4.4).

MM hasta grubunda cinsiyet ile MM tip grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0.023<0.05$). Kadınlarda IgG kappa görülme oranı daha yüksek iken (%53.8), erkeklerde IgA lambda görülme oranı daha yüksektir (%30.0). Diğer klinik özelliklerin cinsiyet ilişkisi anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. MM Hasta Grupta Klinik Özelliklerin Cinsiyet ile İlişkisi

n(%)		Kadın	Erkek	Toplam	p
MM tipi	IgG kappa	7 (53.8)	3 (15)	10 (30.3)	0.023*
	IgG lambda	3 (23.1)	5 (25)	8 (24.2)	
	IgA kappa	0 (0)	2 (10)	2 (6.1)	
	IgA lambda	0 (0)	6 (30)	6 (18.2)	
	Kappa hafif zincir myeloma	1 (7.7)	3 (15)	4 (12.1)	
	Lambda hafif zincir myeloma	2 (15.4)	0 (0)	2 (6.1)	
	Non sekretuar tip myelom	0 (0)	1 (5)	1 (3)	
Tanı anı evre ISS'ye göre	Evre 1	3 (23.1)	3 (15)	6 (18.2)	0.799
	Evre 2	3 (23.1)	6 (30)	9 (27.3)	
	Evre 3	7 (53.8)	11 (55)	18 (54.5)	
Kan immüfiksasyonda monoklonalgamopati	Yok	2 (16.7)	1 (5)	3 (9.4)	0.540
	Var	10 (83.3)	19 (95)	29 (90.6)	
İdrar immünelektroforezde monoklonalgamopati	Yok	0 (0)	5 (38.5)	5 (29.4)	0.261
	Var	4 (100)	8 (61.5)	12 (70.6)	
Tanı anında PET'te kemik tutulumu	Yok	1 (7.7)	5 (26.3)	6 (18.8)	0.361
	Var	12 (92.3)	14 (73.7)	26 (81.3)	
Tanı anında kırık	Yok	10 (76.9)	16 (84.2)	26 (81.3)	0.666
	Var	3 (23.1)	3 (15.8)	6 (18.8)	

* $p<0.05$ anlamlı ilişki var, $p>0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MM Hasta grubunda cinsiyet ile tedavi özellikleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. MM Hasta Grupta Tedavi Özelliklerinin Cinsiyet ile İlişkisi

n (%)		Kadın	Erkek	Toplam	p
Birinci basamak tedavi	İlaçsız takip	1 (7.7)	1 (5.3)	2 (6.3)	0.543
	VCD	9 (69.2)	15 (78.9)	24 (75)	
	Vel-dex	2 (15.4)	0 (0)	2 (6.3)	
	Melfalan+prednizolon	0 (0)	1 (5.3)	1 (3.1)	
	Adriamisin+vincristin+dexametazon	1 (7.7)	2 (10.5)	3 (9.4)	
Birinci basamak yanıt	Yanıt yok	5 (55.6)	7 (43.8)	12 (48)	0.688
	Yanıt var	4 (44.4)	9 (56.3)	13 (52)	
RT alma	Almadı	8 (80)	14 (82.4)	22 (81.5)	0.999
	Aldı	2 (20)	3 (17.6)	5 (18.5)	
Otolog kök hücre nakli	Yapılmadı	8 (80)	10 (58.8)	18 (66.7)	0.406
	Yapıldı	2 (20)	7 (41.2)	9 (33.3)	
İkinci basamak tedavi	VCD	3 (42.9)	3 (20)	6 (27.3)	0.518
	Vel-dex	1 (14.3)	1 (6.7)	2 (9.1)	
	Lenalidomid+dexametazon (Lendex)	3 (42.9)	6 (40)	9 (40.9)	
	Lenalidomit	0 (0)	4 (26.7)	4 (18.2)	
	Lenalidomid+bortezomib+dexametazon	0 (0)	1 (6.7)	1 (4.5)	
İkinci basamak tedaviye yanıt	Yanıt yok	6 (85.7)	4 (36.4)	10 (55.6)	0.066
	Yanıt var	1 (14.3)	7 (63.6)	8 (44.4)	
İkinci basamak sonrası kök hücre nakli	Yapılmadı	4 (66.7)	7 (77.8)	11 (73.3)	0.999
	Yapıldı	2 (33.3)	2 (22.2)	4 (26.7)	
Üçüncü basamak tedavi	Mp	1 (16.7)	0 (0)	1 (8.3)	0.999
	Lendex	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25)	
	Lendex+ixazomib	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25)	
	Lendex+karfilzomib	0 (0)	1 (16.7)	1 (8.3)	
	Lenalidomid	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	
	Vel-dex	0 (0)	1 (16.7)	1 (8.3)	
	Polidomid+cordexa	0 (0)	1 (16.7)	1 (8.3)	
Üçüncü basamak tedaviye yanıt	Yok	2 (40)	2 (66.7)	4 (50)	0.999
	Var	3 (60)	1 (33.3)	4 (50)	
Üçüncü basamak sonrası kök hücre nakli	Yapılmadı	4 (80)	2 (66.7)	6 (75)	0.643
	Yapıldı	1 (20)	1 (33.3)	2 (25)	
Son durum	Ex	4 (30.8)	11 (55)	15 (45.5)	0.284
	Hayatta	9 (69.2)	9 (45)	18 (54.5)	

VCD: bortezomib+siklofosfamid+dexametazon, Vel-dex:bortezomib+dexametazon, Lendex:lenalidomid+dexametazon, Mp: Melfalan

* $p < 0.05$ anlamlı ilişki var, $p > 0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hasta evre grupları ile MM tip grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. MM Hasta Grubunda Evre ile MM Tip İlişkisi

n (%)		Evre1			Evre2			Evre3			p
		n	MM %	Evre%	n	MM %	Evre%	n	MM %	Evre%	
MM tipi	IgG kappa	2	20.0	33.3	4	40.0	44.4	4	40.0	22.2	0.287
	IgG lambda	1	12.5	16.7	2	25.0	22.2	5	62.5	27.8	
	IgA kappa	0	0.0	0.0	2	100.0	22.2	0	0.0	0.0	
	IgA lambda	2	33.3	33.3	1	16.7	11.1	3	50.0	16.7	
	Kappa hafif zincir myeloma	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	4	100.0	22.2	
	Lambda hafif zincir myeloma	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	2	100.0	11.1	
	Non sekretuar tip myelom	1	100.0	16.7	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	

* $p < 0.05$ anlamlı ilişki var, $p > 0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi (hem evreye hem MM tipe göre %)

Hasta evre grupları ile ikinci basamak tedavi sonrası kök hücre nakil durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p = 0.004 < 0.05$). Evre1 hastalarda nakil oranı daha yüksektir (%80). Diğer tedavi özelliklerinde ilişki anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. MM Hasta Grubunda Evre ile Tedavi Özelliklerinin İlişkisi

n (%)		Evre 1	Evre 2	Evre 3	p
Birinci basamak tedavi	İlaçsız takip	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0.200
	VCD (bortezomib+siklofosfamid+dexametazon)	3 (50)	7 (87.5)	14 (77.8)	
	Bortezomib+dexametazon	0 (0)	0 (0)	2 (11.1)	
	Melfalan+prednizolon	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	
	Adriamisin+vincristin+dexametazon	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (5.6)	
Birinci basamak yanıt	Yanıt yok	3 (100)	3 (37.5)	6 (42.9)	0.245
	Yanıt var	0 (0)	5 (62.5)	8 (57.1)	
RT alma	Almadı	4 (80)	8 (100)	10 (71.4)	0.283
	Aldı	1 (20)	0 (0)	4 (28.6)	
Otolog kök hücre nakli	Yapılmadı	5 (100)	4 (50)	9 (64.3)	0.198
	Yapıldı	0 (0)	4 (50)	5 (35.7)	
İkinci basamak tedavi	Vcd	4 (80)	1 (20)	1 (8.3)	0.120
	Vel-dex	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)	
	LENALİDOMİD+dexametazon (lendex)	1 (20)	2 (40)	6 (50)	
	Lenalidomit	0 (0)	1 (20)	3 (25)	
	Lenalidomid+bortezomib+dexametazon	0 (0)	1 (20)	0 (0)	
İkinci basamak tedaviye yanıt	Yanıt yok	2 (40)	2 (50)	6 (66.7)	0.827
	Yanıt var	3 (60)	2 (50)	3 (33.3)	
İkinci basamak sonrası kök hücre nakli	Yapılmadı	1 (20)	2 (100)	8 (100)	0.004*
	Yapıldı	4 (80)	0 (0)	0 (0)	
Üçüncü basamak tedavi	Mp	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0.764
	Lendex	2 (50)	0 (0)	1 (16.7)	
	Lendex+ixazomib	1 (25)	0 (0)	2 (33.3)	
	Lendex+karfilzomib	0 (0)	1 (50)	0 (0)	
	Daratumab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Lenalidomid	1 (25)	1 (50)	0 (0)	
	Vel-dex	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	
	Polidomid+cordexa	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	
Üçüncü basamak tedaviye yanıt	Yok	1 (25)	1 (100)	2 (66.7)	0.486
	Var	3 (75)	0 (0)	1 (33.3)	
Üçüncü basamak sonrası kök hücre nakli	Yapılmadı	3 (75)	1 (100)	2 (66.7)	0.999
	Yapıldı	1 (25)	0 (0)	1 (33.3)	

VCD: bortezomib+siklofosfamid+dexametazon, Vel-dex: bortezomib+dexametazon, Lendex: lenalidomid+dexametazon, Mp: Melfalan

* $p < 0.05$ anlamlı ilişki var, $p > 0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi (hem evreye hem MM tipe göre %)

MM hasta grubunda evre, cinsiyet, yaş grupları arasında sedimentasyon ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. MM Hasta Grubunda Sedimentasyon Ölçümünün Yaş, Cinsiyet, Evre Gruplarına göre Karşılaştırılması

n (%)		Sedimentasyon		p
		Min-Maks (M)	Ort±ss	
Yaş	65 altı	9-134 (102)	87.85±42.96	0.785
	65 ve üstü	18-137 (98)	83.85±39.37	
Cinsiyet	Kadın	18-116 (78)	71.15±34.06	0.101
	Erkek	9-137 (112)	94.7±41.94	
Tanı anı evre ISS'ye göre	Evre 1	33-111 (68)	70.67±31.25	0.600
	Evre 2	9-134 (101)	91.89±37.4	
	Evre 3	18-137 (108)	87.11±44.66	

** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/ANOVA testi

4.2. İnterlökin 36 alfa, İnterlökin 36 beta, İnterlökin 36 gama ve İnterlökin 17 Düzeyi ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

MM hasta grubu ile sağlam grup arasında interlökin 36 alfa ($p<0.001$), interlökin 36 beta ($p<0.001$), interlökin 36 gama ($p<0.001$), interlökin 17 ($p<0.001$) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Sağlam grupta interlökin 36 alfa (28.6 ng/L), interlökin 36 beta (17.89 ng/L), interlökin 36 gama (22.63 ng/L), interlökin 17 (398.32 pg/ml) ölçümleri MM hasta grubuna göre daha yüksektir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İnterlökin Klinik Ölçümlerin Hasta Gruplarına göre Karşılaştırılması

	MM		Kontrol Grubu		Toplam		p
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	6-23 (12)	12.25±3.16	5-74 (23)	28.6±18.03	5-74 (14)	20.43±15.26	0.000**
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-12 (4)	4.18±2.2	2-56 (15)	17.89±14.9	1-56 (5)	11.03±12.63	0.000**
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-18 (6)	6.51±2.56	4-60 (13)	22.63±16.35	4-60 (7)	14.57±14.17	0.000**
İnterlökin 17 (pg/ml)	46-154 (95)	96.13±30.51	71-1000 (298)	398.32±287.12	46-1000 (125)	247.23±253.42	0.000**

** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testleri

MM Hasta grubunda kadınlar ile erkekler arasında interlökin 36 alfa ($p=0.033<0.05$) istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Erkeklerde interlökin 36 alfa (13.14 ng/L) ölçümü daha yüksektir. Diğer ölçümlerde fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. MM Hasta Grubunda Klinik Ölçümlerin Cinsiyete göre Karşılaştırılması

MM grup	Kadın		Erkek		Toplam		p
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	6-15 (10)	10.88±2.33	8-23 (13)	13.14±3.36	6-23 (12)	12.25±3.16	0.033*
İnterlökin 36 beta (ng/L)	3-6 (4)	4.25±1.09	1-12 (4)	4.14±2.72	1-12 (4)	4.18±2.2	0.868
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-10 (6)	6.11±1.79	4-18 (6)	6.77±2.97	4-18 (6)	6.51±2.56	0.531
İnterlökin 17 (pg/ml)	46-154 (103)	97.63±32.77	51-142 (93)	95.16±29.78	46-154 (95)	96.13±30.51	0.824

* $p<0.05$ anlamlı ilişki var, $p>0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MM hasta grubunda evre grupları arasında interlökin ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Evre Gruplarına göre Karşılaştırılması

	Evre1		Evre2		Evre3		p
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	10-14 (12)	11.74±1.64	6-18 (12)	12.15±3.77	9-23 (12)	12.47±3.34	0.965
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-4 (4)	3.49±1.2	1-7 (5)	4.26±1.93	1-12 (4)	4.37±2.59	0.483
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-7 (6)	5.73±1.16	4-10 (6)	6.03±1.97	5-18 (6)	7.01±3.08	0.617
İnterlökin 17 (pg/ml)	63-122 (96)	93.47±26.38	51-118 (80)	82.98±26.58	46-154 (105)	103.6±32.59	0.254

** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; ANOVA/Kruskal Wallis testleri

MM hasta grubunda PET’te kemik tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında interlökin ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin PET’te Kemik Tutulumu Durumuna göre Karşılaştırılması

	Tanı anında PET’te kemik tutulumu				p
	Yok		Var		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	8-15 (12)	121±2.48	6-23 (12)	12.32±3.39	0.885
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-7 (2)	3.18±2.56	1-12 (4)	4.37±2.14	0.209
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-8 (7)	6.27±1.36	4-18 (6)	6.6±2.82	0.699
İnterlökin 17 (pg/ml)	51-142 (86)	91.41±35.17	46-154 (105)	98.8±29.4	0.596

****** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda kırığı olanlar ile olmayanlar arasında interlökin ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Kırık Durumuna göre Karşılaştırılması

	Tanı anında kırık				p
	Yok		Var		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	6-23 (11)	11.91±3.33	10-16 (14)	13.87±2.17	0.056
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-12 (4)	4.01±2.4	3-6 (5)	4.72±1.21	0.257
İnterlökin 36gama (ng/L)	4-18 (6)	6.48±2.76	4-10 (7)	6.78±1.86	0.469
İnterlökin 17 (pg/ml)	51-154 (97)	97.37±30.2	46-140 (101)	97.61±32.43	0.987

****** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda birinci basamak tedavi yanıtı olanlar ile olmayanlar arasında interlökin ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Birinci Basamak Tedavi Yanıt Durumuna göre Karşılaştırılması

	Birinci basamak yanıt				p
	Yanıt yok		Yanıt var		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	8-23 (13)	13.18±4.03	6-18 (11)	11.72±3.11	0.463
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-12 (4)	4.72±2.94	1-7 (4)	3.81±1.71	0.586
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-18 (7)	7.57±3.71	4-10 (6)	6.19±1.59	0.415
İnterlökin 17 (pg/ml)	51-142 (92)	96.4±32.71	46-138 (95)	94.68±26.59	0.886

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda ikinci basamak tedavi yanıtı olanlar ile olmayanlar arasında interlökin ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin İkinci Basamak Tedavi Yanıt Durumuna göre Karşılaştırılması

	İkinci basamak yanıt				p
	Yanıt yok		Yanıt var		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	9-15 (12)	12.16±2.42	11-23 (13)	14.14±4.03	0.214
İnterlökin 36 beta (ng/L)	2-7 (4)	4.3±1.49	1-12 (4)	4.55±3.47	0.722
İnterlökin 36 gama (ng/L)	5-10 (7)	6.92±1.56	4-18 (7)	7.48±4.36	0.859
İnterlökin 17 (pg/ml)	59-140 (91)	93.21±25.95	63-132 (114)	102.49±25.27	0.457

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda üçüncü basamak tedavi yanıtı olanlar ile olmayanlar arasında interlökin 36 beta ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.021<0.05). Üçüncü basamak tedavi yanıt olmayanlarda interlökin 36 beta ölçümü (4.46 ng/L) daha yüksektir. Diğer interlökin ölçümleri için fark anlamlı değildir (p>0.05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Üçüncü Basamak Tedavi Yanıt Durumuna göre Karşılaştırılması

	Üçüncü basamak yanıt				p
	Yanıt yok		Yanıt var		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	10-16 (12)	12.6±3.04	10-15 (12)	12.55±2.2	0.999
İnterlökin 36 beta (ng/L)	4-5 (4)	4.46±0.57	4-4 (4)	3.78±0.08	0.021*
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-9 (7)	6.68±1.96	5-10 (6)	6.57±2.47	0.999
İnterlökin 17 (pg/ml)	82-118 (110)	104.71±16.84	67-140 (119)	111.19±31.36	0.728

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda radyoterapi (RT) alanlar ile almayanlar arasında interlökin ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin RT Alma Durumuna göre Karşılaştırılması

	Radyoterapi alma				p
	Almadı		Aldı		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	6-18 (12)	11.99±2.89	10-23 (13)	14.06±5.4	0.640
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-7 (4)	3.71±1.83	3-12 (4)	5.83±3.74	0.236
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-10 (6)	6.3±1.79	6-18 (6)	8.85±5.08	0.289
İnterlökin 17 (pg/ml)	51-142 (93)	94.92±28.8	46-132 (108)	96.83±33.98	0.898

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda interlökin 36 alfa ölçümü ile albumin (r=-0.404, p=0.020<0.05) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. İnterlökin 36 beta ölçümü ile albumin (r=-0.410, p=0.018<0.05) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. İnterlökin 36 gama ölçümü ile platelet sayısı (r=-0.400, p=0.021<0.05) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. İnterlökin 17 ölçümü ile beta2 mikroglobulin (r=0.389, p=0.025<0.05) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Diğer ölçümler arası ilişkiler anlamlı değildir (p>0.05) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümü ile Klinik Ölçümlerin İlişkisi

		İnterlökin 36 alfa	İnterlökin 36 beta	İnterlökin 36 gama	İnterlökin 17
BUN	r	0.152	0.190	0.018	0.040
	p	0.398	0.290	0.922	0.826
Kreatin	r	0.180	-0.015	0.198	0.220
	p	0.315	0.932	0.270	0.219
Ürikasit	r	0.323	0.140	0.250	0.253
	p	0.066	0.436	0.161	0.156
Total protein	r	0.063	0.107	0.111	0.142
	p	0.729	0.554	0.537	0.429
Albumin	r	-0.404*	-0.410*	-0.271	-0.242
	p	0.020	0.018	0.127	0.176
LDH	r	-0.207	0.020	-0.339	0.048
	p	0.247	0.913	0.054	0.791
Kalsiyum	r	0.145	-0.008	0.013	0.133
	p	0.420	0.963	0.941	0.461
Fosfor	r	-0.079	-0.236	0.177	0.260
	p	0.664	0.186	0.323	0.144
Magnezyum	r	0.094	0.111	0.035	0.146
	p	0.604	0.538	0.845	0.418
WBC	r	0.080	0.015	-0.065	0.100
	p	0.660	0.935	0.721	0.579
Nötrofil	r	0.080	-0.012	-0.066	0.055
	p	0.658	0.948	0.714	0.759
Lenfosit	r	-0.155	-0.062	-0.077	0.063
	p	0.388	0.732	0.671	0.729
	p	0.530	0.698	0.179	0.926
Platelet Sayısı	r	-0.228	-0.087	-0.400*	-0.059
	p	0.201	0.629	0.021	0.745
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	r	0.258	0.103	0.077	0.192
	p	0.146	0.570	0.671	0.285
Beta2 Mikroglobulin	r	0.105	0.197	0.136	0.389*
	p	0.562	0.272	0.450	0.025
Kemik iliğinde plazma hücre sayısı	r	0.173	0.058	0.140	0.289
	p	0.335	0.749	0.436	0.103

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$ anlamlı ilişki var, $p > 0.05$ anlamlı ilişki yok, $0 \leq r \leq 0.25$ çok zayıf, $0.26 \leq r \leq 0.49$ zayıf, $0.50 \leq r \leq 0.69$ orta, $0.70 \leq r \leq 0.89$ güçlü, $0.90 \leq r \leq 1$ çok güçlü; Pearson korelasyon testi

4.3. Genel Sağ Kalım Ölçümleri

MM hasta grubunda vefat eden hastalar ile hayatta olan hastalar arasında interlökin 36 alfa ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.014 < 0.05$). Vefat eden hastalarda interlökin 36 alfa ölçümü (13.76 ng/L) daha yüksektir. Diğer interlökin ölçümleri için fark anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. MM Hasta Grubunda İnterlökin Ölçümlerinin Son Duruma göre Karşılaştırılması

	Son durum				p
	Vefat		Hayatta		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
İnterlökin 36 alfa (ng/L)	8-23 (13)	13.76±3.66	6-15 (11)	10.99±2.02	0.014*
İnterlökin 36 beta (ng/L)	1-12 (5)	4.87±2.6	1-7 (4)	3.61±1.66	0.096
İnterlökin 36 gama (ng/L)	4-18 (6)	7.2±3.46	4-9 (6)	5.93±1.29	0.329
İnterlökin 17 (pg/ml)	51-154 (110)	101.76±35.16	46-138 (89)	91.44±26.13	0.341

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda son durum ile klinik özellikler arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. MM Hasta Grubunda Son Durum ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

n (%)		Son durum		p
		Vefat	Hayatta	
Yaş	65 altı	6 (40)	7 (38.9)	0.999
	65 ve üstü	9 (60)	11 (61.1)	
Cinsiyet	Kadın	4 (26.7)	9 (50)	0.313
	Erkek	11 (73.3)	9 (50)	
MM tipi	IgG kappa	2 (13.3)	8 (44.4)	0.106
	IgG lambda	3 (20)	5 (27.8)	
	IgA kappa	2 (13.3)	0 (0)	
	IgA lambda	5 (33.3)	1 (5.6)	
	Kappa hafif zincir myeloma	2 (13.3)	2 (11.1)	
	Lambda hafif zincir myeloma	1 (6.7)	1 (5.6)	
	Non sekretuar tip myelom	0 (0)	1 (5.6)	
Tanı anı evre ISS'ye göre	Evre 1	1 (6.7)	5 (27.8)	0.179
	Evre 2	6 (40)	3 (16.7)	
	Evre 3	8 (53.3)	10 (55.6)	
Kan immünifikasyonda monoklonalgamopati	Yok	2 (13.3)	1 (5.9)	0.589
	Var	13 (86.7)	16 (94.1)	
İdrar immünelektroforezde monoklonalgamopati	Yok	3 (37.5)	2 (22.2)	0.620
	Var	5 (62.5)	7 (77.8)	
Tanı anında PET'te kemik tutulumu	Yok	3 (21.4)	3 (16.7)	0.999
	Var	11 (78.6)	15 (83.3)	
Tanı anında kırık	Yok	11 (78.6)	15 (83.3)	0.999
	Var	3 (21.4)	3 (1.7)	

*p<0.05 anlamlı ilişki var, p>0.05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MM hasta grubunda son durum ile tedavi özellikleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. MM Hasta Grubunda Son Durum ile Tedavi Özelliklerinin İlişkisi

n (%)		Son durum		p
		Vefat	Hayatta	
Birinci basamak tedavi	İlaçsız takip	0 (0)	2 (11.1)	0.078
	VCD	9 (64.3)	15 (83.3)	
	Bortezomib+dexametazon	1 (7.1)	1 (5.6)	
	Melfalan+prednizolon	1 (7.1)	0 (0)	
	Adriamisin+vincristin+dexametazon	3 (21.4)	0 (0)	
Birinci basamak yanıt	Yanıt yok	6 (60)	6 (40)	0.428
	Yanıt var	4 (40)	9 (60)	
RT alma	Almadı	8 (80)	14 (82.4)	0.999
	Aldı	2 (20)	3 (17.6)	
Otolog kök hücre nakli	Yapılmadı	8 (80)	10 (58.8)	0.406
	Yapıldı	2 (20)	7 (41.2)	
İkinci basamak tedavi	VCD	3 (37.5)	3 (21.4)	0.705
	Vel-Dex	1 (12.5)	1 (7.1)	
	Lendex	2 (25)	7 (50)	
	Lenalidomit	2 (25)	2 (14.3)	
	Lenalidomit+Bortezomib+Dexametazon	0 (0)	1 (7.1)	
İkinci basamak tedaviye yanıt	Yanıt yok	2 (33.3)	8 (66.7)	0.321
	Yanıt var	4 (66.7)	4 (33.3)	
İkinci basamak sonrası kök hücre nakli	Yapılmadı	4 (80)	7 (70)	0.999
	Yapıldı	1 (20)	3 (30)	
Üçüncü basamak tedavi	MP	0 (0)	1 (14.3)	0.364
	Lendex	2 (40)	1 (14.3)	
	Lendex+ixazomib	0 (0)	3 (42.9)	
	Lendex+karfilzomib	0 (0)	1 (14.3)	
	Lenalidomid	1 (20)	1 (14.3)	
	Vel-Dex	1 (20)	0 (0)	
	Polidomid+cordexa	1 (20)	0 (0)	
Üçüncü basamak tedaviye yanıt	Yok	2 (66.7)	2 (40)	0.999
	Var	1 (33.3)	3 (60)	
Üçüncü basamak sonrası kök hücre nakli	Yapılmadı	2 (66.7)	4 (80)	0.999
	Yapıldı	1 (33.3)	1 (20)	

VCD: bortezomib+siklofosfamid+dexametazon, Vel-dex:bortezomib+dexametazon, Lendex:lenalidomid+dexametazon, Mp: Melfalan

* $p<0.05$ anlamlı ilişki var, $p>0.05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MM hasta grubunda vefat eden hastalar ile hayatta hastalar arasında klinik ölçümler bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. MM Hasta Grubunda Klinik Ölçümlerin Son Duruma göre Karşılaştırılması

	Son durum				p
	Vefat		Hayatta		
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
BUN (mg/dL)	13-81 (22)	31.69±19.27	9-119 (21)	26.65±24.8	0.526
Kreatin (mg/dl)	1-5 (1)	1.47±1.04	0-3 (1)	1.14±0.73	0.148
Ürik asit (mg/dL)	4-12 (7)	6.97±2.14	2-13 (6)	6.28±2.28	0.375
Total protein (g/dL)	51-112 (71)	79.03±19.34	63-120 (91)	90.03±15.55	0.080
Albumin (g/dL)	19-46 (34)	33.15±7.14	21-45 (36)	34.71±6.72	0.525
LDH (U/L)	119-628 (160)	213.07±133.69	81-549 (175)	200.72±111.88	0.775
Kalsiyum (mg/dL)	8-13 (9)	9.71±1.35	8-15 (9)	9.56±1.65	0.625
Fosfor (mg/dL)	2-8 (4)	4.36±1.39	3-8 (4)	4.25±1.28	0.651
Magnezyum (mg/dL)	1-3 (2)	1.9±0.35	1-198 (2)	13.66±46.16	0.333
WBC (10 ⁶ /L)	2040-12230 (6150)	6665.33±2838.91	3020-12400 (5815)	6677.78±2562.39	0.971
Nötrofil (10 ⁶ /L)	560-9510 (3900)	3972±2241.16	1240-8790 (3350)	4233.89±2367.07	0.748
Lenfosit (10 ⁶ /L)	850-3480 (2120)	1984±775.92	1130-3200 (1760)	1887.78±642.67	0.699
Hemoglobin (g/dL)	7-17 (10)	10.64±2.5	7-14 (10)	10.34±1.97	0.707
Platelet Sayısı (10 ⁶ /L)	19000-285000 (211000)	186600±73160.1	126000-876000 (255500)	288666.67±182143.12	0.051
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/h)	9-129 (102)	80±42.87	18-137 (102)	89.94±38.49	0.503
Beta2 Mikroglobulin (mg/L)	2-30 (8)	9.89±8.13	2-17 (6)	6.8±4.74	0.183
Kemik iliğinde plazma hücre sayısı %	15-90 (65)	57.13±27.61	20-90 (50)	50.56±24.79	0.476
Genel sağkalım (ay)	1-108 (13)	22.8±27.71	7-75 (30)	33.83±23.22	0.222
LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: White Blood Cell					

LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: White Blood Cell

**p<0.001, p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testi

MM hasta grubunda genel sağkalım ölçümü ile LDH ($r=-0,395$, $p=0,023<0,05$) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Genel sağkalım ile diğer ölçümler ilişkili değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. MM Hasta Grubunda Genel Sağkalım Ölçümü ile Klinik Ölçümlerin İlişkisi

		Genel sağkalım (ay)
BUN	r	-0.258
	p	0.148
Kreatin	r	-0.071
	p	0.693
Ürikasit	r	-0.098
	p	0.586
Total protein	r	0.155
	p	0.390
Albumin	r	-0.009
	p	0.959
LDH	r	-0.395*
	p	0.023
Kalsiyum	r	-0.184
	p	0.304
Fosfor	r	0.105
	p	0.561
Magnezyum	r	0.128
	p	0.477
WBC	r	-0.302
	p	0.088
Nötrofil	r	-0.255
	p	0.152
Lenfosit	r	-0.190
	p	0.291
Hemoglobin	r	-0.168
	p	0.349
Platelet Sayısı	r	-0.019
	p	0.915
Eritrosit	r	0.222
Sedimentasyon Hızı	p	0.215
İnterlökin 36 alfa	r	0.154
	p	0.391
İnterlökin 36 beta	r	-0.190
	p	0.290
İnterlökin 36 gama	r	0.160
	p	0.375
İnterlökin 17	r	0.171
	p	0.340
Beta2 mikroglobulin	r	-0.121
	p	0.503
Kemik iliğinde plazma hücre sayısı	r	0.073
	p	0.688

LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: White Blood Cell

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$ anlamlı ilişki var, $p > 0.05$ anlamlı ilişki yok, $0 \leq r \leq 0.25$ çok zayıf, $0.26 \leq r \leq 0.49$ zayıf, $0.50 \leq r \leq 0.69$ orta, $0.70 \leq r \leq 0.89$ güçlü, $0.90 \leq r \leq 1$ çok güçlü; Pearson korelasyon testi

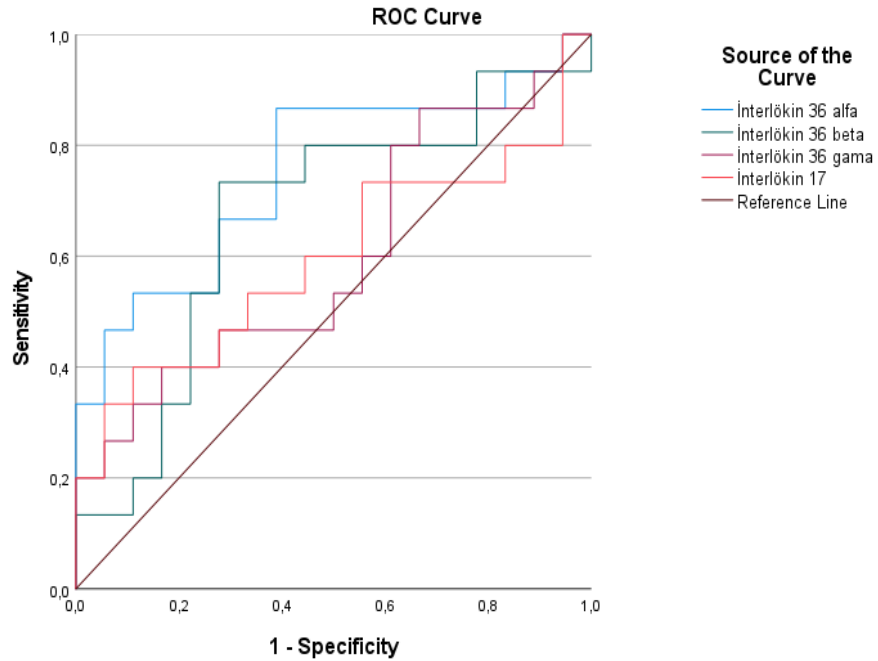
ROC analizi sonucuna göre hastaların son durumunu tahmin etmede kesme değerleri belirlenecek faktörlerden İnterlökin 36 alfa istatistiksel olarak anlamlı bir

ölçümdür ($p=0.014<0.05$). İnterlökin 36 beta, İnterlökin 36 gama, İnterlökin 17 ölçümleri ise anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. İnterlökin Düzeyleri ROC Analizi Sonuçları

	İnterlökin 36 alfa	İnterlökin 36 beta	İnterlökin 36 gama	İnterlökin 17
ROC Alan	0.752	0.670	0.600	0.596
p	0.014*	0.096	0.329	0.347
Kesme Değer	10.930	x	x	x
Duyarlılık	0.867	x	x	x
Özgüllük	0.611	x	x	x
Pozitif Pre.	0.650	x	x	x
Negatif Pre.	0.846	x	x	x
Doğruluk Oranı	0.727	x	x	x

İnterlökin 36 alfa için kesme değeri 10.930 ng/L belirlenmiştir. Bu değere göre hastalar gruplandırıldığında doğru tespit olasılıkları tabloda verilmiştir. Gerçekte vefat eden hastaların İnterlökin 36 alfa ölçümüyle belirlenen hastalarda da vefat oranı %86.7, sağ olma oranı %61.1'dir. İnterlökin 36 alfa ölçümüyle belirlenen hastaların vefat etme oranı %65.0, sağ olma oranı %84.6'dır. Ölçümün toplam doğru tespit oranı %72.7'dir.



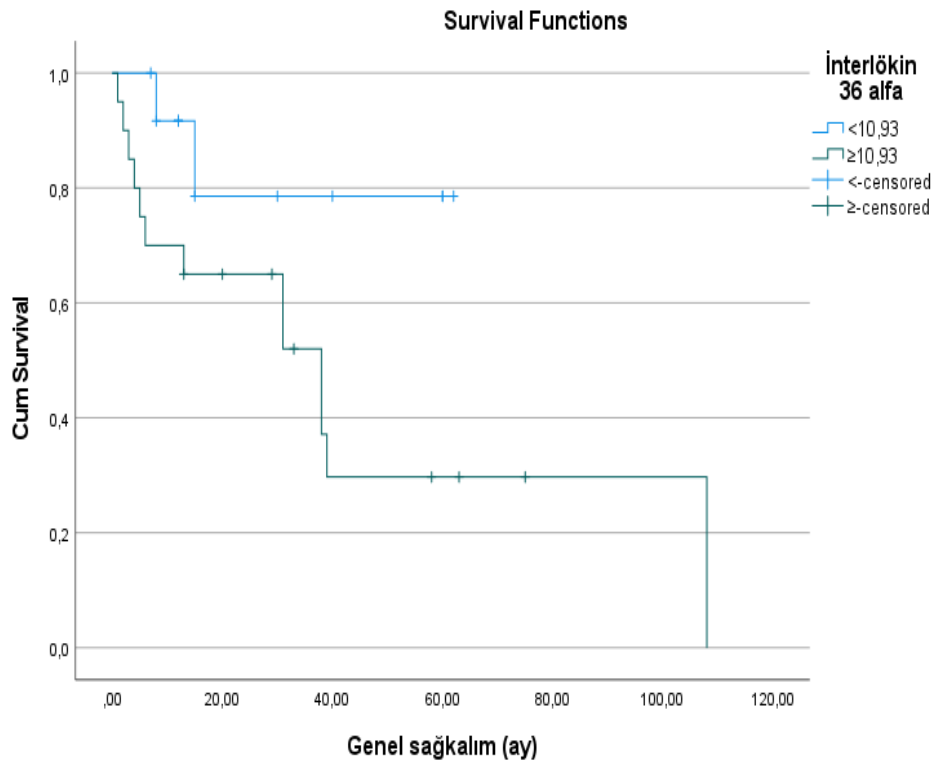
Şekil 4.1. İnterlökin-Genel Sağ Kalım İlişkisi

Hastaların sağkalımı (genel sağ kalım referans alınarak) üzerinde İnterlökin 36 alfa ($p=0.053>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı etkili değildir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Kaplan Meier Analizi Sonuçları

		Sağ Kalım				p
		n (%)	Ort.	%95 GA Alt sınır	%95 GA Alt sınır	
İnterlökin 36 alfa	<1093	11 (84.6)	51.345	37.951	64.740	0.053
	≥ 10.93	7 (35)	46.364	25.207	67.522	
	Genel	18 (54.5)	59.259	40.640	77.878	

* $p<0.05$ anlamlı etki var, $p>0.05$ anlamlı etki yok; Kaplan Meier testi, GA: Güven Aralığı



Şekil 4.2. İnterlökin 36 Alfa- Genel Sağ Kalım İlişkisi

5. TARTIŞMA

MM antikor üreten plazma hücrelerinin kemik iliğinde kontrolsüz çoğalması ile oluşan lenfomadan sonra en sık görülen hematolojik bir malignitedir (17,75).

Biz çalışmamızda yeni tanı almış ama hiç tedavi almamış MM hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda interlökin 36 alfa, interlökin 36 beta, interlökin 36 gama ve interlökin 17 düzeylerini çalışarak, miyelom etyopatogenezinde interlökinlerin varsa rolünü anlamayı ve yeni tedavi seçenekleri oluşmasına katkı sağlamayı amaçladık.

Literatürde ortalama tanı yaşı 70 olmakla birlikte 65 yaşından küçük olanlar %35, 65 yaşından büyük olanların oranı ise %65'tir. Hastaların tanı anında sadece %2'si 40 yaşın altındadır. Çalışmamızda ise literatüre benzer olarak %39.4'ü (n=13) 65 yaş altı, %60.6'sı (n=20) 65 yaş üstündeydi. Ortalama tanı yaşı yine literatür ile benzer olarak 68.73 ± 9.69 yıl idi. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da erkek cinsiyet %60.6 oran ile çoğunluğu oluşturmaktaydı (76–78).

Çalışmamızda sağlıklı grupta %66.72'i 65 yaş altında, %33.3'ü 65 yaş üstünde ve ortalama yaş 62.9 yıl idi. Miyelom hasta grubunda tanı yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti. İlerleyen yaş ile komorbiditelerin, enfeksiyona yatkınlığın artması nedeni ile ileri yaş grubunda çalışmamız için gönüllü, 18 yaş üstü, ek hastalığı ve düzenli kullandığı ilacı olmayan, gebe olmayan, sigara kullanmayan, aktif enfeksiyon bulunmayan, tanı almış aktif malignitesi ve malignite öyküsü olmayan kriterlerini sağlayan sağlıklı grup bulmak güç oldu. Bu durum çalışmamızın olumsuz olarak nitelendirilebilecek özelliklerindendir.

Çalışmamızda MM hasta grubunda BUN (28.94 mg/dL), kreatin (1.29 mg/dl), ürik asit (6.59 mg/dL), total protein (85.03 g/dL), fosfor (4.3 mg/dL), magnezyum (8.32 mg/dL), eritrosit sedimentasyon hızı (85.42 mm/h) ölçümlerinin ortalama değerleri daha yüksek; sağlam grupta albumin (46.5 g/dL), hemoglobin (14.05 g/dL), platelet sayısı ($293484.85 \times 10^6/L$) ölçümlerinin ortalama değerleri daha yüksektir. Literatüre bakıldığında kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu nedeni ile MM'lu hastaların yaklaşık %50'sinde tanı anında anemisi olduğu beyan edilmektedir (77).

Literatür bilgileri dahilinde hypoalbuminemisinin miyelomda kötü prognostik faktör olarak değerlendirildiğini biliyoruz (79). Serum albümin düzeyi ile serum IL-6 düzeyi ters orantılıdır. Serum albümin düzeyinin IL-6'nın karaciğer üzerine olan etkilerini yansıttığı düşünülmektedir. IL-6, B hücresi olgunlaşmasını ve

proliferasyonunu uyaran çok fonksiyonlu, proinflamatuvar bir sitokindir (80). Aynı zamanda IL-6 güçlü bir miyelom hücresi büyüme faktörüdür (81).

Cai ve arkadaşlarının çalışmasında hipoalbumineminin MM'lu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirildiğinden bahsedilmektedir. Hipoalbumineminin hasta prognozu üzerindeki olumsuz etkileri hücre büyüme stabilizasyonunu ve DNA replikasyonunu indükleyebilen antioksidan etkisi nedeniyle. Serum albümini genellikle beslenme durumunu ve sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtan biyolojik bir göstergedir. Miyelomlu hastalarda serum IL-6 düzeyi ile serum albümin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (82). Bizim çalışmamızda serum albümin düzeyi ile genel sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hasta sayısının az olması bunu etkileyen bir neden olabilir.

ESH'nin yükselmesi, esas aktivatör olan fibrinojenin yavaş reaksiyona giren pozitif akut faz reaktanı olduğu bilinen eritrosit ruloları oluşumundan kaynaklandığından, ESH'nin inflamasyona cevabı oldukça yavaştır ve küçük inflamasyona duyarsızdır. İnflamasyon oluşumundan 24-48 saat sonra artmaya başlar ve geç düzelir. Ayrıca, ESH'nin yalnızca plazmadaki fibrinojen düzeyindeki değişikliklerden değil, eritrositlerin boyutu, şekli ve / veya sayısındaki değişiklikleri ve akut olmayan faz reaksiyon proteinlerinin (örneğin, immünoglobulinler) varlığını da içeren birçok fizyolojik ve patofizyolojik olaydan etkilenmektedir. Spesifik olarak romatoid artrit, polimiyalji romatizma, dev hücreli arterit gibi romatizmal hastalıklarda ve ortopedik enfeksiyonların tanı ve takibinde kullanılmaktadır. ESH, MM tanısında da yardımcı olarak kullanılmaktadır, ancak tanı kriteri değildir (83). Çalışmamızda MM hasta grubunda evre, cinsiyet, yaş grupları arasında sedimentasyon ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır.

Heher ve arkadaşlarının çalışmasında da bahsettiği gibi MM' da renal hasar, Ig aracılı ve diğer mekanizmalar şeklinde ikiye ayrılabilir. Ig aracılı mekanizmalar monoklonal Ig aracılı böbrek hastalığı kast nefropatisi, monoklonal Ig birikim hastalığı ve AL amiloidozudur. Renal hasarın oluşmasında etkili olan diğer faktörler ise hiperkalsemi, ürik asit nefropatisi, hipovolemi, sepsis, rabdomiyoliz, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardır. Monoklonal IgM hipervizkozite kaynaklı renal yetmezliğe neden olabilir, ayrıca glomerüler kapilleri tıkayarak birikintilere neden olabilmektedir. Monoklonal IgA ise IgA nefropatisi veya Henoch-Schonlein purpurası ile sonuçlanan

renal hasara neden olabilir (84). Çalışmamızda hasta grupta sağlıklı gruba göre kreatin değerlerinde artış ve birçok hastada renal hasar vardı.

Çalışmamızda genel sağ kalım için cinsiyet açısından bakıldığında kadınlarda ortalama 28.69 ± 24.59 ay, erkeklerde 28.9 ± 26.81 aydı. Her iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Genele baktığımızda ise ortalama sağ kalım 28.82 ± 25.56 aydı. Acquah ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama sağ kalım bizim çalışmamıza benzer olarak 33 aydı (85).

Çalışmamızda MM hasta grubunda genel sağkalım ölçümü ile LDH ($r=-0,395$, $p=0,023<0,05$) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu sonuç literatür verileri ile uyumludur (86).

Literatüre göre MM'da IgG ve IgA alt tipleri daha sık görülürken, IgD, IgE ve IgM tipi miyelomun çok daha az görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda %54.5 oranında IgG miyelomu %24.3 oranında IgA miyelomu tespit edildi. IgG ve IgA miyelomu literatür ile uyumlu olarak toplam %78.8 oranı ile çoğunluğu oluşturmaktaydı (87).

Tanı anında çalışmamızda %54.5 ($n=18$) hasta evre 3, %27.3($n=9$) hasta evre 2, %18.2 ($n=6$) hasta evre 1'di. Başvuru sırasında evre 3 hasta oranı Acquah ve arkadaşlarının çalışmasına benzerdi (85). Ancak Shah ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran Afrikalı-Amerikalı grupta %18, Kafkas ırkında ise %29'du. Ama sağlık hizmetine ulaşım konusunda eşitsizlikler nedeniyle özellikle Afrika-Amerikalı grupta bu oranın tüm miyelom hastalarını temsil etmeyeceği kanaatine varıldı (88).

Mwaba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da miyelom hastalarının başvuru anında kırık oranı %26 idi (89). Bizim çalışmamızda ise kadınlarda %23.1, erkeklerde %15.8, tüm miyelom hastalarında ise %18.8 oranındaydı. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeni ile veriler literatür ile her anlamda birebir benzer olmayabilir.

Çalışmamızda tedavide birinci basamakta %75 hastanın VCD aldığı %2 hastanın ise ilaçsız takip edildiği sonucuna vardık. Hastaların %52'si birinci basamak tedaviye olumlu cevap vermiş ve %33.3'ne otolog kök hücre nakli yapılmış. İkinci basamakta 22 hastaya tedavi verilmiş, %40.9 oranı ile en çok len-dex kürü tercih edilmiş ve %44.4 hasta tedaviye olumlu cevap vermiş. İkinci basamak tedavi sonrası %26.7 hastaya kök hücre nakli yapılmış. Toplam 12 hasta üçüncü basamak tedavi

almış ve tedavide en çok len-dex ile len-dex+ixazomib kürü tercih edilmiş. 4 hasta tedaviye olumlu yanıt vermiş ve 2 hastaya kök hücre nakli yapılmış.

Bizim çalışmamızda MM hasta grubu ile sağlam grup arasında interlökin 36 alfa, interlökin 36 beta, interlökin 36 gama, interlökin 17 ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark var. Sağlam grupta interlökin 36 alfa (28.6 ng/L), interlökin 36 beta (17.89 ng/L), interlökin 36 gama (22.63 ng/L), interlökin 17 (398.32 pg/ml) ölçümlerinin ortalama değerleri MM hasta grubuna göre daha yüksekti.

Çalışmamızda MM hastalarında cinsiyet açısından interlökin düzeyleri kıyaslandığında erkeklerde interlökin 36 alfa (13.14 ng/L) ölçümü daha yüksek olarak bulunmuştur. Yine miyelom hasta grubunda üçüncü basamak tedavi yanıt olmayanlarda interlökin 36 beta ölçümü (4.46 ng/L) yanıt olanlara göre daha yüksektir. Bilgimiz dahilinde literatürde benzer veya karşıt veri tespit edilememiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

IL-1 sitokin sitokin ailesinin üyesi olan IL-36 proinflamatuvar üç agonist IL-36 alfa, IL-36 beta, IL-36 gama ve bir antagonist IL-36Ra'den oluşmaktadır. IL-36 sitokinleri keratinositler, makrofajlar, epitel hücreleri, T hücreleri, miyofibroblastlar, nötrofiller ve plazma hücreleri dahil olmak üzere farklı hücre tipleri tarafından salgılanabilir. IL-36 psöriazis, akciğer hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, alerjik rinit, sjögren sendromu ve SLE gibi otoimmün, inflamatuvar ve malign hastalıkların etyopatogenezine rol oynar (90). IL-36R ise ağırlıklı olarak epitel kökenli memeli hücrelerinde özellikle cilt, gastrointestinal yol, overler, akciğer, böbrek ve lenfoid organlarda ifade edilir (91).

IL-36Ra, IL-36 aracılı inflamasyonu kontrol etmek için yeniden düzenleyici olarak hizmet ettiği görülen DC'ler, B hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından ifade edilir. Epitel yüzeylerinde IL-36 sitokinlerinin inflamatuvar fonksiyonunu göz önüne alındığında IL-36 ve karşılık IL-36Ra homeostazında bozukluk ölümcül dermatolojik sonuçlara neden olabilir. Kanser ortamında, IL-36Ra'nın artışı, bağışıklık kontrol noktası molekülleri PD-1, PD-L1 ve CTLA-4'ün ifadesi ile pozitif olarak ilişkilidir ve bu durum inflamasyonu düzenlemedeki rolünü daha da destekler niteliktedir (91).

Literatürde IL-36'nın etki ve sentez mekanizmasını anlamaya yönelik dermatoloji alanında yapılmış birçok çalışma vardır. Solid organ kanserlerinde ve hematolojik malignitelerde bu durum biraz daha kısıtlıdır.

Püstüler psöriazisli hastalarda Johnston ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada IL-36Ra yapısı ve işlevini etkileyen IL-36RN genindeki yanlış anlamalı mutasyonların jeneralize püstüler psöriyazis ile ilişkili olduğunun tespit edilmesiyle IL-36'nın püstüler cilt hastalıklarındaki rolü daha da çok vurgulanmıştır. IL-36Ra fonksiyon kaybıyla IL-36 beta, IL-1, IL-6 üretiminin uyarılması ve nötrofil infiltrasyonu ile sınırsız IL-8 aktivitesine yol açar (92).

Literatürde IL36RN mutasyonları taşıyan ve IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra tedavisine iyi yanıt veren jeneralize püstüler psöriyazisli hastaların olduğunu bahseden olgu sunumları vardır (93). Yine IL-36 reseptör blokörü olarak spesolimab jeneralize püstüler psöriyazis tedavisinde onay almıştır(5). Bu durum IL-36 sitokin ailesi için hematolojik ve solid organ kanserlerinde yeni tedavi seçenekleri açısından heyecan vericidir.

Byrne ve arkadaşlarının çalışmasında EGF sinyalizasyonunun da hasarlı keratinositlerde IL-36 alfa ve IL-36 beta ifadesini uyardığı gösterilmiştir(67). Blumberg ve arkadaşlarının fare epidermisinde yaptığı çalışma da ise IL-36 alfanın transgenik ifadesi epidermal kalınlaşmaya, hiperkeratoza, karışık inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve yüksek kemokin ifadesine (CCL2, CXCL6 , CCL7 ve CXCL2) yol açtığı görülmüştür (94).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında da IL-36 düzeylerinde artış olduğu literatür bilgilerinde görülmekte. Scheibe ve arkadaşlarının çalışmasında crohn veya ülseratif kolitli hastaların mukozal ve submukozal dokusu, kontrol bireylerinden alınan dokuya kıyasla, tip VI kollajen de dahil olmak üzere daha yüksek kollajen seviyelerine sahip. Fibrostenotik crohnlu hastalardan alınan dokularda, α -düz kas aktinini ifade eden çok sayıda aktif fibroblast ile ilişkili olan anlamlı derecede daha yüksek IL-36 alfa seviyeleri kaydedildi. Fare ve insan fibroblastlarının IL36R aktivasyonu, fibroz ve doku yeniden şekillenmesini düzenleyen genlerin ifadesinin yanı sıra kollajen tip VI'nın ifadesi ile sonuçlanıyor (95).

Nishida ve arkadaşlarının hücre kültürü çalışmasında inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların enfekte barsak mukozasında bulunan lökositler tarafından IL-

36 α ve IL-36 γ 'nın sentezinin artmış olduğu bulunmuş. Artmış olan IL-36 α ve IL-36 γ , kolonik epitel hücreleri tarafından CXCL kemokin üretimini düzenler ve muhtemelen mukozal inflamasyona ve mukozal bariyer fonksiyonunun değişmesine katkıda bulunur. Ülseratif koliti olan hastalarda crohnu olanlara göre IL-36 düzeyleri daha yüksek. Bu konunun aydınlatılması için IL-36'nın moleküler mekanizmasına yönelik gelecekte araştırmalar devam etmelidir (96).

IL-36 düzeyleri obezite gibi metabolik hastalıklarda da artmaktadır. Giannoudaki ve arkadaşlarının çalışmasında obez hastalarda özellikle IL-36 gama ifadesinde artış olduğu görülüyor. Metabolik hastalık geliştiren obez hastalarda bu durum IL-36 düzeyleri ile HbA1c düzeyi ve açlık kan şekeri ile negatif korelasyon göstermesi nedeniyle yüksek IL-36 sitokinlerinin, kan şekeri seviyelerini azaltmada koruyucu bir rol oynayabileceğini göstermektedir (97).

Ramadas ve arkadaşlarının fare akciğerine intratrakeal olarak IL-36 α uygulanması ile nötrofil artışını uyarması, pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin ifadesini arttırdı. Bu çalışma IL-36 α 'nın akciğerlerde hem IL-1 α hem de IL-1 β 'den bağımsız olarak pro-inflamatuar bir sitokin gibi davrandığını göstermektedir(98). Yine Ramadas ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında fare akciğerine IL-36 γ uygulaması ile benzer etkiler elde edildi. İn vitro deneyler, makrofajların akciğerde IL-36 γ 'nın birincil hedefi olduğunu göstermektedir (99).

Al-Awaisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fare kalbinde yaş ile IL-36 alfa, IL-36 beta ve IL-36R ifadesinin arttığı gösterilmiş. IL-36Ra uygulaması ile iskemi reperfüzyon ile oluşan hasarın azaldığı, kan akımının iyileştiği, nötrofil göçünün azaldığı görülmüş. IL-36/IL36R yolunun hedeflenerek yaşlı hastalarda erken uygulama ile iskemi reperfüzyon tedavisinde yeni seçenekler olabileceği düşünülüyor (100).

Otoimmün bir hastalık olan SLE'nin patogeneğinde de IL-36 rol aldığı bilinmektedir. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında SLE hastalarında IL-36 α ve IL-36 γ düzeylerinin arttığı, IL-36Ra düzeyinin düştüğü ve bu durumun kompleman (C)3 düzeyi ile korelasyon gösteriyor. Aynı zamanda SLE'nin biyobelirteci olan IL-10'un artmış seviyeleri ile de korelasyon göstermektedir. IL-36 α seviyelerindeki artışa rağmen mRNA seviyeleri düşük olması nedeni ile bu konuda daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir (101).

Solid organ kanserlerine baktığımızda ise Backer ve arkadaşlarının 20 tane akciğer karsinom hastasının patolojik doku hücre kültürü çalışmasında IL-36 α , IL-36 γ ve IL-36R protein ifadesinde önemli bir artış gösterdi. IL-36 ekspresyonu, tütün dumanına maruz kalmaya yanıt olarak bronşiyal epitel hücrelerinde de artmıştır ve IL-36 sitokinlerinin ekspresyonundaki bu artışın, azalmış akciğer fonksiyonu ile pozitif ilişkili olduğu da düşünüldü. Ayrıca IL-36R ile uyarılabilen IL-8, CXCL1 ve CCL2 gibi kemokinler miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerin kemoatraksiyonu ile tümör mikro çevresinin immünosüpresif bir ortama dönüşümüne katkıda bulunabilir ve böylece tümör oluşumuna ek sebep olabilir. Kanser hücrelerinin IL-36 γ ile uyarılmasının, bağışıklık kontrol noktası proteini PD-L1'in ifadesini artırabileceği de gösterildi (102).

Konakçı bağışıklığının kanserlerin gelişiminde kritik öneme sahip olduğu, örneğin negatif immün regülasyonun inhibisyonu ile kanser tedavisinin keşfi olduğu iyi bilinmektedir (103). Pan ve arkadaşlarının hepatoselüler karsinomlu hastaların hücre hatlarıyla yapmış olduğu çalışmada azalmış intratümoral IL-36 alfa ifadesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve IL-36 alfanın CD3 ve CD8 T lenfositlerini tümör bölgesine alarak ve adaptif bağışıklığı aktive ederek, antitümör immün yanıtlara aracılık edebileceğini düşündürmüştür (104).

Kolorektal kanserli neoadjuvan kemoterapi almamış 185 kolorektal kanser hastasının dokusu ve 130 kanser dışı normal dokunun alınarak Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kolonik IL-36 alfa, IL-36 beta ve IL-36 gamanın, eşleştirilmiş kolorektal karsinom olmayan dokulara kıyasla kolorektal karsinomda bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta grupta önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada IL-36 alfa düzeyi yüksek olan hastaların IL-36 alfa düzeyi düşük olanlara göre daha iyi sağ kalıma sahip olduğu görüldü. IL-36 gama da ise tam tersi bir durum tespit edildi, IL-36 gama düzeyi düşük olan hastaların hayatta kalma oranları daha iyiydi. Pan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde etyopatogeneizde IL-36 alfanın kolorektal karsinom progresyonunda, belki de adaptif T hücresi immün yanıtlarını aktive ederek ve CD3 ve CD8 lenfositlerini işe alarak anti-tümör etkilerini gösterdiğini düşündürmüştür (104,105).

Bizim çalışmamızda MM hasta grubunda laboratuvar testleri ile interlökin düzeyleri karşılaştırılmasında interlökin 36 alfa ölçümü ile albumin ($r=-0.404$,

$p=0.020<0.05$) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki var. Aynı zamanda miyelom hasta grubunda hayatta olan hastalara göre vefat eden hastalarda interlökin 36 alfa ölçümü (13.76 ng/L) daha yüksek olarak bulundu. Ancak genel sağ kalım ayı ile interlökin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı. Chen ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta sayısı ile bizim çalışmamızın hasta sayısındaki büyük farklılık istatistiksel ayrılıklara neden olmuş olabilir.

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise IL-36 gamanın in vitro tip 1 lenfositlerin efektör değişimini doğrudan desteklediğini ve in vivo olarak güçlü antitümör immün yanıtlar uyguladığı gösterilmiştir. Bunun temelinde ise birinci olarak IL-36R'nin fare CD8, NK ve gama delta($\gamma\delta$) T hücrelerinde ifade edildiğini ve IL-36 gamanın, bu hücrelerin in vitro IFN- γ üretimini ve proliferasyonunu doğrudan desteklediğini tespit edildi. İkinci olarak, IL-36 gamanın tümöral ifadesinin CD8, NK ve $\gamma\delta$ T hücrelerini içeren tümör istilacı lenfositlerin sayısını in vivo olarak arttırdığını ve güçlü bir antitümör etki gösterdiği gösterildi. Üçüncüsü, adaptif tümör antijenine özgü CD8 T hücresi immün yanıtlarının IL-36 γ tarafından büyük ölçüde arttığını bulunmuş. Dördüncüsü, IL-36 γ 'nın antitümör etkisinin sağlam IL-36R ile ilişkili olduğunu ve IL-36 sinyallemesinin spontan antitümör immün yanıtlarda rol aldığı gösterildi. Beşinci olarak, IL-36 γ ifade eden tümör hücreleri etkili bir tümör aşısı olarak işlev gördüğü tespit edildi. Son olarak, insan IL-36 gamanın insan CD8 T hücreleri tarafından IFN- γ üretimini desteklediğini ve ifadesinin melanom ve akciğer kanseri progresyonu ile ters orantılı olduğunu gösterildi. Bu veriler ışığında IL-36 gamanın tümör immün tedavisi için önemli etkileri olan bir rolü ortaya konulmuştur (106,107).

Chen ve arkadaşları tarafından IL-36 gamanın anti-tümörejenik rolünü araştırdığı çalışmada, IL-36 gama ifade eden plazmid ile doksorubisini birlikte meme karsinomlu hücre hatlarına uygulayarak yanıtı incelenmiş. IL-36 γ ve doksorubisin yüklü misellerin, meme kanseri hücrelerinin akciğere metastatik yayılımını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu durum, akciğerdeki immünoşüpresif miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin seviyelerinde bir azalma ile gelişmiş bir tip I immün yanıt ile ilişkiliydi. Ayrıca, biyoaktif IL-36 gamanın tümör mikro çevresine enjekte edilmesinin, T hücrelerinin hızlı bir şekilde işe alınması ve üçüncül lenfoid organların oluşumu yoluyla tümör ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir (107–109).

Bu verilerin aksine Le ve arkadaşlarının çalışmasında mide kanserinde IL-36 gamanın pro-tümörejenik olduğunu değerlendirdi. Bu etkiyi hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK) 1/45 aktivasyonunu uyararak yaptığı sonucuna varılmış (110).

Bu bilgilere dayanarak solid organ kanserlerinde IL-36, alt gruplarının farklı davranışlarına da dayanarak hem pro-tümörejenik hem de anti-tümörejenik etkinlik gösterdiği farklı kanser türleri vardır. Bu ikilemin giderilmesi, etiopatogenezin daha da netleştirilmesi için daha geniş kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Hematolojik malignitelerden lösemi de ise NF- κ B tarafından aktive edilen anormal IL-36 üretiminin, fare ve insan lösemik progenitör hücrelerinin temel bir özelliği olduğu bilinmekte. Mekanizma olarak IL-36, kemik iliğindeki inflamatuvar monositleri doğrudan aktive eder, bu daha sonra CD8 T hücrelerinin aracılık ettiği lösemnin temizlenmesini engeller ve lösemik progenitör hücrelerin büyümesini kolaylaştırır (111).

Carrier ve arkadaşlarının in-vivo fare epidermisi ve in-vitro primer insan keratinosit kültür sistemi kullanarak yaptıkları çalışmalarında IL-36'ların sadece Th17 sitokinleri tarafından düzenlenmediğini, aynı zamanda kendilerinin de Th17 sitokinlerinin ifadesini düzenleyebileceğini ve işlevini geliştirebileceğini göstermektedir. IL-36 sitokinlerinin ayrıca IL-17A veya TNF- α tarafından antimikrobiyal peptitlerin uyarılması üzerinde sinerjistik bir etkiye sahip olması, Th17 sitokinlerinin ve IL-36'nın keratinositlerde benzer yanıtları güçlendirebileceğini gösteriyor (112).

Chiricozzi ve arkadaşlarının çalışmasında sadece epidermal keratinositlerde pozitif IL-17/TNF- α etkileşimleri tanımladığından bahsedilmekte. Oysa derideki diğer hücre tiplerinin yanı sıra bazı lökositlerin de IL-17 ve TNF- α reseptörlerini birlikte ifade ettiğini gösteren literatür bilgileri de mevcut (113).

Dermatolojik hastalarda IL-17 blokerleri rutin tedavide kullanılmaktadır. Psöriasis hastalarında IL-17A'yı seçici olarak hedefleyen ve nötralize eden bir insan monoklonal antikoru olan orta ve şiddetli hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere 2015 yılında onay alan secukinumab bunlardan biridir (114).

Pelletier ve arkadaşlarının çalışmasında Th17 hücrelerinin, CXCL8 yoluyla hızlı bir nötrofil alımını potansiyel olarak teşvik etmesine rağmen, IL-17A veya IL-17F'nin doğrudan etkisi yoluyla herhangi bir nötrofil efektör fonksiyonunu etkilemediği bildirilmekte. Bu durum, GM-CSF tarafından antiapoptotik etkilerin azaltılması gibi daha önce bildirilen etkileri içermektedir. Bu tür tutarsızlıklar standart saflaştırılmış nötrofil preparatlarındaki kirletici hücrelerden kaynaklanabilse de nötrofillerin bu tepkisizliği IL-17RA ve sitoplazmik adaptör proteini Act17'in varlığına rağmen, nötrofil aktivasyonu üzerinde uyarılamayan IL-17RC'nin bozulmuş bir ifadesi olmasının moleküler temeli ile açıklanabilir (115).

Zhang ve arkadaşlarının çalışması IL-17'nin MMP7 ile indüklenen epitelden mezenkimal geçiş yoluyla prostat kanserini teşvik ettiğinden bahsetmekte. Aynı zamanda IL-17'nin hem pro-tümörojenik hem de anti-tümörojenik rolü olduğu öne sürülmekte (116). Kryczek ve arkadaşlarının çalışmasında IL-17'nin immün yetmezliği olan farelerde inflamatuvar anjiyogenezdeki artış yoluyla tümör progresyonunu artırdığı, immün yetkin farelerde ise artmış antitümör bağışıklığı yoluyla tümör progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (117).

Chae ve Bothwell'in çalışmasında IL-17F ablasyonunun spontan intestinal tümöröenez üzerinde anlamlı bir inhibitör etkisi olduğu gösteriliyor (118). Novitskiy ve arkadaşlarının meme karsinomu hücrelerine yönelik yaptığı çalışma da Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17'nin, epitel hücreleri tarafından CXCL1/5 sekresyonunu artırarak ve miyeloid hücrelerin protümörojenik özelliklerini çoğaltarak tümörü progrese edici bir etkiye neden olduğu gösteriliyor (119).

Bu bilgilerin aksine Chen ve arkadaşlarının gastrik adenokanserli 192 hastada yaptığı çalışmasında ise IL-17 düzeyi yüksek olan hastaların düşük olanlara göre beş yıllık sağ kalım olasılığının anlamlı derecede daha iyi olduğundan bahsediliyor (120). Bir diğer Benchetrit ve arkadaşlarının immunkompetan farelere mastositoma ve lenfoma isimli iki hemopoetik tümörü naklederek yaptığı çalışmada ise IL-17'nin tümör büyüme hızını inhibe ettiği bulunmuş. Ayrıca IL-17'nin IL-6 üretimi farklı hücre hatlarıyla da gösterilmiş (121). Bu veriler bizim çalışmamızı da destekliyor.

Bankır ve Yanardağ Açıık'ın yapmış olduğu çalışmada erken evre kronik lenfositik lösemi (KLL) tanılı hastaların serum örneklerinde bakılan IL-17 ve IL-23 medyan düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulunmamış

ve bu durum hastaların erken evre olmasının sonucu olarak değerlendirilmiş. Ayrıca Bankır ve Yanardağ Açıık'ın çalışması ile bizim çalışmamızdaki IL-17 düzeylerine rakamsal olarak baktığımızda medyan değer (18.5 pg/mL) ilginç olarak hasta gruplarında aynı olduğunu görüyoruz (122).

Tang ve arkadaşlarının çalışmasında ise IL-6, IL-17 ve IL-23 konsantrasyonlarının hepsinin KLL hastalarının serum örneklerinde anlamlı derecede yüksek olduğunu, TGF- β 1 ve IL-10 konsantrasyonlarının ise kontrollerden açıkça daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonucun sebebi olarak, düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th17 hücrelerinin dengesini potansiyel olarak koruyabilen normal sitokin mikro ortamının KLL'de hasar gördüğü ileri sürüldü. Bu çalışmada KLL hastalarında medyan IL-17 düzeyi ise bizim çalışmamızdan anlamlı derece de düşük olarak, 3.23 pg/mL olarak tespit edilmiş (123).

Ancak myelom ve KLL gibi iki farklı hasta grubunu birebir kıyaslamak doğru olmamakla birlikte aynı hasta grubu olsa dahi çalışılan ELISA kit, yöntem ve cihaz marka farkları olması nedeni ile benzer veya farklı sonuçlar çıkabileceğini de hatırlatmak isteriz.

Çalışmamızda MM hasta grubunda evre grupları arasında interleokin ölçümlerine baktığımızda istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Alexandrakis ve arkadaşlarının hiç tedavi almamış 40 miyelom hastasının serum örneklerinden yapmış olduğu çalışmada evre artışı ile ilişkili olarak IL-17 düzeylerinde artış görülmüş (124). Bu farklılık hasta sayısı ve evre gruplarındaki sayı eşitsizliği nedeni ile gerçekleşmiş olabilmekle birlikte daha büyük gruplarda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda MM hasta grubunda IL-17 ölçümü ile beta-2 mikroglobulin ($r=0.389$, $p=0.025<0.05$) ölçümü arasında negatif yönlü, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Beta-2 mikroglobulin yüksekliğinin literatür verileri dahilinde miyelom patogeneğinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu biliyoruz (125). Lemancewicz ve arkadaşlarının serum örnekleri ile yaptıkları çalışmalarında miyelom hasta grubunda IL-17 ile beta-2 mikroglobulin düzeyi arasında çalışmamıza benzer şekilde negatif korelasyon bulunmuştur IL-17 sitokin ailesi tümör büyümesini baskılayabilir veya destekleyebilir. IL-17A ve IL-17E'nin etkileri arasında bir denge

var olduğunu düşünmüşler. Ancak bu konuda net bir sonuca ulaşmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeler (126).

Sonuç olarak IL-36 ve IL-17'nin dermatolojik hastalıklarda rolü daha net anlaşılmakla birlikte; solid organ kanserleri ve hematolojik malignitelerde etiyopatogeneizde rolü olabileceğini düşünüyoruz. Literatür verilerine bakıldığında bu konu henüz netlik kazanmamış durumda. Dermatolojide IL-36 ve IL-17 blokerlerinin tedavide kullanılması miyelom tedavisi için yeni seçenekler açısından merak uyandırıyor. Aynı zamanda literatürdeki solid organ kanserleriyle yapılmış olan çalışmalara da dayanarak miyelomda prognozu öngörmede de faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle miyelomda daha geniş kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz ve öneriyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız 33 MM hastası ve 33 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hasta ve sağlıklı grupta IL-36 alfa, beta, gama ve IL-17 düzeyi karşılaştırmalı olarak ve diğer laboratuvar parametrelerine baktık.
- Amacımız miyelom etiyopatogenezinde IL-36 ve IL-17'nin rolünü tam olarak anlamak, prognoz üzerindeki etkilerini gözlemlemek ve henüz tedavi edilemez bir hastalık olan miyelom için yeni tedavi seçenekleri aramaktır.
- Miyelom hasta grubumuzda temel ve laboratuvar sonuç istatistikleri genel olarak literatür ile uyumluydu.
- Çalışmamızda IL-36 alfa, beta, gama ve IL-17 düzeyi sağlıklı gruba göre hastalıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Literatürde solid organ kanserleri ile ilgili çalışmalarda da benzer ve aksi veriler elde eden merkezler var.
- Literatür verileri dahilinde tümör patogenezinin baktığımızda IL-36 ve IL-17'nin farklı çalışmalarda hem pro-tümörejenik hem de anti-tümörejenik etki gösterdiği beyan edilmekte. Bununla birlikte IL-17A blokerleri, IL-36 reseptör blokerleri dermatolojik hastalıkların tedavisinde rutinde kullanılıyor. Bu tedavi seçenekleri göz önüne alındığında miyelom ve tümör etiyopatogenezindeki IL-36 ve IL-17'nin rolü daha net açıklandığında yeni tedavi seçenekleri için heyecan ve umut verici bir ilerleme gerçekleşmiş olabileceğini düşünüyoruz. Bunun için moleküler düzeyde daha çok hastanın dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç var.
- Çalışmamızda IL-17 ölçümü ile beta-2 mikroglobulin arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. Bu bulguyu destekleyen literatür çalışmaları da mevcut. Prognozu öngörme de ve yeni tedavi seçenekleri aramada başka çalışmalar ile de desteklenerek bu bilginin literatüre faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.
- Miyelom hasta grubunda IL-36 düzeyi inceleyen bilginiz dahilinde literatürde ulaşılabilen başka çalışmalar bulunmamakta. Literatürde solid organ malignitelerinde yapılmış çalışmalar mevcut. Bu açıdan bizim çalışmamız hematolojik malignitelerde IL-36 ve IL-17 düzeyini inceleyen ilk

Çalışmalardan. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda bu özelliği ile de literatüre katkı sağlayacağını, yol göstereceğini düşünöyoruz.



7. KAYNAKÇA

1. Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med (Lond). Ocak 2019;19(1):58-60.
2. Dimopoulos MA, Terpos E. Multiple myeloma. Annals of Oncology. 01 October 2010;21:vii143-50.
3. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. Adv Exp Med Biol. 2021;21:191-210
4. Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. Cytokine. 01 August 2022;156:155897.
5. Burden AD. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. Expert Review of Clinical Immunology. 04 Mayıs 2023;19(5):473-81.
6. Sahu U, Biswas D, Prajapati VK, Singh AK, Samant M, Khare P. Interleukin-17-A multifaceted cytokine in viral infections. Journal of Cellular Physiology. 2021;236(12):8000-19.
7. Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, Wegmann M, Beisswenger C. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases. Cells. Ocak 2022;11(14):2132.
8. Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. Cell Mol Immunol. Mayıs 2010;7(3):164-74.
9. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. Immunology. 2010;129(3):311-21.
10. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. Immunity. 16 Nisan 2019;50(4):892-906.
11. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. The Lancet. 30 Mayıs 2015;385(9983):2197-208.
12. Kyle RA. Multiple myeloma: how did it begin? Mayo Clin Proc. Temmuz 1994;69(7):680-3.
13. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. Journal of Hematology & Oncology. 23 September 2021;14(1):151.
14. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, vd. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 20 July 2017;3:17046.

15. Lust JA, Donovan KA. The role of Interleukin-1 β in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 01 December 1999;13(6):1117-25.
16. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, vd. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 28 May 2009;113(22):5412-7.
17. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol*. December 2016;43(6):676-81.
18. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf ÅR, Björkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *JCO*. 20 May 2007;25(15):1993-9.
19. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:25-35.
20. Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Ecça AR, Palmas C. Long-term Health Effects of the Occupational Exposure to DDT. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;837(1):246-56.
21. Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, Inskip P, Zheng T, Baris D. Risk of Multiple Myeloma following Medication Use and Medical Conditions: A Case-Control Study in Connecticut Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 12 December 2006;15(12):2342-7.
22. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 01 August 2017;33(3):225-36.
23. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(6):422-44.
24. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. October 2003;9(13):4653-65.
25. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *afp*. 15 March 2017;95(6):373-383A.
26. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 01 December 2005;18(4):553-68.
27. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 01 March 2004;32(2):290-2.

28. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv Clin Chem.* 2019;89:1-58.
29. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician.* October 2013;42(10):684-8.
30. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, vd. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 02 December 2021;11(12):192.
31. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, vd. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* October 2015;100(10):1254-66.
32. Zhou P, Hoffman J, Landau H, Hassoun H, Iyer L, Comenzo RL. Clonal plasma cell pathophysiology and clinical features of disease are linked to clonal plasma cell expression of cyclin D1 in systemic light-chain amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* February 2012;12(1):49-58.
33. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, vd. Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;21:100159.
34. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Research & Therapy.* 29 June 2007;9(1):S4.
35. Şahin DB. Multipl Myelomda Böbrek Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics.* 2008;1(1):65-8.
36. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. Volume 13, Issue 2, June 1999, Pages 79-90
37. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, vd. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* January 2003;78(1):21-33.
38. Sarı M, Sarı S, Nalçacı M. The Effect of Suppressed Levels of Uninvolved Immunoglobulins on the Prognosis of Symptomatic Multiple Myeloma. *Türk J Haematol.* June 2017;34(2):131-6.
39. Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E. Non-Secretory Myeloma: One, Two, or More Entities? *Oncology (Williston Park).* 2013 Sep;27(9):930-2
40. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and Monitoring of Oligosecretory Myeloma. *N Engl J Med.* 09 August 2012;367(6):580-1.

41. Yılmaz B, Köklü S, Yütsel O, Arslan S. Serum beta 2-microglobulin as a biomarker in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 21 August 2014;20(31):10916-20.
42. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, vd. International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO*. 20 May 2005;23(15):3412-20.
43. Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:115-24
44. Sari O, Saglam K, Sarici SU, Özcan O. Eritrosit sedimentasyon hızının 100 mm/saat'i geçtiği hastalıkların geriye dönük incelenmesi. *Gülhane tıp Dergisi*. Eylül 2007;49(3):163,167.
45. Talstad I, Haugen HF. The relationship between the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and plasma proteins in clinical materials and models. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 01 January 1979;39(6):519-24.
46. Tomasian A, Jennings JW. Bone marrow aspiration and biopsy: techniques and practice implications. *Skeletal Radiol*. 2022 Jan;51(1):81-88
47. Smith A, Wisloff F, Samson D vd. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British Journal of Haematology*. 2006;132(4):410-51.
48. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer HP, Delorme S. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging. *Rofo*. November 2019;191(11):998-1009.
49. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):62-5.
50. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. May 2016;(36):e418-23.
51. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, vd. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*. March 2021;9(1):3.
52. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Pérez WS, Bashey A, To LB, vd. Is the international staging system superior to the Durie–Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009 Aug;23(8):1528-34
53. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 01 Jan 2016;91(1):101-19.

54. Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*. April 2009;46(2):110-7.
55. Saxe D, Seo EJ, Bergeron MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. February 2019;41(1):5-14.
56. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 28 Sep 2020;10(9):94.
57. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med*. Apr 2017;281(4):365-82.
58. Soekojo CY, Chng WJ. Treatment horizon in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. Nov 2022;109(5):425-40.
59. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*. Jan 2019;19(1):58-60.
60. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. May 2020;95(5):548-67.
61. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. August 2022;97(8):1086-107.
62. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.
63. Yazdi AS, Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family. *Adv Exp Med Biol*. 2016;941:21-9.
64. Gresnigt MS, van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Semin Immunol*. 15 Dec 2013;25(6):458-65.
65. Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA, vd. Interleukin-36 (IL-36) Ligands Require Processing for Full Agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or Antagonist (IL-36Ra) Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 09 Dec 2011;286(49):42594-602.
66. Walsh PT, Fallon PG. The emergence of the IL-36 cytokine family as novel targets for inflammatory diseases. *Ann N Y Acad Sci*. April 2018;1417(1):23-34.
67. Byrne J, Baker K, Houston A, Brint E. IL-36 cytokines in inflammatory and malignant diseases: not the new kid on the block anymore. *Cell Mol Life Sci*. September 2021;78(17-18):6215-27.
68. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. *Adv Exp Med Biol*. 2021;21:191-210

69. Melton E, Qiu H. Interleukin-36 Cytokine/Receptor Signaling: A New Target for Tissue Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 04 September 2020;21(18):6458.
70. Meehan EV, Wang K. Interleukin-17 Family Cytokines in Metabolic Disorders and Cancer. *Genes (Basel).* 13 September 2022;13(9):1643.
71. Yan JW, Wang YJ, Peng WJ, Tao JH, Wan YN, Li BZ, vd. Therapeutic potential of interleukin-17 in inflammation and autoimmune diseases. *Expert Opin Ther Targets.* January 2014;18(1):29-41.
72. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 25 Feb 2011;34(2):149-62.
73. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends in Immunology.* 01 May 2017;38(5):310-22.
74. Robert M, Miossec P. Interleukin-17 and lupus: enough to be a target? For which patients? *Lupus.* January 2020;29(1):6-14.
75. Hallek M, Haller H. [Multiple myeloma]. *Internist (Berl).* January 2019;60(1):1-2.
76. Kortüm KM, Engelhardt M, Rasche L, Knop S, Einsele H. [Multiple myeloma]. *Internist (Berl).* August 2013;54(8):963-77.
77. Goldschmidt H, Cremer FW, Möhler TM, Ho AD. [Multiple myeloma. Diagnosis and therapy]. *Internist (Berl).* May 2003;44(5):599-600, 603-16; quiz 617-8.
78. Hussain A, Almenfi HF, Almehdewi AM, Hamza MS, Bhat MS, Vijayashankar NP. Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Cureus.* 22 May 2019;11(5):e4716.
79. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal.* 22 Dec 2010;9(1):69.
80. Kim JE, Yoo C, Lee DH, Kim SW, Lee JS, Suh C. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol.* 01 April 2010;89(4):391-7.
81. Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest.* 01 December 1989;84(6):2008-11.
82. Cai Y, Zhao Y, Dai Q, Xu M, Xu X, Xia W. Prognostic value of the albumin-globulin ratio and albumin-globulin score in patients with multiple myeloma. *J Int Med Res.* March 2021;49(3):300060521997736.

83. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *Am J Clin Pathol*. 01 January 2020;153(1):14-29.
84. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. November 2013;8(11):2007.
85. Acquah ME, Hsing AW, McGuire V, Wang S, Birmann B, Dei-Adomakoh Y. Presentation and survival of multiple myeloma patients in Ghana: a review of 169 cases. *Ghana Med J*. March 2019;53(1):52-8.
86. Miholjic TBS, Halse H, Bonvalet M, Bigorgne A, Rouanne M, Dercle L, vd. Rationale for LDH-targeted cancer immunotherapy. *European Journal of Cancer*. 01 March 2023;181:166-78.
87. Kortüm KM, Engelhardt M, Rasche L, Knop S, Einsele H. Das multiple Myelom. *Internist*. 01 August 2013;54(8):963-77.
88. Shah N, Weber DM, Wang M, Thomas S, Shah J, Giralt S, vd. Survival Disparities Between African-American and Caucasian Patients with Multiple Myeloma Are Blunted in the Era of Novel Therapeutics and Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood*. 20 November 2009;114(22):1395.
89. Mwaba F, Kaile T, Sumbukeni K, Chifumbe C, Nkhoma P, Mantina H. Clinical and Radiological Features of Multiple Myeloma Patients at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Medical Journal of Zambia*. 23 August 2016;43(1):7-11.
90. Dong H, Hao Y, Li W, Yang W, Gao P. IL-36 Cytokines: Their Roles in Asthma and Potential as a Therapeutic. *Front Immunol*. 2022;13:921275.
91. Chelvanambi M, Weinstein AM, Storkus WJ. IL-36 Signaling in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1240:95-110.
92. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, vd. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 01 Temmuz 2017;140(1):109-20.
93. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *British Journal of Dermatology*. 01 Ocak 2014;170(1):202-4.
94. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, vd. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 01 October 2007;204(11):2603-14.
95. Scheibe K, Kersten C, Schmied A, Vieth M, Primbs T, Carlé B, vd. Inhibiting Interleukin 36 Receptor Signaling Reduces Fibrosis in Mice With Chronic

- Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*. 01 March 2019;156(4):1082-1097.e11.
96. Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, vd. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 01 February 2016;22(2):303-14.
 97. Giannoudaki E, Hernandez-Santana YE, Mulfaul K, Doyle SL, Hams E, Fallon PG, vd. Interleukin-36 cytokines alter the intestinal microbiome and can protect against obesity and metabolic dysfunction. *Nat Commun*. 05 September 2019;10(1):4003.
 98. Ramadas RA, Ewart SL, Iwakura Y, Medoff BD, LeVine AM. IL-36 α Exerts Pro-Inflammatory Effects in the Lungs of Mice. *PLOS ONE*. 20 September 2012;7(9):e45784.
 99. Ramadas RA, Ewart SL, Medoff BD, LeVine AM. Interleukin-1 Family Member 9 Stimulates Chemokine Production and Neutrophil Influx in Mouse Lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. February 2011;44(2):134-45.
 100. El-Awaisi J, Kavanagh DPJ, Rink MR, Weston CJ, Drury NE, Kalia N. Targeting IL-36 improves age-related coronary microcirculatory dysfunction and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *JCI Insight*. 2022 Mar 8;7(5):e155236
 101. Chen W jian, Yu X, Yuan XR, Chen B jie, Cai N, Zeng S, vd. The Role of IL-36 in the Pathophysiological Processes of Autoimmune Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 5;12:727956
 102. Baker KJ, Buskiewicz E, Finucane M, Chelliah A, Burke L, Houston A, vd. IL-36 expression is increased in NSCLC with IL-36 stimulation of lung cancer cells promoting a pro-tumorigenic phenotype. *Cytokine*. 01 May 2023;165:156170.
 103. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*. 04 September 2018;8(9):1069-86.
 104. Pan QZ, Pan K, Zhao JJ, Chen JG, Li JJ, Lv L, vd. Decreased expression of interleukin-36 α correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 01 November 2013;62(11):1675-85.
 105. Chen F, Qu M, Zhang F, Tan Z, Xia Q, Hambly BD, vd. IL-36 s in the colorectal cancer: is interleukin 36 good or bad for the development of colorectal cancer? *BMC Cancer*. 03 February 2020;20(1):92.
 106. Wang X, Zhao X, Feng C, Weinstein A, Xia R, Wen W, vd. IL-36 γ Transforms the Tumor Microenvironment and Promotes Type 1 Lymphocyte-Mediated Antitumor Immune Responses. *Cancer Cell*. 14 September 2015;28(3):296-306.

107. Baker KJ, Houston A, Brint E. IL-1 Family Members in Cancer; Two Sides to Every Story. *Front Immunol.* 2019 Jun 7;10:1197
108. Chen Y, Sun J, Huang Y, Liu Y, Liang L, Yang D, vd. Targeted codelivery of doxorubicin and IL-36 γ expression plasmid for an optimal chemo-gene combination therapy against cancer lung metastasis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 01 Jan 2019;15(1):129-41.
109. Weinstein AM, Chen L, Brzana EA, Patil PR, Taylor JL, Fabian KL, vd. Tbet and IL-36 γ cooperate in therapeutic DC-mediated promotion of ectopic lymphoid organogenesis in the tumor microenvironment. *OncoImmunology.* 03 June 2017;6(6):e1322238.
110. Le N, Luk I, Chisanga D, Shi W, Pang L, Scholz G, vd. IL-36G promotes cancer-cell intrinsic hallmarks in human gastric cancer cells. *Cytokine.* 01 July 2022;155:155887.
111. Guo HZ, Guo ZH, Yu SH, Niu LT, Qiang WT, Huang MM, vd. Leukemic progenitor cells enable immunosuppression and post-chemotherapy relapse via IL-36–inflammatory monocyte axis. *Science Advances.* 08 October 2021;7(41):eabg4167.
112. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, vd. Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines In Vitro and In Vivo: Implications in Psoriasis Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology.* 01 Dec 2011;131(12):2428-37.
113. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, vd. Integrative Responses to IL-17 and TNF- α in Human Keratinocytes Account for Key Inflammatory Pathogenic Circuits in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 01 March 2011;131(3):677-87.
114. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* October 2016;15(10):1413-20.
115. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, vd. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood.* 14 January 2010;115(2):335-43.
116. Zhang Q, Liu S, Parajuli KR, Zhang W, Zhang K, Mo Z, vd. Interleukin-17 promotes prostate cancer via MMP7-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene.* February 2017;36(5):687-99.
117. Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Zou W. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis. *Blood.* 09 July 2009;114(2):357-9.
118. Chae WJ, Bothwell ALM. IL-17F deficiency inhibits small intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 14 October 2011;414(1):31-6.

119. Novitskiy SV, Pickup MW, Gorska AE, Owens P, Chytil A, Aakre M, vd. TGF- β Receptor II Loss Promotes Mammary Carcinoma Progression by Th17-Dependent Mechanisms. *Cancer Discovery*. 18 October 2011;1(5):430-41.
120. Chen J gao, Xia J chuan, Liang X ting, Pan K, Wang W, Lv L, vd. Intratumoral Expression of IL-17 and Its Prognostic Role in Gastric Adenocarcinoma Patients. *Int J Biol Sci*. 11 January 2011;7(1):53-60.
121. Benchetrit F, Ciree A, Vives V, Warnier G, Gey A, Sautès-Fridman C, vd. Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood*. 15 March 2002;99(6):2114-21.
122. Bankir M, Acik DY. IL-17 and IL-23 levels in patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia. *North Clin Istanb*. 20 November 2020;8(1):24-30.
123. Tang D, Niu Q, Jiang N, Li J, Zheng Q, Jia Y. Increased frequencies of Th17 in the peripheral blood of patients with chronic lymphocytic leukemia: A one year follow-up. *Pak J Med Sci*. 2014;30(5):1128-33.
124. Alexandrakis MG, Pappa CA, Miyakis S, Sfiridaki A, Kafousi M, Alegakis A, vd. Serum interleukin-17 and its relationship to angiogenic factors in multiple myeloma. *European Journal of Internal Medicine*. 01 October 2006;17(6):412-6.
125. Min R, Li Z, Epstein J, Barlogie B, Yi Q. β 2-microglobulin as a negative growth regulator of myeloma cells. *British Journal of Haematology*. 2002;118(2):495-505.
126. Lemancewicz D, Bolkun L, Jablonska E, Czeczuga-Semeniuk E, Kostur A, Kloczko J, vd. The role of Interleukin-17A and Interleukin-17E in multiple myeloma patients. *Med Sci Monit*. 01 January 2012;18(1):BR54-9.