

Serum Serbest Hafif Zincirleri (Serum Free Light Chains (sFLC))

Serumda serbest hafif zincir düzeylerinin ölçümü, anormal monoklonal ya da poliklonal hafif zincir konsantrasyonlarına neden olan hastalıkların tanısında önemli bir araçtır. Klinikte serbest hafif zincir ölçümünün en çok kullanıldığı alan, monoklonal gammopati düşünülen hastalıklardır. Monoklonal gammopatiler plazma hücrelerinin klonal ekspansiyonu ile karakterize edilirler. Plazma hücreleri tarafından salınan monoklonal immunglobulinler klonal proliferasyonun indikatörü olarak kabul edilirler ve hastalığın gidişini izlemek için nicel (kantitatif) olarak ölçülürler. Monoklonal gammopatileri multipl miyeloma, hafif zincir miyeloma, Waldenström makroglobulinemisi, sekreter olmayan miyeloma (NSMM), yavaş ilerleyen (smoldering) multipl miyeloma, MGUS (önemi belirlenmemiş monoklonal gammopati), primer sistemik amiloidoz ve hafif zincir depo hastalığı (LCDD) olarak sıralanabilir. Hafif zincir multipl myeloma, primer sistemik amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı gibi hastalıklarda serum hafif zincir oranları serum protein elektroforezi (SPEP) ya da immunfiksasyon elektroforezi (IFE) ile saptanamayacak kadar düşük düzeyde olabilmektedir. IFE ile saptanabilen monoklonal hafif zincirin oranı da SPEP ile saptanıp izlenemeyecek kadar düşük oranda olabilir. Oldukça

yeni bir test olmasına rağmen, serum protein elektroforezi ve immunfiksasyon elektroforezi ile birlikte nefelometrik yöntemle serum serbest hafif zincir düzeylerinin ölçümü, monoklonal gammopatilerin tanısında önem kazanmış bulunmaktadır.

Geriye dönük çalışmalarda, serumda hafif zincir ölçümünün serum protein elektroforezi ve idrar protein elektroforezine göre çok daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (1). Serbest hafif zincirlerin serum konsantrasyonları, plazma hücreleri ve progenitörleri tarafından üretim ve böbrekle atılım hızlarına bağımlıdır.

Serbest hafif zincirler böbrek tübüllerinde seçilerek geri emilime uğradıkları için idrardaki miktarları düşük miktardadır. İdrarda üriner yoldan salınımları nedeni ile saptanabildikleri düşünülmektedir. Her iki hafif zincirin de moleküler ağırlığı yaklaşık 22.5 kDa kadardır. Ancak serum kappa hafif zinciri monomer iken, lambda hafif zinciri kovalan bağlı bir dimer halindedir. Bu farklılık farklı glomerüler filtrasyon hızına yol açmaktadır. Serumda bağlı hafif zincirlerle serbest hafif zincirler arasındaki oran farklılığının (serbest için oran 0.625 iken, bağlı için bu oran 2 kabul edilmektedir) nedeni de farklı glomerul filtrasyon hızları olmasıdır.

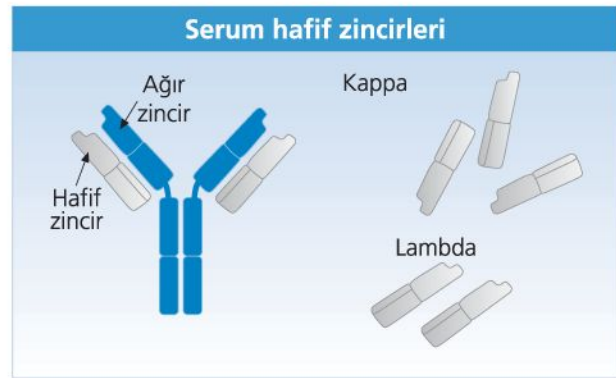
İmmunglobulinler

İmmunglobulinler birbirlerine disülfid köprüleri ve kovalent olmayan bağlar ile bağlanan iki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşan heterojen glikoproteinlerdir. Ağır zincirin yaklaşık dörtte üçündeki, hafif zincirin ise yaklaşık yarisındaki amino asit dizilimi, o immunglobulin sınıfı için sabit olup, "sabit bölge" olarak tanımlanmaktadır. Hafif zincirin kalan bölümü ile ağır zincirin kalan bölümü ise oldukça değişken bir amino asit dizilimine sahip olup, "değişken bölge" olarak

tanımlanmaktadır. Sabit ve değişken bölgeler, immunglobulinlerin sınıflandırılmasında temel ölçütü oluşturmaktadırlar. Ağır zincirlerde bulunan sabit bölgeler, gamma (γ), alfa (α), mü (μ), delta (δ) ve epsilon (ϵ) olup, sırası ile IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE yapısında yer almakta ve immunglobulinin ait olduğu sınıfı belirlemektedir. Hafif zincirde bulunan sabit bölgeler, immunglobulin tipini belirlemekte, kappa (κ) ya da lambda (λ) olarak adlandırılmaktadırlar.

Serbest hafif zincirler

İmmunglobulinler, plazma hücrelerinden sentez edilirler. Hücrelerden intakt immunglobulin ile birlikte hafif zincirler de sentez edilir. Normal bireylerde, lambda hafif zincir üreten hücrelerin yaklaşık iki katı kadar kappa hafif zincir üreten hücre vardır. Serbest hafif zincirlerden kappa monomerik, lambda ise dimerik yapıda bulunur. Lambda molekülünün renal klirensi, kappa hafif zincire göre daha yavaştır. Monomerik olan kappanın molekül ağırlığı 25 kDa iken, dimerik olan lambdanın molekül ağırlığı 50 kDa'dır. Serumda serbest lambda hafif zincir, kappa hafif zincire göre daha fazladır.



Şekil 1 : İmmunglobulin ve serum hafif zincirlerin yapısı

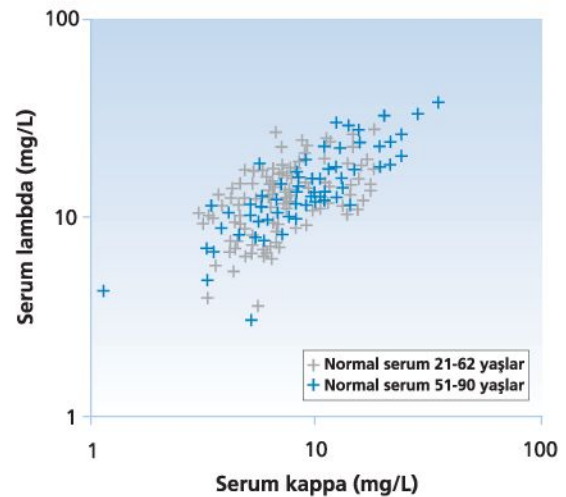
Normal Erişkin Serumunda	Ortalama (Konsantrasyon)	Ortanca (Konsantrasyon)	%95 Güven Aralığında
Serbest kappa	8.36 (mg/L)	7.30 (mg/L)	3.30-19.40 (mg/L)
Serbest lambda	13.43 (mg/L)	12.40 (mg/L)	5.71-26.30 (mg/L)
kappa/lambda oranı	0.63	0.60	0.26-1.65

Tablo 1: Normal erişkin serumunda serbest kappa ve lambda değerleri
Katzmann JA ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alıntılanmıştır (2).

Serum serbest hafif zincir testleri, serum serbest zincirlerinin nefelometrik ya da türbidimetrik ölçümlerinde çok yüksek duyarlılıkla sonuç veren testlerdir ve monoklonal gammopatilerin tanı ve tedavisinde çok değerli bir kaynaktır. Serum serbest kappa ve lambda oranları yaşa göre farklı oranlarda izlenebilmektedir. Serum serbest hafif zincirleri tanıya yardımcı olmak, hastalık ve tedaviyi izlemek üzere aşağıda bildirilen durumlarda ölçülmektedir.

Tanıya yardımcı olarak (PEL ve IFE ile birlikte)

- Hafif Zincir (Bence Jones) Multipl Miyeloma (LCMM)
- Nonsekretuar Multipl Miyeloma (NSMM)
- AL Amiloidoz
- Serbest Zincir Depo Hastalığı (LCDD)
- Waldenström Makroglobulinemisi



Şekil 2 : Serum serbest kappa ve lambda değerlerinin yaşa göre değişimi
Katzmann JA ve ark. Clin Chem 48:1437-1444, 2002'den alıntılanmıştır.

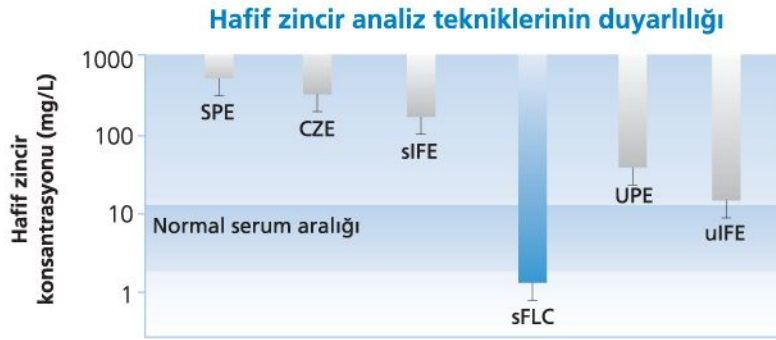
Hastalık ve tedavinin izlenmesinde bazal veri olarak kullanımı

- İntakt İmmünglobulin Multipl Miyeloma (IIMM)
- Yavaş seyreden (smoldering) Miyelomanın Multipl Miyelomaya dönüşümü
- Hafif Zincir (Bence Jones) Multipl Miyeloma (LCMM)
- Nonsekretuar Multipl Miyeloma (NSMM)
- MGUS'tan Multipl Miyelomaya dönüşüm
- AL Amiloidoz
- Serbest Zincir Depo Hastalığı (LCDD)
- Waldenström Makroglobulinemisi (WM)

Risk tayininde yardımcı olarak:

- Önemi belirlenmemiş Multipl Miyeloma (MGUS)

Serum hafif zincirleri tayini, nefelometrik ya da türbidimetrik ölçümler dışında, geleneksel olarak protein elektroforezi veya immunfiksasyon elektroforezi ile yapılmaktadır. Hafif zincir ölçüm tekniklerinin duyarlılığı ile ilgili bir karşılaştırma Şekil 3'de sunulmuştur (19).

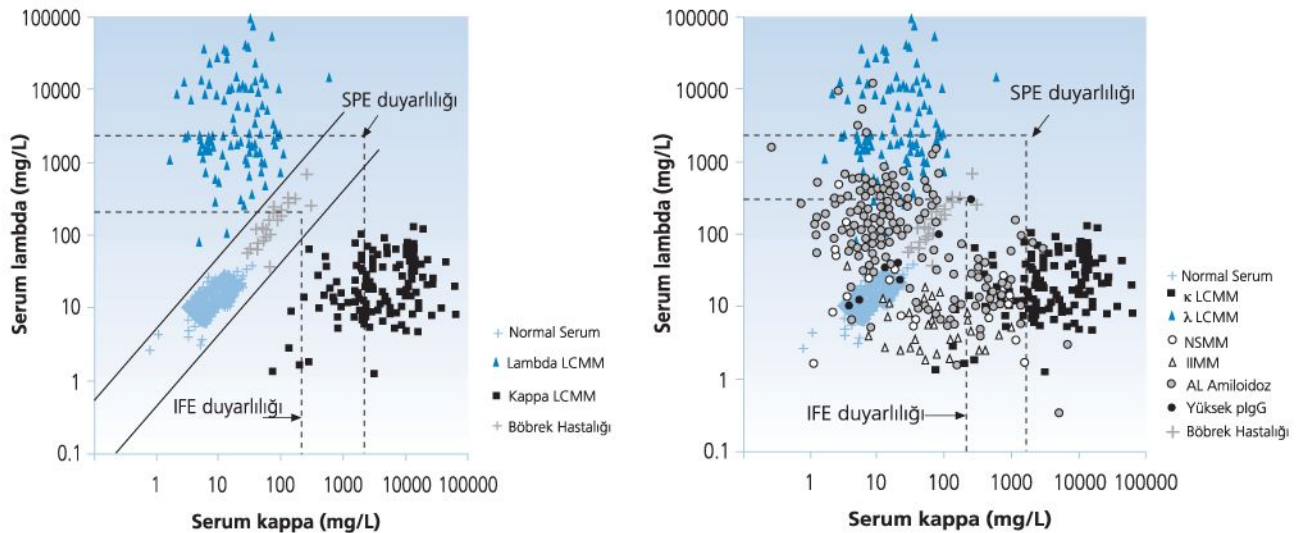


Şekil 3: SPE: Serum protein elektroforezi, CZE:Kapiller zon elektroforezi, sIFE: Serum immunfiksasyon elektroforezi, sFLC: Serum serbest hafif zinciri, UPE: İdrar protein elektroforezi, uIFE: İdrar immunfiksasyon elektroforezi (Bradwell et al. Serum free light chain analysis. 3. basım, editörler Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD. Sayfa 61, 2005'ten alıntılanmıştır).

	Kappa	Lambda
SPE(Serum Protein Elektroforezi)	500-2000 mg/L	500-2000 mg/L
IFE (İmmünfiksasyon Elektroforezi)	150-500 mg/L	150-500 mg/L
sFLC(Serum Serbest Hafif Zincirleri)	0.3 mg/L	0.5 mg/L

Tablo 2: Farklı Testlerin Duyarlılıkları

Alyanakian MA ve ark. Am J Hematology 75:246-248, 2004'ten alıntılanmıştır.



Şekil 4: Farklı klinik durumlardaki serum kappa ve lambda konsantrasyonlarının normal serumla karşılaştırılması.

Alyanakian MA ve ark. Am J Hematology 75:246-248, 2004 ve Katzmann JA ve ark. Clin Chem 48:1437-1444, 2002'den alıntılanmış grafiklerdir.

Yayınlanmış veriler, hafif zincir multipl miyelomalı (LCMM) hastalarda %100, nonsekretuar multipl miyelomalı hastalarda %82 ve AL Amiloidozli hastalarda ise %98 oranında anormal serbest serum konsantrasyonlarına işaret etmektedir (Şekil 4).

Farklı tanı yöntemlerinin monoklonalite testlerinde tek başına ya da birlikte kullanımı araştırıldığında; serum protein elektroforezi, serum serbest zincir ölçümü ve serum immunfiksasyon elektroforezi birlikte kullanıldığında paraproteinlerin %99 oranında saptanma olasılığı olduğu belirtilmektedir.

Protokoller	Saptanan paraprotein yüzdesi			
	*Miyeloma	AL	LCMM	NSMM
SPE/CZE tek başına	90	50	45	0
SPE/CZE ve serum IFE	95	70	75	0
SPE/CZE ve UPE	95	75	90	0
SPE/CZE, UPE serum ve idrar IFE	97	90	95	0
FLC tek başına	96	98	100	82
SPE/CZE ve FLC	99	98	100	82
SPE/CZE, FLC ve serum IFE	99	98	100	82

Tablo 3: Monoklonalite testlerinde farklı tanı yöntemlerinin tek başına ya da birlikte kullanımının karşılaştırması

*Miyeloma IIMM, LCMM ve NMM örneklerini kapsamaktadır.

SPE:Serum protein elektroforezi, **CZE:**Kapiller zon elektroforezi, **SIFE:** Serum immunfiksasyon elektroforezi,

sFLC: Serum serbest hafif zinciri, **UPE:**İdrar protein elektroforezi, **uIFE:** İdrar immunfiksasyon elektroforezi,

IIMM: Intact Immunoglobulin Multiple Myeloma, **LCMM:** Light Chain Multiple Myeloma, **NMM:** Nonsecretory Multiple Myeloma (Kilvington F. Oncology, 2007'den alıntılanmıştır).

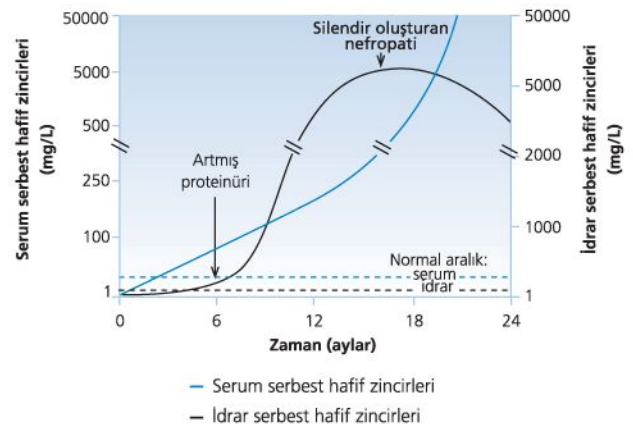
Serum hafif zincir testi, idrar hafif zincir analizine göre daha avantajlı görülmektedir. Öncelikle fizyolojik, pratik ve analitik sebepler nedeni ile serumun idrara göre daha uygun bir analiz materyalidir. İdrar BJP konsantrasyonu, serum serbest hafif zincir (FLC) konsantrasyonu ile korelasyon göstermeyebilir. Küçük proteinler olan FLC'ler böbrek nefronlarındaki glomerüllerden süzülür ve devamında yeniden geri emilerek proksimal tübüllerde parçalanır. Yaklaşık 2-6 saatlik bir yarılanma ömürleri vardır. İmmunoglobulinlerin yarılanma ömrü ise 5-21 gündür.

Sağlıklı bir bireyde, günde 0.5 gr civarında serbest hafif zincir üretilir. Böbreklerin küçük proteinleri yeniden geri emme kapasitesi günde 10-30 gramdır. Sonuç olarak çok az miktarda serbest hafif zincir böbrek yoluyla idrara geçmektedir.

İdrar BJP'leri, ancak böbreklerin reabsorbsiyon kapasitesinin aşıldığı durumlarda saptanabilir düzeye gelir ve proteinüriye sebep olur. Monoklonal gammopatili bazı hastalarda, FLC üretim miktarı, böbreklerdeki yeniden geri emilim kapasitesinin altında kalır. Bu durumda bir miyeloma hastasının serum serbest hafif zincir oranı anormal iken, idrar Bence Jones proteini

saptanamayan düzeyde olabilir. Kritik olarak, idrar BJP analizi serum FLC analizleri ile karşılaştırıldığında, hastalığıdaki progresyon veya rezidüel hastalık endikasyonunu belirlemede yetersiz olduğu bildirilmektedir.

Varsayılan bir hastada serum ve idrar serbest hafif zincirleri düzeyleri



Şekil 5: Serbest hafif zincirlerin renal tübüllerden geri emiliminin idrar konsantrasyonları üzerine olan etkisi.

Şekil 5’de izlenen teorik örnekte 0. günde gelişen bir myeloma boyut olarak büyümekte ve artan bir şekilde daha fazla serbest hafif zincir üretilmektedir (serum düzeyleri mavi ile gösterilmiştir). Normal serum serbest hafif zincir düzeyleri yaklaşık 15 mg/L üst değer sınırı ile gösterilmiştir. Tümör büyüdükçe, serum düzeyi anormal değerlere ulaşmakta ve iki ay sonra belirgin olarak gözlenmektedir. Serbest hafif zincirin (siyah ile gösterilmiştir) idrarla atılması başlangıçta, proksimal renal tübül geri emiliminde maksimuma ulaşmış ve serbest hafif zincirin idrara kaçışına kadar yavaş bir artış göstermektedir. İdrardaki hafif zincir düzeyleri zamanla glomerül gözeneklerinin bloke olmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile düşmeye başlamaktadır. Süreç içinde serumda hafif zincir düzeylerinde yoğun bir artış gelişmektedir.

Bu hastalarda serumdan çalışılan bir test ile hafif zincir artışının saptanması daha erken bir tanıyı sağlamaktadır. Testlerdeki konsantrasyon düzeyi ile tümör büyüklüğündeki değişim daha güvenilir bir biçimde gösterilmektedir.

Bununla birlikte idrar, her zaman distal tübül ve üretradaki sekresyona bağlı olarak, düşük IgA ve IgG içeren az miktarda serbest hafif zincirler içermektedir. Analitik olarak ise, idrarın konsantre edilmesi gerekmektedir. Bu işlem sırasında protein kaybı da

olabilmektedir. Yakın tarihli yayınlarda, lenfoproliferatif hastalıklarda, hastaların serum FLC testleri ile taranması sayesinde tümör saptanma oranının arttığı sağlam kanıtlarla bildirilmiştir (19).

Serum serbest hafif zincirlerin kısa olan yarılanma süresi bu testi tedaviye yanıtın monitorizasyonunda da faydalı bir tümör belirteci haline getirmektedir.

Serumda serbest kappa/lambda tayini ile total kappa/lambda testleri arasındaki farkı ayrıca vurgulamak gerekir. Total kappa ve total lambda testleri, hafif zincirlerin hem serbest hem de intakt immunglobuline bağlı olanlarını total olarak ölçmektedir. Serbest kappa ve serbest lambda konsantrasyonları bir çevrim faktörü kullanılarak tahmini olarak saptanabilmektedir. Nefelometrik ya da turbidimetrik olarak serum serbest hafif zincirlerinin ölçümü hesaplama yapılına göre daha hassastır. “The American College of Pathologists” tarafından yapılan uyarıya göre, total kappa ve lambda testleri monoklonal gammopatilerin tanısında yeterince duyarlı değildir. 2002 yılında, 69 hastanın verileriyle yapılan bir çalışmada, 16 hastada hafif zincir miyelomasi olduğu (%23) saptanmıştır. Bu olgularda total kappa ve lambda testleri normal düzeyde bulunmuştur. Aynı olgularda serbest kappa ve lambda hafif zincir oranları ölçümü yapıldığında anormal düzeylerde oldukları görülmüştür (7,8).

Kappa / Lambda Oranı

Serbest hafif zincirlerin konsantrasyon ve oranları birlikte değerlendirildiğinde, monoklonal bir artış ile poliklonal artış (aşırı üretim ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı) ayırımı yapılabilmektedir. Kappa sentezi yapan plazma hücre miktarı, lambda sentezleyenlerden iki kat fazladır. Buna rağmen serum kappa miktarı lambdadan düşüktür. Çünkü, serumda monomer halinde bulunan kappa molekülleri (25 kDa), dimer halde bulunan

lambda moleküllerine göre böbrekten üç kat daha hızlı süzülür. Lambda hafif zincir üretim hızı kappaya göre daha yavaş olmasına rağmen, serum lambda konsantrasyonu, renal klirensinin daha yavaş olması nedeniyle daha yüksektir. Bu nedenle idrarda da serumdakinin tam tersine kappa miktarı lambda miktarının iki katıdır. Aynı şekilde serum kappa/lambda oranı da idrardakinin tam tersidir.

Serum hafif zincir sonuçlarının yorumlanması

1-Normal örnekler: Serum kappa, lambda düzeyleri ve kappa/lambda oranı normal sınırlarda, serum elektroforez testleri de normal ise hastada monoklonal gammopati olasılığı yoktur.

2-Anormal kappa/lambda oranı: Monoklonal gammopati tanısını destekler, ancak beraberinde uygun doku biyopsisi gereklidir. Sınırdaki yüksek kappa/lambda oranları böbrek yetmezliğinde de görülebilir, böbrek fonksiyon testleri ile beraber değerlendirilmelidir.

3-Düşük kappa ve/veya lambda konsantrasyonları:

Kemik iliği yetmezliğini gösterir.

4-Normal kappa/lambda oranı ile birlikte kappa/lambda yüksek konsantrasyonları:

- Böbrek yetmezliği
- İnflamatuvar durumlarda poliklonal serbest hafif zincirlerinin aşırı üretimi.
- Farklı hafif zincirlerin sentezlendiği biklonal gammopatiler.

5-Anormal kappa/lambda oranı ile birlikte kappa/lambda yüksek konsantrasyonları

Monoklonal gammopati ve böbrek yetmezliğinin birlikte bulunduğu durumlarda görülür.

Sektör	kappa(κ)	lambda (λ)	κ/λ Oranı	Yorum
1	Normal	Normal	Normal	Normal Serum
2	Düşük	Düşük	Normal	Kİ baskılanması olmayan monoklonal gammopati
3			Yüksek	Monoklonal gammopati nedeni ile Kİ baskılanması
4			Düşük	
5		Normal	Normal	Kİ baskılanması ile normal serum
6			Düşük	Kİ baskılanması ile monoklonal gammopati
7		Yüksek	Düşük	
8	Normal	Düşük	Yüksek	
9			Normal	Kİ baskılanması ile normal serum
10		Normal	Yüksek	Kİ baskılanması ile monoklonal gammopati
11			Düşük	
12		Yüksek	Normal	Poliklonal Ig artışı ya da böbrek yetmezliği
13			Düşük	Kİ baskılanması olmayan monoklonal gammopati
14	Yüksek	Düşük	Yüksek	Kİ baskılanması ile monoklonal gammopati
15		Normal	Yüksek	Kİ baskılanması olmayan monoklonal gammopati
16			Normal	Poliklonal Ig artışı ya da böbrek yetmezliği
17		Yüksek	Normal	
18			Yüksek	Böbrek yetmezliği ile seyreden monoklonal gammopati
19			Düşük	

Tablo 4. Monoklonal gammopatilerin serum kappa ve lambda konsantrasyonlarına göre sınıflandırılması.

Kİ : Kemik İliği

Serum serbest hafif zincir testlerinin hasta ve hekim için yararları

□ Sıkça ve gereksiz yere yapılacak olan hastane ziyaretleri ve istenecek olan analizler azalacaktır:

Serum serbest hafif zincirlerinin tayini, MGUS tanısı konmuş hastaların risk grupları şeklinde kategorize edilmesi konusunda bilgi verir.

MGUS hastalarının takibinde serum serbest hafif zincirleri önemlidir.

□ Tedavi daha iyi şartlar altında takip edilebilecektir, böbrek bozuklukları ile ilgili risk azalacaktır:

Multipl myeloma hastaları ile ilgilenirken oluşabilecek böbrek bozuklukları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bilindiği gibi tübüllerde mumsu silindirler (waxy cylinders) oluşması sonucunda miyelom böbreği oluşur (myeloma kidney). Serbest hafif zincirlerin kantitatif tayini, hekimlere hastalarının böbrek fonksiyonlarının takibi ve korunması konusunda çok yardımcı olur. Brockhurst ve arkadaşları (12) dolaşımda olan serbest hafif zincirlerinde azalma dolayısıyla böbrekte tutulan hafif zincirlerin azaldığını, bu durumun böbrek fonksiyonlarında belirgin bir iyileşmeye neden olduğunu ve renal yerine koyma tedavisi gereksinimini geciktirdiğini göstermişlerdir. Bu olgu, diyaliz gerektiren miyelom hastalarının sayısında azalmanın yanı sıra yapılacak böbrek transplantasyonu sayısının da azalmasını sağlamaktadır.

□ Tedaviye yanıt ya da tedaviye yanıtızlık tahmin edilebilir:

Bir hastaya multipl miyeloma tanısı konduğunda, serum hafif zincirlerinin tayini tedavinin takibi sırasında belirgin bir katkı sağlar. Hassoun ve arkadaşları (13) göstermiştir ki, tedavinin birinci veya ikinci siklusunda serbest hafif zincir oranının normal seviyeye gelmesi ile tedaviye tam yanıt bilgisine ulaşmak mümkün olmaktadır. Tedavinin amacı tam yanıtı erişmek olduğundan, serbest hafif zincir oranları anormal olmaya devam eden hastalar için, daha başlangıç aşamasında iken diğer ilaç tedavilerini eklemeyi önermek mümkün olacaktır. Bu nedenle serum hafif zincir testleri tedaviye yanıt veya tedaviyi yönlendirme-değiştirme açısından bir erken belirteç olarak tanımlanmıştır(1). Immunglobulin serbest hafif zincirlerinin serum seviyesindeki değişiklikler, intakt immunglobulin testlerine göre, kısa yarılanma ömürleri nedeniyle daha erken bir belirteçtir (14). Ayrıca serum serbest hafif zincirlerinin ölçümü ilaç dozunun ayarlanmasında ve ters etkinin en aza indirgenmesinde hekime yol göstermektedir. Serum serbest hafif zincir testleri, multiple miyelom ve amiloidoz vakalarında, bir çok uluslararası kılavuz bilgi rehberi (guideline) tarafından kuvvetle önerilmektedir. Yakın zamanda "International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma" kılavuzlarına dahil edilmiştir (15, 16).

Risk grubu	Hasta Sayısı	20 yılda hastalığın ilerlemesi için mutlak risk**
DÜŞÜK (serum M protein <15 mg/dL, IgG alt tipi, Normal FLC oranı)	449	%2
DÜŞÜK ORTA DÜZEYDE RİSK (Tek başına herhangi bir faktörde anormallik)	420	%10
YÜKSEK ORTA DÜZEYDE RİSK (En az iki faktörde anormallik)	226	%18
YÜKSEK RİSK (3 faktörde anormallik)	53	%27

Tablo 5: Risk Doğrulama

** ölüm de bir risk kabul edilerek değerlendirme yapılmıştır.

Szarka C. *Clinical Laboratory International*, Dec 2005'ten alıntılanmıştır.

Yanıt	Ölçütler
Kesin tam yanıt	Normal serum FLC oranı
Ölçülebilir hastalık	Anormal serum FLC oranı ve etkilenen serum FLC > 100 mg/L
Kısmi Yanıt	Etkilenen ve etkilenmeyen FLC düzeyleri arasındaki farkın >%50 oranında azalması
İlerleyen hastalık	Etkilenen ve etkilenmeyen FLC düzeyleri arasındaki farkın >%25 oranında artması ve mutlak artışın > 100mg/L olması

Tablo 6: Tedaviye yanıtın serum hafif zincirleri ile ölçümü

Durie BGM ve ark. *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. Leukemia*, 2005'ten alıntılanmıştır.

□ Yapılan kemik iliği biyopsisi sayısı azaltılabilir

Nonsekretuar Multipl Miyeloma (NSMM) ve Amiloidoz hastalarının serum hafif zincir tayinleri ile yapılacak olan kemik iliği biyopsisi engellenebilir. Bu durum ise, kemik iliği biyopsisi konusundaki tüm çalışmalar için yapılan masrafları azaltıcı olacaktır.

□ Yapılan idrar testlerinin sayısı azalacaktır

Literatürde, serum serbest hafif zincirlerinin tayininin idrar IFE ile monoklonal proteinlerin tayinine göre çok daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (18). Serum serbest hafif zincir testlerinin, diğer laboratuvar idrar testlerine göre daha yararlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir.

İdrar Bence Jones protein testi yerine serum serbest hafif zincir testleri ve kapa/lambda oranlarına bakılarak bir çok hastalığın tanısı için veri sağlanabildiği için ilk tanıda idrar örneğinden analiz yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir (7). B hücre hastalıklarının araştırılmasında, ilk aşamada serbest hafif zincirler ile serum protein elektroforez testlerinin bir arada değerlendirilmesi üzerinde tartışmalar hala sürmektedir. Serum serbest hafif zincir testlerinin varlığı, serum protein elektroforez sonuçlarını değerlendirme aşamasında, bir sonraki aşama olan serum immunfiksasyon testinin gerekliliğini göstermektedir. Böylece alfa2 ve beta globulin bölgelerindeki hafif zincir monoklonal bandlarının tanımlanması veya serum

protein elektroforezinde şüpheli olan küçük monoklonal bandların değerlendirilmesinde yönlendirici olan güvenilir bir kaynaktır.

Bu bültende detayları ile bildirilen rutine yönelik kullanım dışında, özellikle hematoloji alanında serum serbest kapa lambda oranlarının yeni kullanım alanlarının oluşacağı düşünülmektedir (21). Kemoterapiye duyarlı tümörlerde zaman içinde serbest kapa lambda oranlarının azalması nedeni ile, özellikle klinik araştırmalarda ilaca yanıt incelemelerinde, zaman/yanıt ve yanıtın kalıcılığının saptanması için serbest kapa/lambda oranı kullanılması daha uzun yaralanma ömürleri olan immunoglobulinlerin kullanılmasından daha çok yarar sağlayacaktır.

Serbest kapa/lambda oranının minimal rezidüel hastalık takibinde, risk belirleme algoritmaları için bir parameter olarak kullanımı ve benzer uygulamalar, B lenfosit hastalıklarının tanı ve takibinde yeni bilgilere ulaşılması açısından yararlı olacaktır. Moleküler aberasyonu olan hastalarda serbest kapa/lambda salınımı anomalileri sayesinde daha kolay tanınıp takip edilebileceklerdir.

Tüm bu gerçekler ışığında, serum serbest hafif zincir testleri, yapılan diğer çalışmalar ve tedaviler için harcanan zamanı azaltır, tanı, tedavi ve hastanın takibi sırasındaki masraflardan tasarruf edilmesini sağlar.

Referans Kaynaklar

1. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 126:348-354, 2004.
2. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 48:1437-1444, 2002.
3. Katzmann JA. Serum free light chains. Quantitation and clinical utility in assessing monoclonal gammopathies. *Clinical Laboratory News. AACC*, June 2006.
4. Alyanakian MA, Abbas A, Delarue R, Arnulf B, Aucouturier P. Free Immunoglobulin Light-Chain Serum Levels in the Follow-up of Patients With Monoclonal Gammopathies: Correlation With 24-hr Urinary Light-Chain Excretion. *Am J Hematology* 75:246-248, 2004.
5. Kilvington F. Eliminating urine testing during initial investigations for monoclonal gammopathies. *Oncology* 3:16-17, 2007.
6. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 361:489-491, 2003.
7. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 52:1743-1748, 2006.
8. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 81:1575-1578, 2006.
9. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton III LJ, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106:812-817, 2005.
10. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, Fears TR, Hoover RN, Linet MS. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 107(3):904-906, 2006.
11. Szarka C. Serum free light chain ratio predicts outcome in MGUS. *Clinical Laboratory International*, Dec 2005.
12. Brockhurst I, Harris KPG, Chapman CS. Diagnosis and monitoring a case of light chain deposition disease in the kidney using a new, sensitive immunoassay. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20:1251-1253, 2005.
13. Hassoun H, Reich L, Klimek VM, Dhodapkar M, Cohen A, Kewalramani T, Zimman R, Drake L, Riedel ER, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, Filippa DA, Fleisher M, Nimer SD, Comenzo RL. Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 132:155-161, 2005.
14. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, Hawkins PN. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *British Journal of Haematology* 122:78-84, 2003.
15. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J ve ark. Uluslar Arası Myeloma Çalışma Grubu. International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. *Leukemia* 20, 1467-1473, 2006.
16. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Solomon A, Griteau G. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 79:19-28, 2005.
17. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell A. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 97:2900-2902, 2001.
18. Nowrousian M, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, Poser M, Mueller S, Ebeling P, Welt A, Bradwell A, Buttkeireit U, Opalka B, Flasshove M, Moritz T, Seeber S. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 11(24):8706-8714, 2005.
19. Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD. Serum free light chain analysis. 3. basım, editörler Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD. Sayfa 61, 2005.
20. Penfield J. Multiple myeloma in end stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 19(4):329-334, 2006 (abst).
21. Jagannath S. Value of serum free light chain testing for the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies in hematology. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 7(8):518-523, 2007.

