



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MULTİPL MYELOM TANISI ALMIŞ OLAN HASTALARDA  
YENİ TANI ANINDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE PATOLOJİK  
KEMİK LEZYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hatice Sehle KIZILKAYA**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MULTİPL MYELOM TANISI ALMIŞ OLAN HASTALARDA  
YENİ TANI ANINDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE PATOLOJİK  
KEMİK LEZYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hatice Sehle KIZILKAYA**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman YOKUŞ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimini bizden esirgemeyen, her durumda ilgisini ve desteğini hissettiğim, kıymetli zamanını ayırıp tezimin her detayıyla ilgilenen değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Tez çalışmamda yardımını ve desteğini daima hissettiğim, tezimin fikrini veren değerli hocam Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a

Uzmanlık eğitimimin başlangıcından bu yana daima yanımda olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum, desteğini, sevgisini ve ilgisini daima hissettiğim, hekimlik ve hayat yolculuğumda bilgisi ve deneyimi ile yoluma ışık tutan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Elif YORULMAZ'a, Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e; mesleki tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN'e, Uzm, Dr. Ceren GÜR'e; bizi destekleyen Uzm. Dr. Emre DURCAN ve Uzm. Dr. Emel SAĞLAM'a; çalışma imkânı bulduğum kliniğimizin değerli uzmanlarına,

Neşesiyle ve enerjisiyle her günümde yanımda olan, en büyük destekçim, Bağcılar'ın bana hediyesi canım eşkıdemim ve dostum Rumeysa AYDIN'a; en güzel anıma şahitlik eden, kardeşim kadar sevdiğim eşkıdemim Semih ÇIPLAKKILIÇ'a; uzmanlık yolculuğunu beraber yürüdüğümüz canım eşkıdemim Elif ULUSOY'a; bana bir kız kardeş gibi yakın ve samimi olan Nazire OSMANÇELEBİOĞLU'na asistanlık sürecimi güzelleştiren eşkıdemlerime; her biriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter ve personellerine,

İlk tanıştığımız andan beri bana aile sıcaklığını hissettiren, beni kendi evlatları gibi gören çok kıymetli KIZILKAYA ailesine,

Bugünlere gelmemde asıl emeği olan, hayatımın mimarı canım ailem, en yakın dostum canım annem Ayşegül ÜNAL'a, her şeyiyle daima yanımda olan, beni destekleyen canım babam Eyüphan ÜNAL'a, ablaları olmaktan gurur duyduğum canım kardeşlerim Osman ve Bilge'ye

Bir mucize gibi hayatıma giren, bana daima şanslı olduğumu hissettiren, varlığı ile güven veren, güldüren, dinleyen, sırdaşım, hayat ortağım canım eşim EMRE'ye teşekkür ederim.

Hatice Sehle KIZILKAYA

İstanbul-2023

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. MULTİPL MYELOM .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez .....	5
2.1.4. Klinik Bulgular .....	8
2.1.4.1. Multipl Myelom ve Hiperkalsemi .....	9
2.1.4.2. Multipl Myelom ve Böbrek Yetmezliği .....	9
2.1.4.3. Multipl Myelom ve Anemi .....	11
2.1.4.4. Multipl Myelom ve Nörolojik Bulgular .....	11
2.1.4.5. Multipl Myelom ve Enfeksiyonlar.....	11
2.1.4.6. Multipl Myelom ve Kemik Hastalıkları .....	12
2.1.5. Multipl Myelom Tanı Kriterleri .....	13
2.1.6. Multipl Myelom’da Evreleme.....	15
2.1.7. Multipl Myelom’da Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	16
2.1.7.1. Radyografi .....	16
2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	16
2.1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	17
2.1.7.4. Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi.....	17
2.1.8. Multipl Myelom’da Kemik Tutulumunun Fizyopatolojisi.....	19

2.1.8.1.	Normal Kemiğin Yeniden Yapılandırılması.....	19
2.1.8.2.	Multipl Myelom'da Kemiğin Yapılandırılması .....	20
2.2.	D VİTAMİNİ.....	21
2.2.1.	Vitamin D Metabolizması ve Biyoaktivitesi.....	22
2.2.2.	Vitamin D Eksikliği .....	24
2.2.3.	Vitamin D ve Multipl Myelom .....	24
2.3.	MULTİPL MYELOM'DA GÜNCEL TEDAVİ .....	25
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
3.1.	ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER.....	27
3.2.	ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ .....	27
3.3.	ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ .....	28
3.4.	İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	29
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6.</b>	<b>ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR.....</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACEi</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>ARB</b>	: Anjiotensin-2 reseptör blokeri
<b>B2M</b>	: Beta2 mikroglobulin
<b>BAFF</b>	: B hücresi aktive edici faktör
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DKK-1</b>	: Dickkopf-1
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
<b>GN</b>	: Glomerulonefrit
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>ISS</b>	: Uluslararası evrelendirme sistemi
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>MGUS</b>	: Önemi belirlenmemiş monoklonal gammopati
<b>MIP-1a</b>	: Macrophage Inflammatory Protein-1a
<b>MM</b>	: Multipl Myelom
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>OHKHN</b>	: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
<b>PET-BT</b>	: Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi
<b>PTH-rp</b>	: Parathormon ilişkili peptid
<b>RANKL</b>	: Receptor Activator of Nuclear Factor-kB ligand
<b>SFRP</b>	: Sekrete kıvrılmış ilişkili protein
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factors
<b>Vit</b>	: Vitamin

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> MM tanı kriterleri.....	13
<b>Tablo 2:</b> MM ilişkili ve MM öncülü durumların tanı kriterleri.....	14
<b>Tablo 3:</b> Uluslararası Evrelendirme Sistemi (ISS) .....	15
<b>Tablo 4:</b> Revize edilmiş Uluslararası Evrelendirme Sistemi (R-ISS) .....	15
<b>Tablo 5:</b> MM’da görüntüleme yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları.....	18
<b>Tablo 6:</b> Vitamin D eksikliği risk faktörleri .....	24
<b>Tablo 7:</b> MM tanılı hastaların tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı (n=124) .....	30
<b>Tablo 8:</b> MM tanılı hastalarda kemik lezyonu gelişimine göre fark ve ilişki değerlendirmesi (n=124) .....	32
<b>Tablo 9:</b> MM tanılı hastalarda kemik lezyonu türüne göre fark ve ilişki değerlendirmesi (n=62).....	33
<b>Tablo 10:</b> MM hastalarında Vitamin D durumuna göre parathormon ve B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalama fark değerlendirmesi (n=124).....	33
<b>Tablo 11:</b> MM hastalarında ISS evresine göre Vitamin D ortalama fark değerlendirmesi (n=124) .....	33
<b>Tablo 12:</b> MM hastalarında komorbidite varlığına göre B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalama fark değerlendirmesi (n=124) .....	34
<b>Tablo 13:</b> MM hastalarında yaş (60 yaş) durumuna göre kemik lezyonu, Vitamin D düzeyi ve komorbid hastalık varlığı ile ilişkisinin değerlendirmesi (n=124) .....	34
<b>Tablo 14:</b> MM hastalarında kreatinin (2mg/dl ve üzeri ile 2mg/dl’nin altı ) düzeyi ile kemik lezyonu varlığı ve türü ile ilişkisinin değerlendirmesi (n=62) .....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Multipl myelom'da plazma hücreleri.....	3
Şekil 2: Plazma hücrelerinin gelişimi.....	5
Şekil 3: Immunglobulin yapısı .....	6
Şekil 4: Germinal merkezdeki B hücrelerinin MM'a dönüşümü ve etkili faktörler. ....	8
Şekil 5: Normal kemiğin yeniden yapılandırılması.....	20
Şekil 6: Myelom ilişkili kemik hastalığının mekanizmaları.....	21
Şekil 7: Vitamin D sentezi.....	23

## ÖZET

**Amaç:** Multipl Myelom ileri yaş hastalığı olup, hastalığın karakteristiği olan kemik lezyonları Multipl Myelom'da ciddi morbiditeye neden olmaktadır. Vitamin D'nin kemik metabolizmasında birincil derecede rol aldığı, eksikliğinin de yaşlı hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızdaki amaç; Multipl Myelom tanısı alan hastalarda, tanı anında vitamin D eksikliği ve kemik lezyonları arasındaki ilişkiyi karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Multipl Myelom tanısı alan, kemik lezyonu olan 62 hasta ve kemik lezyonu olmayan 62 hasta, toplamda 124 hasta dahil edildi. Hastaların yeni tanı anında vitamin D seviyesi ve bunun kemik lezyonları ile arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** İki hasta grubunda da yaş ve cinsiyet ile kemik lezyon gelişimine bakıldığında anlamlı fark gözlenmedi. Myelom evresine göre kemik lezyonu olup olmadığı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kemik lezyonu ile komorbid hastalıkların ilişkisi incelendiğinde her iki grup arasında sonuçlar benzerdi. Multipl Myelom tanılı hastaların %84,6'sında vitamin D eksikliği görüldü. Kemik lezyonu olan ve olmayan gruplar arasında vitamin D yönünden anlamlı fark saptanmadı. Beta<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyi değerlendirildiğinde, kemik lezyonu olan grupta 7112±5156,88 µg/L, kemik lezyonu olmayan grupta 4418,75±2652,57 µg/L ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). Kemik lezyonu türüne göre Beta<sub>2</sub> mikroglobulin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Vitamin D seviyesi ve Beta<sub>2</sub> mikroglobulin arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kemik lezyonu olmayan hastaların %14,6'sında kronik böbrek yetmezliği görüldü, kemik lezyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında veriler istatistiksel olarak anlamlı idi. 60 yaşın altı ile 60 yaş ve üzeri olan hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 60 yaş ve üzerindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde komorbid hastalıkların sık gözlemlendiği saptandı. Başvuru anında akut böbrek hasarı tespit edilen, kreatinin 2 mg/dl ve üzeri olan hastalar ile 2mg/dl'nin altında olan hastalarda kemik lezyonu olup olmadığı karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi.

**Sonuç:** Myelomlu hastalarda kemik lezyonu ile D vitamin düzeyi ilişkisi saptanamasa da, hastaların önemli kısmında D vitamini eksikliği izlenmektedir. Beta<sub>2</sub> mikroglobulin ortalaması kemik lezyonu olan grupta daha yüksek görülmekle birlikte kemik lezyonun tipinin Beta<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyi üzerine etkisi bulunmadı. Kronik böbrek yetmezliğinde hastaların vitamin D takibi ve replasmanının yapılması Multipl Myelom'da kemik lezyonlarına karşı koruyucu olabilir. Vitamin D seviyesi ve kemik lezyonlarına etkisini değerlendirmek için daha çok hasta verisine erişebilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, Vitamin D, kemik lezyonu



## ABSTRACT

**Aim:** Multiple Myeloma is a disease of old age, and the bone lesions characteristic of the disease cause serious morbidity in Multiple Myeloma. It is known that vitamin D plays a primary role in bone metabolism and its deficiency is more common in elderly patients. The aim of our study is to compare the relationship between vitamin D deficiency and bone lesions at the time of diagnosis in patients diagnosed with Multiple Myeloma.

**Materials and Methods:** A total of 124 patients diagnosed with Multiple Myeloma were included in our study, 62 patients with bone lesions and 62 patients without bone lesions. The vitamin D level of the patients at the time of new diagnosis and its relationship with bone lesions were examined.

**Results:** No significant difference was observed in the two patient groups when considering age, gender and bone lesion development. No statistically significant difference was found when comparing whether there was a bone lesion or not according to myeloma stage. When the relationship between bone lesion and comorbid diseases was examined, the results were similar between both groups. Vitamin D deficiency was observed in 84.6% of patients diagnosed with Multiple Myeloma. There was no significant difference in vitamin D levels between the groups with and without bone lesions. When Beta<sub>2</sub> microglobulin level was evaluated, it was  $7112 \pm 5156.88$   $\mu\text{g/L}$  in the group with bone lesion and  $4418.75 \pm 2652.57$   $\mu\text{g/L}$  in the group without bone lesion and was statistically significant ( $p < 0.05$ ). No significant difference was detected in Beta<sub>2</sub> microglobulin levels according to the type of bone lesion. No significant relationship was found between vitamin D level and Beta<sub>2</sub> microglobulin. Chronic renal failure was observed in 14.6% of patients without bone lesions, and the data were statistically significant when the two groups were compared. When patients under the age of 60 and aged 60 and over were evaluated in terms of comorbid diseases, it was determined that comorbid diseases were observed at a statistically significant level in patients aged 60 and over. When patients with acute kidney injury detected at the time of admission, with creatinine levels of 2 mg/dl and above, were compared with patients with creatinine levels below 2 mg/dl, no significant difference was observed.

**Conclusion:** Although no significant association was observed between the presence of bone lesions and serum vitamin D levels in patients with myeloma, remarkable proportion of patients had vitamin D deficiency. The mean Beta<sub>2</sub>microglobulin level in patients with bone lesions was higher whereas no significant impact of the type of bone lesion on Beta<sub>2</sub>microglobulin level was determined. Bone lesions were less common in patients with chronic renal failure. Vitamin D monitoring and replacement of patients with chronic renal failure may be protective against bone lesions in Multiple Myeloma. Studies with access to more patient data are needed to evaluate its effect on vitamin D levels and bone lesions.

**Key words:** Multiple Myeloma, Vitamin D, bone lesion

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myelom (MM), monoklonal immunglobülin sentezleyen plazma hücrelerinin klonal olarak çoğalması ile seyreden hematolojik hastalıktır. Tüm malignitelerin %1-2'sini, hematolojik kanserlerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur. MM ileri yaş hastalığıdır. Çoğunlukla 60 yaş üzerindeki popülasyonda görülür. 40 yaş altında görülme oranı %2'dir(1).

Hastaların kliniğe başvurusunda kemik ağrıları, böbrek hasarı, hiperkalsemiye bağlı semptomlar ve anemi görülebilir. Hastalığın şiddetine, risk faktörlerine göre hastaların sağkalımı değişkenlik gösterir(2).

Hastaların yaklaşık %80'inde iskelet sistemi etkilenir. MM kemikte litik lezyonlar ile karakterize bir hastalık olup, kemik lezyonları morbidite ve mortalitede önemli yer tutar. Kafatası, vertebralar, kaburga ve pelvis sıklıkla lezyon görülen bölgelerdir. Kemik lezyonlarının patolojisinde klonal plazma hücrelerinden ve kemik iliği mikroçevresinden salınan sitokinler aracılığıyla osteoklast aktivitesinde artış, osteoblast aktivitesinde ise azalma vardır. Osteoblast ve osteoklast arasındaki dengenin osteoklast tarafına kayması, MM'da kemik lezyonlarının gelişmesindeki temel sorundur(3). Kemik lezyonları radyolojik görüntülemeler ile saptanır. Kemik lezyonlarının saptanmasında radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET-BT) yöntemlerinden faydalanılır(4).

Vitamin D eksikliği, dünya çapında birçok insanı etkileyen küresel bir salgındır. Yaşlı hastalar, çocuklar, obez bireyler, güneşe maruziyeti az olan ve sentez bozukluğu olanlar vitamin D eksikliği açısından risk altındadır(5). Vitamin D vücutta prohormon olarak görev alır. Kas ve iskelet sistemi üzerinde birincil derecede etkilidir. Vücutta aktif vitamin D seviyesinin artması ile bağırsaklarda, böbreklerde ve kemikte kalsiyum taşınması artar. Osteoblast ve osteoklast aktivitesi buna göre düzenlenir. D vitamini eksikliğinde dolaşımda yetersiz düzeyde 25(OH)D<sub>3</sub> olabilir. 25(OH)D<sub>3</sub>'nin azalmış seviyelerinde 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimi ve kalsiyum emilimini düşer, parathormon düzeyi yükselmeye başlar(6). Türk Endokrin Metabolizma Derneği kılavuzuna göre

vitamin D düzeyi; 20 ng/ml üzerinde ise yeterli, 10-20 ng/ml arasında yetersiz, 10 ng/ml altında ise eksiklik olarak kabul edilmektedir(5).

Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinin, MM ve diğer hematolojik hastalıklarda yaygın olarak saptandığı görülmüştür. Özellikle myelom kemik hastalığı olan hastalarda, D vitamini düzeyini değerlendirmek önemlidir. Çalışmalarda vitamin D eksikliği olan MM hastalarında serum CRP, kreatinin ve ISS evresi daha yüksek saptanmıştır(7).

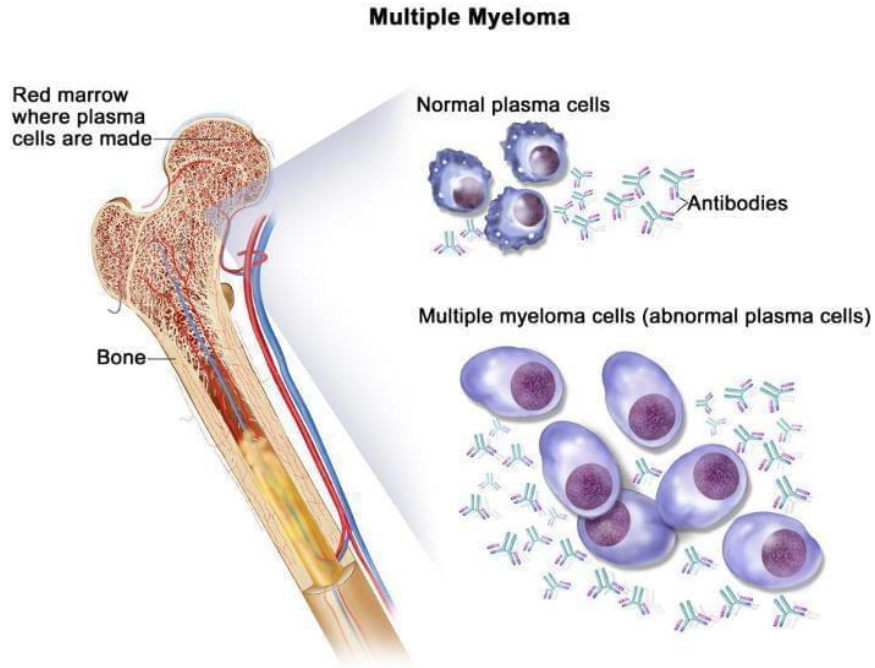
Multipl Myelom yaşı hastalarda sık gözlenen kemik lezyonları ile karakterize bir hastalıktır. Vitamin D eksikliği toplumda sık gözlenen, yaşı hastalarda görülme sıklığı fazla olan ve sağlıklı bireylerde dahi kemik gelişimine doğrudan etki eden steroid yapıda bir hormondur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda yeni tanı alan MM hastalarında kemik lezyonları ve bunun vitamin D seviyesi ile arasındaki ilişkiyi böbrek hasarı, komorbid hastalıkları, MM evreleme sistemini, kalsiyum ve Beta2 mikroglobulin (B2M) seviyesini de araştırmamıza katarak ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MULTİPL MYELOM

Multipl myelom, kemik iliğinde B lenfositlerden köken alan, plazma hücrelerinin klonal olarak çoğalması ve kemik iliğinde malign karakterde birikimi ile karakterize hematolojik hastalıktır(2). Normal plazma hücreleri B lenfositlerden köken alır ve enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması olarak immunglobülin sentezler. Multipl Myelom'da malign olarak çoğalan plazma hücreleri tarafından monoklonal paraprotein veya bir immunglobulin serbest hafif zinciri sentezlenir. Kemik iliğinde çoğalan malign monoklonal plazma hücreleri osteopeni, osteolitik lezyonlar ya da patolojik kemik fraktürüne neden olmakla birlikte böbrekler başta olmak üzere birçok organa zarar verir(2,8).

Multipl Myelom tüm maligniteler içinde %1-2 sıklıkta görülürken, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10'undan sorumludur. Siyah ırkta görülme sıklığı beyaz ırktan iki kat daha fazladır, ayrıca erkeler kadınlardan daha sık oranda etkilenir. MM ileri yaş hastalığıdır. Vakaların tanı yaşı genellikle 40 yaşın üstündedir. Ortalama görülme yaşı ise 65 yaş civarındadır(9).



**Şekil 1:** Multipl myelom'da plazma hücreleri(10)

Hastalar, hastalığın neden olduğu iskelet tahribatına bağlı bel ağrısı, kemik kırıkları ya da halsizlik, kilo kaybı, sık enfeksiyon geçirme şeklinde non-spesifik nedenlerle başvurabileceği gibi, bazı hastalar ise hiçbir semptomu olmadan rutin kan tahlillerinde görülen bulgularla da tanı alabilir. MM'dan şüphelenilen, malignite düşündürülen sistemik semptomları olan, açıklanamayan anemi varlığında, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), artmış total serum protein konsantrasyonu, albümin globülin oranının ters dönmesi, idrarda ve kanda monoklonal protein varlığı, hiperkalsemi, serum B2M düzeyi, protein elektroforezi, kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesi, kemik lezyonlarının saptanması için kemik grafileri, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi tetkiklerinden faydalanılarak tanıya gidilir(11).

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Multipl myelom görülme sıklığı yaşa, etnik kökene, cinsiyete ve ırka göre değişiklik gösterebilir. Ortalama tanı yaşının 65 olduğu saptanmıştır. Dünya çapında erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha fazla görülmektedir. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre, 2018 yılında dünya çapında 160.000 MM tanılı hasta mevcuttur ve bu tüm kanser tanılı hastaların %0,9'unu oluşturmaktadır. Hematolojik kanserlerin ise %10'unu oluşturur. Hastaların %2 kadarı 40 yaş altında tanı almaktadır(12). MM görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. Erken aşamada tanı alan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %74'tür. Bu tüm teşhis edilen vakaların %5'lik dilimini oluşturur. İleri evrede tanı alan %95'lik dilimde ise 5 yıllık sağ kalımın %53 civarında olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları gelişen tedavi seçeneklerine bağlı olarak son yıllarda artış göstermektedir. Sağkalımın tanı anındaki evreye bağlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kişinin yaşı, genel sağlığı, ek hastalıkları gibi faktörler de sağkalım üzerinde etkilidir(13).

### **2.1.2. Etiyoloji**

Myelomun etiyojisine yönelik faktörler halen netlik kazanmamıştır. Aşağıdaki risk faktörlerinin MM gelişimde etkili olabileceği düşünülmektedir;

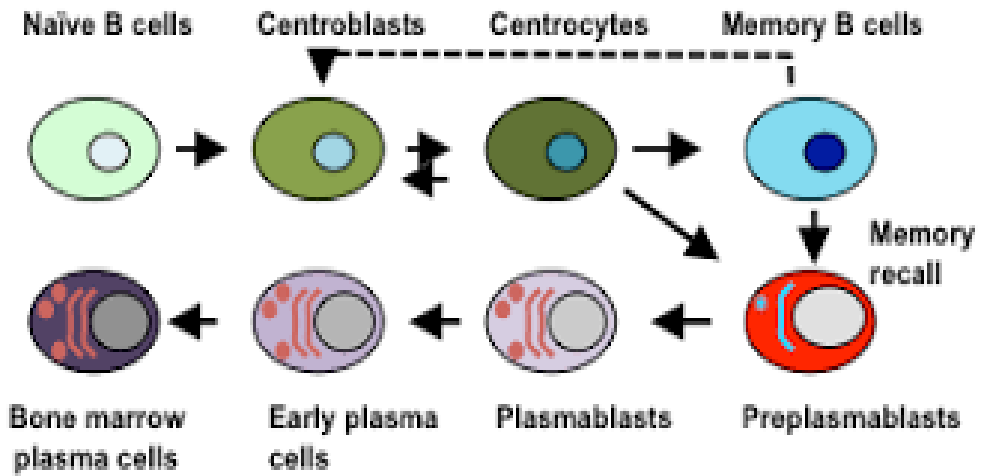
- Genetik yatkınlık
- İyonize radyasyon
- Sigara

- Obezite
- Alkol
- Pestisitler
- Kronik inflamasyon
- Enfeksiyonlar
- Önemi belirlenmemiş monoklonal gammopati (MGUS)

Aile öyküsü ve genetik yatkınlık MM için risk faktörü olarak belirlense de altta yatan predispozan mutasyonlar henüz karakterize edilememiştir. Tarım ilaçları, radyasyon, petrol ürünlerinin MM gelişiminde risk faktörü olup olmadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda da bu ajanların MM gelişimine kesin neden olduğuna dair net kanıtlar sağlanamamıştır(14)

### 2.1.3. Patogenez

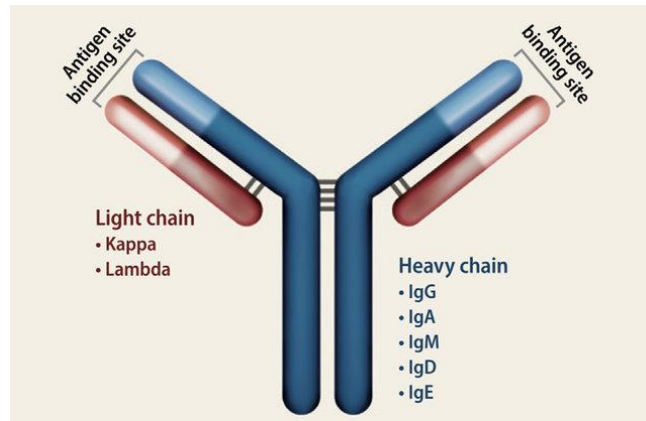
B lenfositler, kemik iliğindeki lenfoid kök hücrelerden gelişir, humoral immun yanıtta sorumludur. Yeni gelişen B hücreleri immunglobulin(Ig) ağır zincirindeki genlerde CD10, TdT, CD34, HLA-DR ve CD79a ekspresyonu olan ancak yüzeyinde Ig reseptörleri içermeyen oluşumlardır. Sonrasında pro-B ve pre-B hücreleri oluşur(15). İlk ortaya çıkan öncü lenfoid hücre Pro-B hücreleridir. Pro-B hücrelerinde Ig ağır gen zinciri gelişimi saptanır. Pro-B hücrelerinden daha sonra çeşitli gen değişimleri sonucu Pre-B hücreleri gelişir. Pre-B hücrelerinde hafif zincir oluşumu görülür(16).



Şekil 2: Plazma hücrelerinin gelişimi (16)

İlk olarak Kappa hafif zinciri oluşturulur. Eğer kappa hafif zinciri oluşmazsa bu hücrelerde Lambda hafif zincir yapımı görülür. Hafif zincir yapımı sonrası meydana gelen ilk Ig, Ig-M'dir(17). B hücreleri tarafından sentezlenen antikolar Ig yapısındadır. 5 karakterde Ig alt tipi mevcuttur; Ig G, Ig A, Ig M, Ig D ve Ig E. Yüzeyinde Ig M ve Ig D bulunan, antijenik uyarıya cevap verebilecek kadar gelişmiş, Ig ağır zincir genleri düzenlenmiş kemik iliğinden ayrılmaya hazır hücreler naif B hücreleridir(15). Devam eden antijen karşılaşmalarında kısa zamanda sekonder immun yanıt gelişimi ve Ig G, Ig E ve Ig A antikolarının sentezlendiği görülür(16).

Pro-B hücrelerinin plazma hücrelerine gelişimi sürecinde B lenfositler kemik iliğinde ve lenfoid dokunun germinal merkezinde bazı DNA düzenlemeleri geçirek antikor üretmeye başlar. Antijene en uygun antikorunu üretebilmek için birçok kez antikor sentezi gerçekleşir. Bu işlem, somatik hipermutasyon olarak tanımlanır(18). B lenfositler periferik kana geçip antijenik uyarı ile karşılaşınca gelişim sürecini tamamlayarak antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür. Plazma hücrelerinin gelişimi kemik iliğinde tamamlanmaktadır(16). Antijenik uyarıya maruz kalmayan B hücreleri birkaç hafta içinde apoptoza gider, antijen ile karşılaşan B hücreleri ise klonal olarak çoğalarak bir kısmı bellek hücrelerine diğer kısmı ise antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. Ig G sentezleyen plazma hücreleri lenf nodu medullasında toplanır(15).



**Şekil 3:** Immunglobulin yapısı(19)

Kemik iliğinde bulunan stromal ve mezenkimal hücreler, myelom hücrelerinin proliferasyon, ilaç direnci, anti-apoptotik proteinlerin sentezlenmesine giden yollarını inhibe ederek MM gelişiminde rol alır(20). Kemik iliğinde bulunan mezenkimal

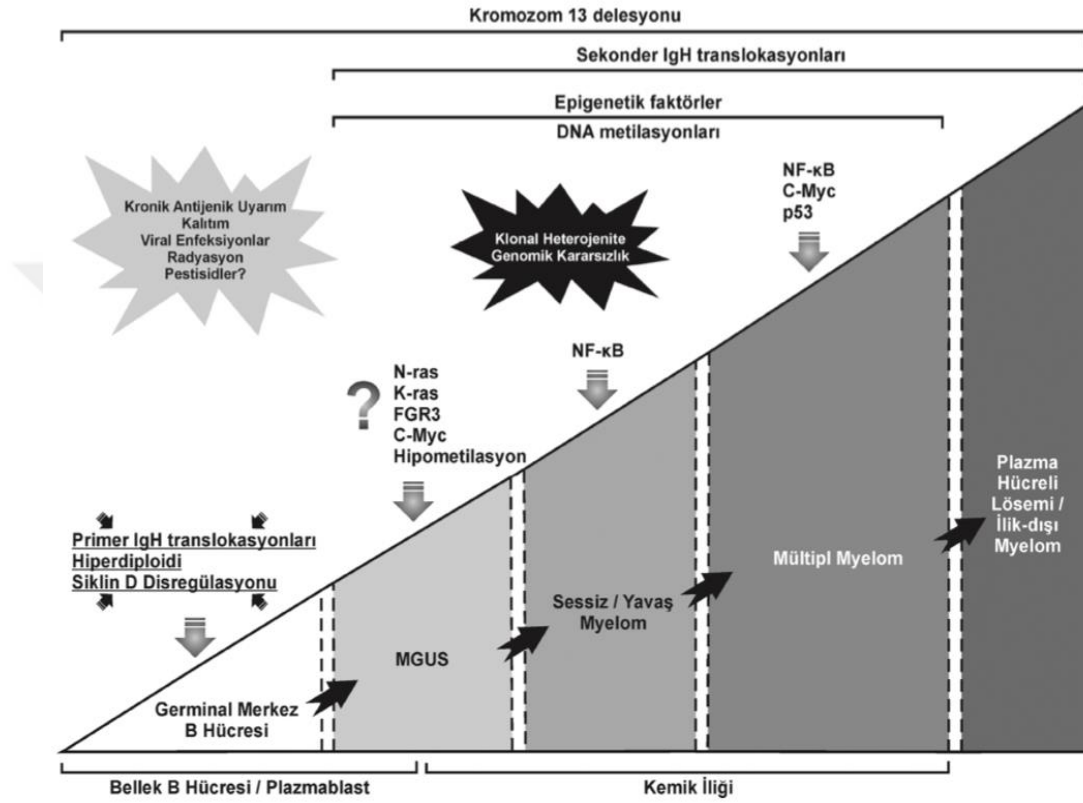
hücreler ve stroma hücreleri, IL-6, TNF-a, IGF-1, VEGF-1 gibi sitokinleri sentezleyerek malign hücre çoğalmasına neden olur. IL-6, B hücrelerinin normal gelişim sürecinde farklılaşma faktörü olarak rol oynar. Bu sitokin, myelom hücrelerinde ise bölünmeyi ve çoğalmayı artırıcı bir faktör olarak gösterilmiştir(21). Mezenkimal hücrelerden oluşan osteoblastlar MM'da önemli rol oynar. Osteoblastların aktivitesindeki azalma, osteolitik lezyonların ve kemik patolojilerinin gelişimine neden olur. Myelom hücreleri belirli sitokinler salgılayarak osteoklastların aktivitesine neden olur, aktive olmuş osteoklastlar da IL-6 salgılayarak myelom hücrelerinin oluşumuna sebep olur ve böylece myelom hücreleri ile osteoklastlar arasında bir kısır döngü oluşur(20).

Adipositler kemik iliğinde yağ asidi depolamaktan sorumlu hücrelerdir. Adipositlerin salgıladığı leptin, adiponektin ve IL-6'nın da MM gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(22).

Myelom hücrelerinden sentezlenen VEGF kemik iliğindeki endotel hücrelerini yeni damarlar oluşturmak için uyarır. Bu uyarı ile harekete geçen endotel hücreleri IL-6 sentezleyerek myelom hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Böylece myelom hücreleri ile endotel hücreleri arasında da kısır bir döngü başlar. Ayrıca myelom hücrelerinin IL-1B salgılayarak, hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı da düşünülmektedir(23).

Myelom hastalarında, başlangıçta önemi belirsiz bir monoklonal gammopati(MGUS) olduğu, MGUS'un ise yılda yaklaşık %1 kadarının aktif myeloma dönüştüğü bilinmektedir. Monoklonal gammopatinin tespit edilebilmesi için  $10^9$  klonal plazma hücresi saptanması gerekir. İlk onkogenik başlangıç, kemik iliğinde yerleşmiş olan hücrelerde gerçekleşir(20). Genetik değişiklikler hastalığın seyrinde önemlidir. MM olgularının yaklaşık yarısını hiperdiploid tümörler oluşturur. Bunlarda 3,5,7,9,11,15,19 ve 21. Kromozomlarda trizomiler sık görülür. Yapılan araştırmalarda ayrıca Ig ağır zincirinde 14q32 translokasyonu, del(1p), del(6q), del 13q saptanabilmektedir. MGUS ve MM tanısı alan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, malign hücrelerde normal plazma ve kemik iliği hücrelerine kıyasla daha yüksek oranda cyclin D1, cyclin D2 ve cyclin D3 mRNA sentezi saptanmıştır. Hastalık ilerledikçe farklı klonlar da farklı zamanlarda baskın olarak bulunabilmektedir. Klonal

plazma hücreleri zamanla kemik iliğinde sayısal olarak artarken, sağlıklı plazma hücrelerinin de sayıca azaldığı tespit edilmiştir. Klonal çeşitlilik MM’da tedavi yanıtını da etkileyen faktörler arasındadır. Çalışmalarda, MGUS’tan myelom’a geçişte DNA’da metilasyon kaybı olduğu gösterilmiştir. Myelom evresinde, gene özgül hipermetilasyon saptanmıştır(20,24).



Şekil 4: Germinal merkezdeki B hücrelerinin MM’a dönüşümü ve etkili faktörler (20).

#### 2.1.4. Klinik Bulgular

Multipl Myelom’da hastalarda görülen klinik bulgular kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Bazı hastalar rutin kan tetkikleri sırasında tanı alabiliyorken, bazıları ise bel ağrısı kemik ağrısı şikayetleri ile hekime başvurarak tanı alabilir. En çok bilinen klinik özellikler CRAB bulguları olarak kısaltılan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonlarıdır. Bu bulgular hastada mevcut ise multipl myelom ayırıcı tanımlar arasına girmelidir. Klinik bulgular hastalığın etkilediği sistemlere göre şekillenir.

#### **2.1.4.1. Multipl Myelom ve Hiperkalsemi**

Hiperkalsemi MM hastalarında %18-30 oranında saptanır. Hiperkalsemi diyebilmek için düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 11mg/dl'den yüksek olması gerekir. Hiperkalsemi, MM'da tümör yükünü ve organ hasarını gösteren önemli bir belirteçtir. Myelom hücrelerinin receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL), tumor necrosis factors (TNF) ve Macrophage inflammatory protein-1a (MIP-1a) gibi sitokinler sentezlemesi kemikte yıkıma, osteolizise neden olur ve ekstraselüler sıvıya kalsiyum akışı meydana gelir(25). Akut gelişen böbrek hasarı, böbreklerde tübüler kalsiyum geri emiliminin artması da hiperkalsemiye katkı sağlayabilir. Cafforio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malign myelom hücreleri tarafından parathormon ilişkili peptid(PTH-rp) üretiminde artış olduğu, artan PTH-rp'nin hem tümör gelişiminde hem de osteolitik aktivitede rol oynadığı, böylece hiperkalsemi oluşumuna etkili olduğu gösterilmiştir. Hiperkalsemi ile gelen hastalarda konfüzyon, kabızlık, kas güçsüzlüğü, anoreksi, bulantı gibi bulgular saptanabilir(26).

#### **2.1.4.2. Multipl Myelom ve Böbrek Yetmezliği**

Yeni tanı alan MM hastalarında %20-40 oranında böbrek yetmezliği saptanabilir. Çoğunlukla serum kreatinin düzeyinde asemptomatik bir yükseklik görülür. Nadir de olsa hastalarda oligüri ya da hiperürisemi semptomları görülebilir. Akut böbrek hasarının olduğu MM hastalarında mortalite oranı yüksek saptanmıştır. Bu sebeple böbrek yetmezliği MM'da prognostik faktör olarak kabul görmektedir. MM'da böbrek yetmezliğinin tanı kriterleri arasında yer alabilmesi için kreatinin düzeyinin 2 mg/dl'nin üzerinde olması ya da kreatinin klirensinin 40 ml/dk altında olması önemlidir. Plazma hücreli diskrazilerde böbrek yetmezliği immunglobulin zincirine bağımlı ve bağımsız nedenler olarak 2 şekilde incelenebilir.

Ig bağımlı mekanizmalar;

- Cast nefropatisi (Myelom böbreği)
- Monoklonal Ig birikim nefropatisi
- Hafif zincir amiloidozu
- Glomerulonefrit
- Minimal değişiklik hastalığı
- Henoch-Scholein purpurası / IgA nefropatisi
- Trombotik mikroanjyopati
- Hiperviskozite sendromu

Ig bağımlı olmayan mekanizmalar;

- Volüm azalması
- Sepsis
- Hiperkalsemi
- Tümör lizis sendromu
- Tedaviye sekonder: Zolendronat, Pamidronat, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, ACEi, ARB...
- Plazma hücrelerinin direkt parankime invazyonu
- Pyelonefrit(27).

Tedavide altta yatan hastalığın tedavisi önemlidir. Birçok vakada bortezomib ve deksametazon tedavisi sonrasında kreatinin değerlerinde gerileme gözlenir. Bazı hastalarda ise renal replasman tedavisi gerekebilir.

#### **2.1.4.3. Multipl Myelom ve Anemi**

Patolojik plazma hücreleri tarafından kemik iliğinin infiltre edilmesi kliniğe nötropeni, anemi ve trombositopeni olarak yansır. Hastaların büyük bir kısmında başvuru şikâyeti olarak aneminin neden olduğu halsizlik ve yorgunluk mevcuttur. MM'da normokrom normositer anemi saptanır. Tanı anında hastaların yaklaşık %70'inde anemi görüldüğü bildirilmiştir(28). Kemik iliğinin monoklonal çoğalan plazma hücreleri tarafından istila edilmesi, kemik iliği stromal ve endotel hücrelerinden IL-6 sentezlenmesi ile eritropoez baskılanır. Bunun yanı sıra böbrek yetmezliği gelişen hastalarda eritropoetin azalması, eritropoetine öncül hücreler tarafından verilen azalmış yanıt, kronik inflamasyon nedeniyle artan hepsidinin demir emilimini engellemesi, demir eksikliği anemisi nedenleri arasında sayılabilir(28).

#### **2.1.4.4. Multipl Myelom ve Nörolojik Bulgular**

Multipl Myelom'da hastalığın doğrudan neden olduğu ya da tedaviye bağlı oluşabilecek nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Baş ağrısından spinal kord basısına varan düzeyde farklı nörolojik problemler olabilir.

- Sinir basısı: Spinal kord basısı, kranial sinir basıları, radikülopati
- Merkezi sinir sistemi tutulumu: İntrakranial plazmositom
- Metabolik nedenler: Hipervisozite, hiperkalsemi.
- Hastalık ile ilişkili nöropati: Periferik duyuşal nöropatiler.
- Tedavi ile ilişkili nöropati: Bortezomib, Lenalidomid, Sisplatin gibi nörotoksik ajanların tedavide kullanımı. Tedavi ile ilişkili hemorajik ya da iskemik serebrovasküler olay(29).

#### **2.1.4.5. Multipl Myelom ve Enfeksiyonlar**

Myelom hastalarında enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Enfeksiyonlar mortalite sebepleri arasında önemli bir yer tutar. MM nedenli enfeksiyonlardaki sebep, kemik iliğinin malign hücreler tarafından istila edilmesi sonucu görülen sitopeniler ve immün yetmezliktir. B hücrelerinin fonksiyonlarında bozukluk olmasının yanı sıra dentritik hücrelerin, T lenfositlerin ve NK hücrelerin fonksiyonel bozuklukları da enfeksiyona yatkınlığa neden olur. Myelom nedeniyle organlarda biriken amiloid ve hafif zincirler

organ disfonksiyonuna neden olarak enfeksiyon tablosunu ağırlaştırabilir. Enfeksiyona yatkınlığa neden olan bir diğer durum ise tedavide kullanılan kemoterapotiklerdir. Kemoterapi sonrasında görülen nötropeni nedeniyle enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Hastalarda sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarına rastlanır. En sık görülen etkenler arasında Hemofilus İnfluenza, Streptokokkus pnömoni, Herpes Zoester, gram negatif basiller örnek verilebilir(30).

#### **2.1.4.6. Multipl Myelom ve Kemik Hastalıkları**

Kemik tutulumu multipl myelomda en sık rastlanan klinik durumlardan biridir. Yaklaşık hastaların %80'inde kemik lezyonları saptanır. Kemik tutulumu MM'da en önemli morbidite sebebidir. Hem hastalığın tanısı hem de tutulumun derecesi için kemik görüntüleme yapılması önemlidir. Görüntülemelerde litik lezyonları değerlendirmek amaçlı direk grafi kullanılabilir ancak sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle düşük dozlu tüm vücut bilgisayarlı tomografi ya manyetik rezonans görüntüleme ile kemik lezyonlarının taranması önerilir(4).

Myelomda kemik hastalığına bağlı osteolitik lezyonlar, yalnızca yaşam kalitesinde ciddi bir düşüşe, sağlık bakım maliyetlerinin artmasına ve işlevselliğin azalmasına neden olmakla kalmaz, patolojik kırık ve sakatlık, omurilik sıkışması, şiddetli kemik ağrısı ve cerrahi müdahale gibi aynı zamanda hastaların yaşamını tehdit eden iskelet lezyonlarına da neden olur. Osteopeni hastaların %60'ında görülür. Gelişen osteopeni de ağrı ve kemik fraktürüne yol açabilir. Parapareziler, nörolojik defisitler Multipl Myelom'un yol açtığı kemik lezyonlarının bir sonucudur(31).

Myelom tanılı hastalarda ortalama sağkalım 6 ile 7 yıl arasındadır. Bir çalışmada, kemik metastazının ilk tanısından sonra hayatta kalma süresinin 2 ila 3 yıla kadar düştüğü bildirilmiştir(32).

### 2.1.5. Multipl Myelom Tanı Kriterleri

Uluslararası Myelom Çalışma grubu (International Myeloma Working Group) tarafından MM'un tanı kriterleri 2014 yılında yenilenmiştir. Bu güncellenen tanı kriterleri acil tedavi gerekebilecek, mevcut durumda semptomatik hastalığı olan ya da yakın zamanda semptomatik olabilecek hasta grubunu tespit etmeyi amaçlar(33). Bu güncelleme ile hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonundan oluşan CRAB bulgularına 3 yeni kriter daha eklenerek SLiM -kemik iliğinde %60 ve üzerinde malign klonal plazma hücresi varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması, tüm vücut MR'da birden çok 5 mm ya da daha büyük patolojik lezyon olması ve tedavi gerektiren Myelom tanımlayıcı olaylar (Myelome Defining Events) olarak adlandırılmıştır(34,35).

**Tablo 1:** MM tanı kriterleri

SLiM Kriterleri	CRAB bulguları
<ul style="list-style-type: none"><li>• (S) Kemik iliği malign klonal plazma hücresi oranı &gt;%60</li><li>• (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum hafif zincir oranı&gt;100*</li><li>• (M) Tüm vücut MR'da 5mm ya da daha büyük birden fazla lezyon varlığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• (C): Artan serum kalsiyum seviyesi: Serum kalsiyumu düzeyinin üst sınırının en az 1mg/dl üzerinde veya 11 mg/dl'nin üzerinde olması,</li><li>• (R): Böbrek yetmezliği: Kreatinin seviyesinin 2 mg/dl üzerinde ya da kreatinin klirensinin 40mL/dk'nın altında olması</li><li>• (A): Anemi: Hb seviyesinin normalin alt sınırının 2g/dl aşağısında veya 10 g/dl'nin aşağısında olması</li><li>• (B): Kemik lezyonu: Direk grafi, MR, BT ya da Pet-BT'de bir yahut daha fazla yeni gelişen osteolitik lezyonun olması</li></ul>
*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10mg/dl'nin üzerinde olmalıdır. MR: Manyetik rezonans	BT: Bilgisayarlı tomografi PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi

Türk Hematoloji derneğinin Ekim 2016 kılavuzundan alıntılanmıştır.(36)

**Tablo 2:** MM ilişkili ve MM öncülü durumların tanı kriterleri

Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)	Smoldering Multiple Myelom (SMM)	Multipl Myelom
<p>IgM dışı MGUS (IgG ve IgA) (Tüm kriterler karşılanmalı)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Serum M (monoklonal) proteini &lt;3 g/dl</li><li>- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı &lt;%10</li><li>- İdrar M proteini &lt;500mg/24 saat</li></ul> <p>IgM MGUS (Tüm kriterler karşılanmalı)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Serum M proteini IgM&lt;3g/dl</li><li>- Kemik iliği lenfoplazmositler kemik iliği infiltrasyonu &lt;%10</li><li>- Lenfoplazmositik süreçle bağlı B semptomları, anemi, hiperviskozite, organomegali, lenfadenopati olmaması</li></ul> <p>Hafif Zincir MGUS (Tüm kriterler karşılanmalı)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Anormal serum FLC oranı (&lt;0.26 ya da &gt;1.65)</li><li>- Tutulmuş serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı&gt;1.65 ise artmış kappa düzeyi ya da FLC oranı &lt;0.26 ise artmış lambda düzeyi)</li><li>- İmmun fiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması</li><li>- Kemik iliği malign klonal hücre oranı &lt;%10</li><li>- İdrar M proteini &lt;500mg/24 saat ve</li><li>- Hiçbir SLiM ve CRAB bulgusunun bulunmaması, amiloidozun eşlik etmemesi.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Serum M proteini <math>\geq 3</math> g/dl veya</li><li>- İdrar M proteini <math>\geq 500</math>mg/24 saat ve/veya</li><li>- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-%60 ve</li><li>- Amiloidozun eşlik etmemesi ve</li></ul> <p>Hiçbir SLiM ve CRAB bulgusunun bulunmaması</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <math>\geq 10</math> veya</li><li>- Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositom ve</li><li>- Myelom tanımlayıcı olay varlığı;</li></ul> <p>En az bir ya da daha fazla CRAB bulgusunun olması, 8tablo yukarıda) veya</p> <p>En az bir ya da daha fazla SLiM kriterlerinin bulunması</p>

Türk Hematoloji derneğinin Ekim 2016 kılavuzundan alıntılanmıştır.(36)

### 2.1.6. Multipl Myelom'da Evreleme

Durie-Salmon sınıflaması MM için tarihsel bir önem arz eder. Bu sınıflama daha az parametre ile tümör yükü ile ilgili bilgi sahibi olmayı amaçlar. Bu sınıflandırmada I-II ve III olmak üzere üç seviye vardır. Tanı anındaki hemoglobin seviyesi, serum kalsiyumu düzeyi, kan ya da idrardaki M-proteini düzeyi ve litik lezyonlarının varlığı ve sayısını değerlendirerek hastalığın yükünü ve aktivitesini evreleme amaçlanır.

Son yıllarda Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Revize ISS (R-ISS) hastalığın evresini belirlemek için daha çok tercih edilmektedir. ISS sınıflamasında serum albümin ve serum Beta<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyine bakılarak sınıflandırma yapılır. R-ISS ise serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi ve FISH sitogenetik analizini de değerlendirmeye dahil eder(37).

**Tablo 3:** Uluslararası Evrelendirme Sistemi (ISS)

Evre I	Evre II	Evre III
B2M <3,5 mg/L ve serum albümin ≥3.5 g/dl	Evre I ya da Evre III'e dahil olamayan hastalar	B2M >5,5 mg/L

Türk Hematoloji derneğinin Ekim 2016 kılavuzundan alıntılanmıştır.(36)

**Tablo 4:** Revize edilmiş Uluslararası Evrelendirme Sistemi (R-ISS)

Evre I	Evre II	Evre III
B2M <3,5 mg/L ve Serum albümin ≥3.5 g/dl ve Normal LDH FISH ile hiç kromozomal anomali yok.	Evre I ya da Evre III'e dahil olamayan hastalar	B2M ≥5,5 mg/L LDH normal sınırdan ya da normal sınırın üzerinde FISH ile del (17p), t(4;14) ya da t(14;16) saptanması

Türk Hematoloji derneğinin Ekim 2016 kılavuzundan alıntılanmıştır.(36)

### **2.1.7. Multipl Myelom'da Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

Myelom tanısında laboratuvar bulgularının yanı sıra görüntüleme de önemli bir yer tutar. MM tanısı için radyografi, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Radyografi, BT ve PET-BT ile kemiklerdeki litik lezyonların varlığı saptanabilirken, MR ile kemik iliği görüntülemesi yapılabilir. MRI ve PET-BT tanı koymak ve prognozu değerlendirmenin yanı sıra hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı da değerlendirmek için kullanılabilir(38).

#### **2.1.7.1. Radyografi**

Uzun bir süre boyunca hem maliyet açısından uygun olması hem de yaygın olarak bulunabilmesinden dolayı MM'da osteolitik kemik lezyonlarını tespit edebilmek için kullanılmıştır. Düz radyografi ile kranium, servikal, torakal ve lomber vertebralar, pelvis, toraks ve ekstremitelerin taraması gerçekleştirilerek litik lezyon araması yapılmıştır. Ancak görüntüleme modern yöntemlere ulaşılabilirliğin artması ile geri planda kalmış bir görüntüleme yöntemidir. Radyografinin en önemli zayıf yönü litik lezyon tanısının konabilmesi için kemiğin %30-50'sinin tahrip olması gerekmektedir. Bu açıdan BT, PET-BT ve MRI gibi modern kesitsel görüntü alan yöntemlerin geleneksel X ışınından daha etkin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle Avrupa tıbbi onkoloji derneği tarafından radyografi artık önerilmemektedir(39).

#### **2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Myelomda kemik tutulumunun tespit edilebilmesi için, kemik yapılarının yüksek kontrastından da faydalanılarak kontrastı düşük doz BT ile görüntüleme tercih edilir. Bu çekim ile hasta normal X ışını ile görüntüleme yönteminden 2-3 kat daha fazla radyasyona maruz kalır. MM hastalarında BT; kırık riskinin değerlendirilmesinde, myelomun kemik dışı tutulumunun tespitinde, biyopsi, cerrahi ve radyasyon tedavisi planlanmasında tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca uzun kemiklerde kemik iliği tutulumunun görüntülenmesinde de yardımcıdır(40).

### **2.1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Myelom hastalarının neredeyse yarısında kemik yapının dışında fokal lezyonlar olduğu için, MRI ekstremiteleri de görüntüleyen tüm vücut taraması olarak yapılabilir(41). MRI'nın en önemli avantajı kemikte litik lezyon meydana gelmeden kemik iliğinde meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesidir. Yaygın kemik iliği tutulumunu saptamada PET-BT'ye göre daha üstündür. Bir diğer avantajı ise osteoporoza sekonder meydana gelen kemik kırıklarını kemik iliği görünümüne bakarak MM'a bağlı patolojik kemik kırıklarından ayırt etmesidir. Ekstramedüller myelom'un görüntülenmesi için uygun bir görüntüleme yöntemidir. MRI'nın dezavantajları; sınırlı ulaşımın olması, yüksek maliyeti, inceleme süresinin uzunluğu, metal implantı olanlarda çekilememesi, kloströfobisi olan hastalarda çekim zorluğudur(42).

### **2.1.7.4. Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi**

Kemik lezyonlarının gösterilmesinin yanı sıra PET-BT, medüller ve ekstra medüller myelom'un glikoz hipermetabolizmasına göre gösterilmesine katkı sunan bir görüntüleme yöntemidir. PET-BT, MRI ile kıyaslandığında yaygın kemik lezyonlarını saptama açısından etkinliği daha düşüktür. PET-BT'de görüntüleme, hücrelerin 18F-florodeoksiglukoz(FDG) alımına göre değerlendirildiği için, düşük hücre yoğunluğunda, FDG alımı da düşük olacağından etkin görüntüleme sağlanamayabilir. Öncelikli olarak MM'da tedavinin izlenmesi amacıyla tercih edilir. PET-BT yüksek maliyetli olması ve ulaşımın sınırlı olması nedeniyle rutin bir yöntem olarak halen kullanıma geçmemiştir(43).

**Tablo 5:** MM’da görüntüleme yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları

Radyografi	Avantajları	Dezavantajları
	Görüntüleme alanının geniş olması	Düşük sensitivite
	Düşük maliyet	
	BT ve PET-BT’ye kıyasla daha düşük radyasyona maruziyet	
Bilgisayarlı tomografi	Avantajları	Dezavantajları
	Radyografiye göre sensitivitesi yüksek	Daha yüksek radyasyona maruziyet
	Tetik süresi hızlı	Intramedüller lezyonlarda sensitivitesi düşük
	MR ve PET-BT’ye göre maliyeti daha ucuz	Diffüz kemik iliği infiltrasyonu değerlendirmeye uygun olmama
	Kompresyon fraktürü gibi lezyonların değerlendirilebilmesi	

Manyetik Rezonans Görüntüleme	Avantajları	Dezavantajları
	Diffüz kemik iliği infiltrasyonu görüntülenmesinde yüksek sensitivite	Görüntüleme süresi uzun
	Radyografi ve BT’ye göre daha duyarlı	Radyografi ve BT’ye göre maliyeti yüksek
	PET-BT ile kıyaslandığında daha uygun maliyetli	
	Radyasyon olmaması	Yaygın olmaması, ulaşım zorluğu
	Kranial ve spinal kord görüntüleme için en iyi görüntüleme aracı	

Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi	Avantajları	Dezavantajları
	Ekstramedüller lezyonların değerlendirilmesindeki başarısı	Maliyeti yüksek
		Yüksek radyasyon maruziyeti
		Kranial değerlendirmede yetersiz kalması
		Diffüz kemik iliği infiltrasyonunda su optimal olması
		Yaygın olmaması, ulaşım zorluğu

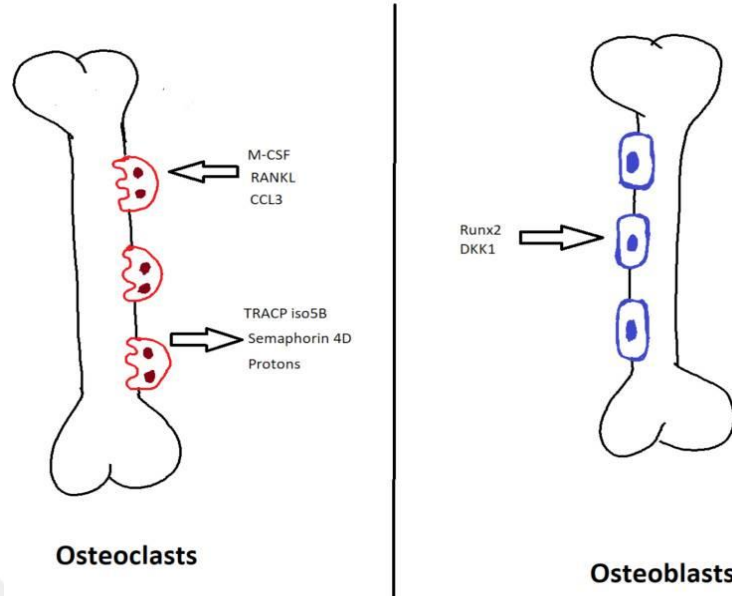
### **2.1.8. Multipl Myelom'da Kemik Tutulumunun Fizyopatolojisi**

Kemik hastalığında altta yatan patoloji myelom hücrelerinin kemik iliği mikro ortamı ile etkileşimi, osteoblast inhibe edici faktörler ve osteoklast aktive edici faktörleri etkileyerek gerçekleşir(31). Kemik rezorpsiyonunu RANK/RANKL/OPG, TNF-a, IL-11, IL-6, IL-3 gibi osteoklast aktive edici faktörlerin fazla salgılanması osteoklast stimülasyonunu ve farklılaşmasını artırır. Osteoblastik aktiviteyi önleyici faktörler osteoblast oluşumunu ve farklılaşmasını önleyerek yeni kemik oluşumunda azalmaya neden olur. Bu faktörler Wnt/DKK1 yolu, Runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2(Runx2) gibi proteinlerdir. Bu biyokimyasal faktörler aynı zamanda myelom için uygun anti-kanser tedavilerinin geliştirilmesi için kullanılır. Bu tedavilerin yanında kemik tutulumu olan MM hastalarında ağrı tedavisi, bisfosfanatlar, radyoterapi ve cerrahi de gerekli olabilir. (3,44)

#### **2.1.8.1. Normal Kemğin Yeniden Yapılandırılması**

Normal kemik remodelingi osteoklast ve osteoblastlar aracılığı ile yeniden yapılanan kemik yüzeylerinde meydana gelir. Yetişkin bir insanın kemiği %90-95 osteositlerden oluşur. Osteoblast ve osteoklastlar %10'dan az kısmı meydana getirir. Osteositler, osteoblast ve osteoklastlar kemik yapının homeostazisinde temel düzenleyicilerdir. Osteositler kemiğin remodelinginde sklerostin, DKK1/Wnt yolu inhibitörü, RANKL ve OPG gibi sitokinler salgılar.

Osteoklastlar monosit-makrofaj hücre grubundan köken alır. Kemik yıkımına neden olur, hücreleri çok çekirdekli. Monosit/makrofaj koloni uyarıcı faktör(M-CSF) ve RANKL prematür hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını sağlar. Osteoklastların kemik matriksine etkileri protonların rezorpsiyon çukurlarına aktif salgılanması ile kemik matriksinde bozulma meydana gelir. Bu işlem pH'ı düşürür. Kemik matriksinin dekalsifikasyonuna yol açar(3). Osteoklastlar ile katepsin K ve diğer matriks metalloproteinazları ile kollajen lifleri parçalanır. Ayrıca osteoblastik farklılaşmayı bloke eden semaforin 4d(SEMA4D) faktörü de osteoklastlardan salgılanır(32,44).



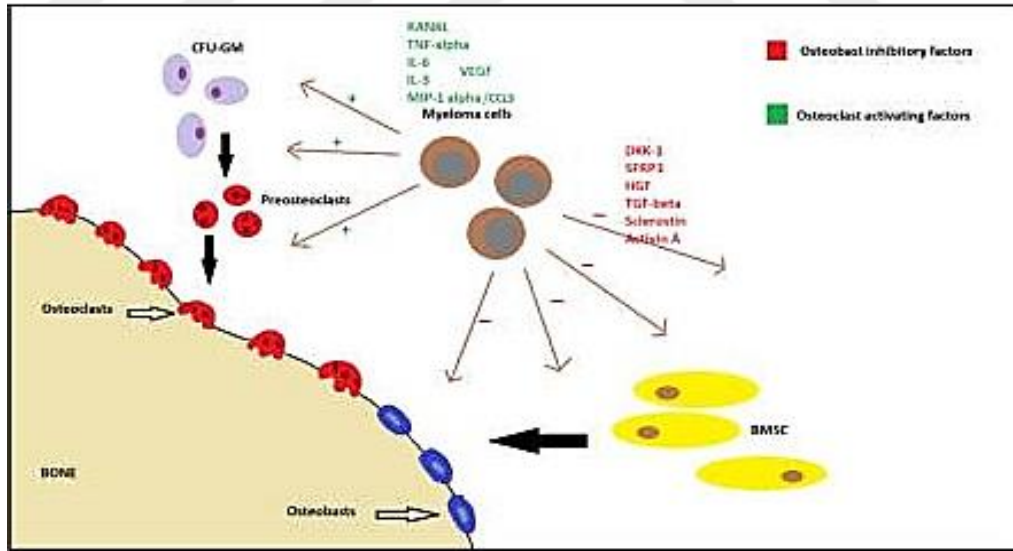
**Şekil 5:** Normal kemiğin yeniden yapılandırılması(44)

Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden köken alır. Yeni kemik oluşumundan sorumludur. Runx2 faktörü, mezenkimal kök hücrelerin osteoblasta farklılaşmasına etki eder. B-katenin ve ardından Wnt yolu etkisi ile kemik oluşumu sağlanır. Olgun osteoblastlar yeni kemik boyunca yerleşir. Kemik matriksini oluşturmak Tip 1 kollajen üretimi yapar. Daha sonrasında matriksin sertliğinin sağlanması için kalsifikasyon meydana gelir. Osteositler, osteoblastların yüzeyindeki Wnt reseptörleri ile etkileşerek Wnt yolunu inhibe eden sklerostin ve DKK1 sitokinleri ile osteoblastların farklılaşmasını sağlar(3).

### 2.1.8.2. Multipl Myelom'da Kemiğin Yapılandırılması

Myelomun ve MGUS'un erken evrelerinde kemik yapısı korunur. İlerlemiş MM'da osteosit-osteoblast-osteoklast uyumu bozulur. MM'da erken gelişen olaylardan biri osteoklastik aktivite ile kemik yıkımının artmasıdır. Patolojik osteolitik lezyonlar ortaya çıkar. Patolojik myelom hücrelerinin kemik iliği mikro çevresindeki lenfositler ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki etkileşim ile myelom kemik hastalığı ortaya çıkar. Myelom hücreleri kemik iliği stromal hücrelerine VLA-4 ve VCAM-1 aracılığıyla bağlanır. Bu bağlanma ile osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu teşvik eden sitokinler ortama salınır(45). Myelom hücreleri kemik iliği stromal hücrelerini ve osteoblastları RANKL/OPG sistemini aktifleştirmeleri için uyarır. RANKL ve OPG'nin uygunsuz salınımı, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7 ve VEGF gibi

kemokinler osteoklastogenezin artışından sorumludur. MM hücreleri, B hücresi aktive edici faktör (BAFF) ile de etkileşim gösterir. BAFF, B hücrelerinin gelişiminde rol oynar. Bununla birlikte osteoklastogenez ve myelom hücrelerinin hayatta kalmasına da katkı sağlar. MM'un ileri evrelerinde yüksek düzeyde aktivin A sentezlenir. Aktivin A TNF ailesindedir; osteoklastları aktive, osteoblastları ise inhibe eder(46). Prabhala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Th17-1 hücreleri adı verilen bir hücre grubu gösterilmiştir. IL-17 salgılayan bu hücre grubu myelom kemik hastalığına aracı olmakla birlikte myelom hücrelerinin hayatta kalmasını da sağlamaktadır(47). Aktiflenmiş T hücreleri IL-3, RANKL ve TNF gibi osteoklastların aktivitesini artıran sitokinler sentezleyerek osteolizin artışına neden olur(32). Osteoklast aktivitesinde ve kemiğin yıkım belirteçlerindeki artışlar myelom kemik hastalığında önemli rol oynar. Myelom kemik hastalığında osteoblastik aktivitenin azalması sonucu oluşan yeni kemik oluşumunun azalması kemik kaybına ve onarımın yetersiz yapılmasına neden olur. Osteoblastik aktivitenin inhibisyonunda Wnt/DKK1 yolu, Runx2 ve SFRP-2 rol alır. Ayrıca IL-7 hepatosit büyüme faktörü ve sklerostin de osteoblastlar üzerine negatif etki yapar(48).



Şekil 6: Myelom ilişkili kemik hastalığının mekanizmaları (44)

## 2.2. D VİTAMİNİ

Vitamin D, ultraviyole ışınlarına maruz kalmaya bağlı olarak deride üretilen steroid yapıda prohormon olarak sentezlenir(5). Kalsiyum ve fosfat homeostazisinin düzenlenmesi vitamin D'nin temel rolüdür. Bu nedenle vitamin D kemik sağlığı ve

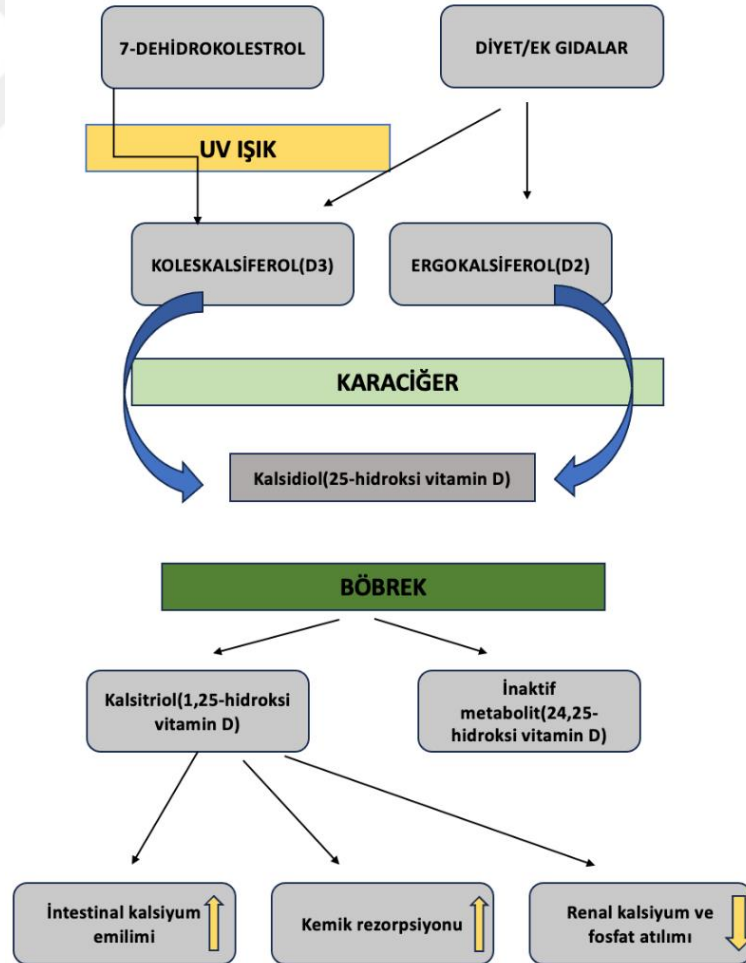
metabolizması için çok önemli bir vitamindir. Kalsitriolün hücre içi biyolojik etkilerinde hücre içi D vitamini reseptörü aracılık eder. Eksikliğinde çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise osteomalazi görülür(49,50). Subklinik vitamin D eksikliği daha yaygındır, osteoporoz ve yüksek kırık insidansı ile ilişkisi bulunmuştur.

Vitamin D'nin kalsiyum ve fosfat metabolizması dışındaki etkileri halen yoğun araştırma konusudur. Vitamin D reseptörü hücrelerin çoğunluğunda mevcuttur. Vitamin D hücrelerde genomik ve genomik olmayan etkiler gösterir. Sinyal moleküllerinin aktivasyonu, ikinci habercilerin üretimi, iyon kanallarının düzenlenmesi genomik olmayan etkilerine örnektir. İnsan vücudundaki birçok hücrede vitamin D reseptörünün ekspresyonu, bu vitaminin hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, hücre apoptozunu düzenlediğini düşündürmektedir. Bunun yanında bağışıklık ile ilgili fonksiyonları, inflamasyonu, hücre büyümesini, nöromusküler fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir(51). Sadece sağlıklı hücrelerde değil, malign hücrelerde de vitamin D reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Huss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada invaziv meme tümöründe vitamin D reseptörünün yüksek düzeyde ekspresyonu, ölüm riskinin düşük olması ve iyi prognostik faktörler ile ilişkilendirilmiştir(52). Serumda 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonu, vitamin D düzeyinin en güvenilir göstergesidir. Ancak 25(OH)D<sub>3</sub> değerleri her zaman doğru sonucu yansıtmayabilir. Akut faz yanıtında 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonlarının düştüğü bilinmektedir(53).

### **2.2.1. Vitamin D Metabolizması ve Biyoaktivitesi**

Vitamin D yağda çözünen bir vitamindir. Sardalya, ton balığı, uskumru, somon gibi yağlı balıklar, yumurta sarısı, karaciğer gibi gıdalar doğal D vitamini içerir. Ancak insan vücudunda ultraviyole B ışınları ile dermal yoldan vitamin D sentezlenmesi, vitamin D alımı için temel yoldur. Kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) hayvansal, ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) ise bitkisel kaynaklardan alınır. Deri epidermal hücrelerinde kolesterol benzeri öncül olan 7-dehidrokolesterol UVB ışını ile D<sub>3</sub> vitaminine izomere olan pre-vitamin D'ye dönüşür. D<sub>3</sub> vitamini ve D<sub>2</sub> vitamini biyolojik olarak aktif yapıda değildir. Aktif forma geçebilmek için öncelikle karaciğerde 25(OH)D<sub>3</sub>'e dönüşür. Bu molekülün yarılanma ömrü 2-3 haftadır. Sonrasında böbreklerde 1-alfa-hidroksilasyona uğrar. Aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e

dönüşür. Bu molekülün yarılanma ömrü 4-6 saattir. 1-alfa-hidroksilasyon dönüşümü sadece böbreklerde değil, alveoler makrofajlarda, lenf nodlarında, plasenta gibi böbrek dışı bölgelerde de gerçekleşir. Bu dönüşümler parathormon, kalsiyum fosfat dengesi ve büyüme hormonu ile yönetilir(54). Hipokalsemiye iyonize kalsiyumun plazmadaki düzeyi düşer. Bu düşüş paratiroid bezinde kalsiyum reseptörleri ile tespit edilir. Parathormon,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini artırmak için paratiroid bezi tarafından salgılanır ve böbreklerdeki 1-alfa-hidroksilasyon reaksiyonunu uyarır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün seviyesinin artması bağırsaklarda, kemiklerde ve böbreklerde kalsiyum taşınmasını artırır. Osteoblast ve osteoklast aktivitesi de buna göre düzenlenir. Plazma kalsiyumu normale döndükçe negatif feedback ile parathormon salınımı da azalır. D vitamini eksikliğinde dolaşımda yetersiz düzeyde  $25(\text{OH})\text{D}_3$  olabilir.  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün azalmış seviyelerinde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimi ve kalsiyum emilimini düşer, parathormon düzeyi yükselmeye başlar(6).



Şekil 7: Vitamin D sentezi(55)

### 2.2.2. Vitamin D Eksikliği

İnsanda vitamin D düzeyinin en iyi göstergesi serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin ölçümüdür. Parathormon ile 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi arasında zıt bir ilişki vardır. Türk Endokrin Metabolizma Derneği kılavuzuna göre vitamin D düzeyinin;

20 ng/ml (50 nmol/L) üzerinde ise yeterli

10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasında yetersiz

10 ng/ml (25 nmol/L) altında ise eksiklik olarak kabul edilmektedir(5).

Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM)'ne göre 19-70 yaş arasında kemikleri koruyabilmek için günlük minimum D vitamini önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstündekiler için 800 IU'dir. Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği açısından riskli kişilerde daha yüksek düzeylerde D vitamini dozu gerekebilir. 65 yaş ve üzeri bireylerde kırık riskini azaltmak amacıyla daha yüksek düzeyde vitamin D dozu (800-1000 IU/gün) önerilir (5).

**Tablo 6:** Vitamin D eksikliği risk faktörleri(5)

Vitamin D eksikliği risk faktörleri
- Yetersiz kutanöz vitamin D sentezi
- Koyu tenliler
-Gastrointestinal sistemde yetersiz emilim (Yağ malabsorbsiyonu, gastrektomi, inflamatuvar bağırsak hastalığı)
- Bebekler ve yaşlılar
- Obezite
- Hipoparatiroidi
- Renal yetmezlik
- Ultraviyole-B maruziyetinin fiziksel olarak engellenmesi (kıyafet, hava kirliliği, güneş koruyucu kremler vs.)
- Diyetle yetersiz vitamin D alımı (vejetaryenler, yeme bozuklukları...)
- Malabsorpsiyon sendromu
- İlaçlar (glukokortikoidler, antikonvülsanlar, anti-retroviral ilaçlar, antifungal ilaçlar...) (5).

### 2.2.3. Vitamin D ve Multipl Myelom

Yapılan çalışmalarda düşük serum 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesinin, MM ve diğer hematolojik malignitesi olan hastalarda yaygın olarak saptandığı görülmüştür. Özellikle myelom kemik hastalığı olan hastalarda, D vitamini düzeyini değerlendirmek önemlidir. Rui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin D

reseptörünü kodlayan genlerde MM riskinin artışı ile ilişkili polimorfizmler bulunmuştur. Vitamin D reseptörü gen polimorfizminin MM riski açısından bir moleküler belirteç kabul edilebileceği öne sürülmüştür(56). Yine başka bir çalışmada vitamin D düzeyi düşük olan MM hastalarında serum CRP, kreatinin ve ISS evresi daha yüksek saptanmıştır(7). Vitamin D, MM'un adjuvan tedavisine katkı olabilir.

### **2.3. MULTİPL MYELOM'DA GÜNCEL TEDAVİ**

65 yaş altında olan, komorbidit hastalığı olmayan ve performans skoru iyi olan hastalar için temel tedavi amacı otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) açısından değerlendirmektir. Hasta OHKHN tedavisi için uygunluk kriterlerini karşılayan hastalara nakil öncesi 4-6 kür indüksiyon tedavisi uygulanır. Performans skoru iyi olup 65 yaşın üzerinde olan hastalar da OHKHN için değerlendirilir. OHKHN için uygun olmayan hastalarda kemoterapi rejimleri ile hastalık kontrol altına almaya çalışılır. OHKHN öncesi verilen tedavide on yıl önce vincristin-adriamisin-deksametazon (VAD) rejimi standart indüksiyon rejimiydi. Ancak günümüzde başarısı daha yüksek ve yan etkiler açısından daha güvenli olan bortezomib ve lenalidomid rejimleri tercih edilmektedir. Bu ajanlara deksametazon ya da siklofosfamid de eklenerek hastanın durumuna göre uygun rejimler hazırlanabilir(57).

Myelom, daha çok 50 yaşın üzerinde görüldüğü için, bu yaş grubunda komorbiditeler de sıkça rastlanmaktadır. Bu nedenle OHKHN tedavisi için hasta seçimini doğru yapabilmek önem arz eder. Tedavinin uygunluğu için hastanın sadece yaşı ve ek hastalıkları değil, fiziksel ve ruhsal durumu da göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Nakil öncesi hastalar 4 veya 6 kür indüksiyon tedavisi verilmesi uygundur. Bu kürler melfalan içermeyen protokoller olmalıdır. Melfalan kemik iliğine toksik olduğu için kök hücre gelişimini engeller. Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon(VCD), Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon(VRD) ve Bortezomib-Talidomid-Deksametazon(VTD) tercih edilen rejimlerdendir. Bu rejimlerin ortak yan etkileri nöropati, miyopati, myelosupresyon yapması ve tromboza eğilimdir(58). Yüksek riskli ya da relaps refrakter myelomlarda Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon(KRD), Bortezomib-Doksorubisin-Deksametazon(BAD), İksazomib-Lenalidomid-Deksametazon(IRD) rejimleri tercih edilir. İndüksiyon tedavisi verildikten sonra kemik iliği ya da periferik kandan kök hücreler elde edilir. Yeterli hücre toplanabilmesi için

hastalara G-CSF ya da siklofosfamid ve G-CSF tedavisi verilir. Kök hücrelerin toplanmasından sonra hastaya yüksek doz melfalan verilir. Melfalan sonrasında OHKHN yapılıır. OHKHN sonrasında nks sık görülür. Bu nedenle nakilden iki ay sonra hastaya Lenalidomid ya da Bortezomib deksametazon protokolü uygulanarak progresyonsuz sağkalımı hedeflemek üzere idame tedavisi yapılıır.

Nakil için uygun olmayan hastalarda da Bortezomib-Melfalan-Prednizon(BMP), Melfalan-Prednizon-Talidomid(MPT), Lenalidomid-Deksametazon(RD) ve Bortezomib-Deksametazon protokolleri tercih edilebilir(1).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER**

Bu çalışma; Helsinki Bildirgesi'nde tanımlanan ve İyi Klinik Uygulamaların'da (İKU) tanımlanan ilkelere bağlı kalacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.04.2023 tarihinde yapılan toplantıda 93 numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek.1)

#### **3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ**

S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine 1ocak 2017 tarihi ile 1ocak 2022 tarihi aralığında başvuran, Multipl Myelom tanısını yeni almış olan, başvuru anında vitamin D düzeyi bakılmış, verilerinde anamnez, laboratuvar ve görüntüleme verileri eksiksiz olan hastalardan; 30-99 yaş arasında 124 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. 18 yaş ve üzeri yetişkin olarak kabul edilmekle birlikte, kliniğimize 30 yaşın altında başvuran hasta olmaması sebebiyle hasta grubu bu şekilde seçildi.

Hastalar başvurularındaki klinik durumları, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre kategorize edildi. Hastaların klinik durumları, demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, kemik lezyonu olup olmaması, laboratuvar sonuçları değerlendirilerek; radyolojik görüntülemesinde yeni gelişen kemik lezyonu olan 62 Multipl Myelom hastası, radyolojik görüntülemesinde yeni gelişen kemik lezyonu olmayan 62 Multipl Myelom hastası da kontrol grubu olarak, toplamda 124 hasta alınarak çalışmaya başlandı. Çalışmaya dahil edilmeye uygun görülen hastaların verileri Hatice Sehle Kızılkaya tarafından değerlendirilerek hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamızda yeni gelişen kemik lezyonu, hastaların sistemde olan ve tanı anında bakılan radyografi, BT, MRI ve PET-CT raporları incelenerek belirlendi. Kemik lezyonu olan ve kemik lezyonu olmayan kontrol grubundaki kadın ve erkek hastaların Beta<sub>2</sub> mikroglobulin, kreatinin, albümin, kalsiyum, vitamin D, parathormon ve hemoglobin tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Türk Endokrin Metabolizma

Derneği kılavuzuna göre vitamin D düzeyi;20 ng/ml (50 nmol/L) zerinde ise yeterli, 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasında yetersiz, 10 ng/ml (25 nmol/L) altında ise eksik olarak kabul edildi.

### 3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ

#### **Dahil Etme Kriterleri**

- EriŐkin ağdaki bireyler (30-99 yaş)
- Multipl Myelom tanısını yeni almış bireyler,
- Vitamin D düzeyi tanı anında ölçülmüŐ bireyler,
- Hasta dosyası ve elektronik kayıtlarda yeterli anamnez, laboratuvar ve görüntüleme olması,
- Vitamin D düzeyini etkileyen ek hastalığı olmayan (Kronik böbrek hastalığı hariç tutuldu)
- Vitamin D takviyesi kullanmayan
- Patolojik kemik lezyonu olan hastalarda bölgeye ait yakın zamanlı radyolojik görüntülemesi olan bireyler

#### **Hariç Tutma Kriterleri**

- 30-99 yaş aralığı dışındaki bireyler
- Yeni tanı anında radyolojik görüntülemeleri yapılmamıŐ bireyler,
- Yeni tanı anında vitamin D düzeyi bakılmamıŐ bireyler,
- Vitamin D takviyesi alan, anti-konvlsan ilaç tedavisi alan bireyler,
- Patolojik kemik lezyonu saptanıp o bölgeye ait yakın zamanlı radyolojik görüntülemesi olmayan hastalar,
- Vitamin D düzeyini etkileyen kronik hastalığı olan hastalar (Kronik böbrek hastalığı hariç tutuldu)
- Kalsiyum metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı olan hastalar
- Hiperparatiroidizm, alkolizm gibi kalsiyum ve vitamin D metabolizmasını etkileyen hastalığı olanlar
- Kemik lezyonuna neden olabilecek malignitesi olan hastalar

### 3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin çözümlenmesinde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin medyan minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup arasında ortalama fark değerlendirmesinde Student's t test istatistiği kullanılır iken bağımsız üç grup arasında ortalama fark değerlendirilmesinde ise One-Way ANOVA test istatistiği kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arası ilişki değerlendirmesinde ise Ki-kare test istatistiği kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır(59).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 124 Multipl Myelom hastasının 55'i kadın (%44,4), 69'u erkek (%55,6) olup, minimum tanı yaşı 32 yıl iken maksimum 82 yıl olarak görülmüştür. MM tanısı alan hastaların yaş ortalaması ve sapması  $61,3\pm 9,6$  iken, medyan değeri 62'dir.

Çalışmaya kemik lezyonu olan 62 hasta ve kemik lezyonu olmayan 62 hasta alınmıştır. Kemik lezyonu olan grupta 37 hastanın (%59,7) litik lezyonu varken, 25 hastanın (%40,3) ise patolojik kırığı mevcut idi.

**Tablo 7:** MM tanılı hastaların tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı (n=124)

Tanıtıcı özellikler	Mean±SS	Median(Min-Mak)
<b>Tanı Yaşı</b>	61,3±9,6	62(32-82)
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	55	44,4
Erkek	69	55,6
<b>Kemik Lezyonu</b>		
Yok	62	50
Var	62	50
<b>Kemik Lezyon Türü</b>		
Litik lezyon	37	59,7
Kırık	25	40,3
<b>MM Evre (ISS)</b>		
1	49	39,5
2	28	22,6
3	47	37,9
<b>Komorbidite +</b>	52	41,9
<b>Hipertansiyon+</b>	32	25,8
<b>Diabetes Mellitus+</b>	19	15,3
<b>Koroner Arter Hastalığı+</b>	16	13
<b>Astım+</b>	6	4,8
<b>Atrial Fibrilasyon+</b>	3	2,4
<b>Kronik Böbrek Yetmezliği+</b>	10	8,1
<b>Kalp Yetmezliği+</b>	9	7,3
<b>Vitamin D Düzeyi</b>		
Eksiklik	85	68,5
Yetersiz	20	16,1
Yeterli	19	15,3
	<b>(<math>\bar{x} \pm SS</math>)</b>	<b>Medyan (Min-Maks.)</b>
<b>B2M(<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	5880,91±6546,55	3690(440-48140)
<b>Hb (g/dl)</b>	10,66±2,38	10,7(3,90-16,1)
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,46±1,16	0,96(0,3-7,48)
<b>Albumin (g/dl)</b>	3,67±0,69	3,75(2,10-4,9)
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9,5±1,48	9,2(6,5-16,5)
<b>Parathormon</b>	76,05±65,53	59(5-477)
<b>Vitamin D</b>	18±10,15	14(3-68)

Tablo 7'ye göre; hastaların tanı yaşı minimum 32 yaş iken maksimum 82 yaş idi. Ortalama yaşları ve sapması  $61,3 \pm 9,6$  iken, medyan değeri 62, cinsiyet dağılımında ise 69 hasta (%55,6) erkek iken 55 hasta (% 44,4) kadın idi. Kemik lezyonu olan 62 hastanın 37'sinde (%59,7) litik lezyon, 25'inde (%40,3) patolojik kırık var idi. Çalışmaya dahil edilen 124 hastanın 52'sinde (%41,9) hipertansiyon (%25,8), diabetes mellitus (%15,3), koroner arter hastalığı (%13), kronik böbrek yetmezliği(%8,1), kalp yetmezliği (%7,3), astım(%4,8) ve atrial fibrilasyon(%2,4) gibi komorbit hastalıkları mevcut idi. ISS skoruna göre evrelemesinde hastaların %39,5'i evre I, %22,6'dı evre II ve %37,9'u evre III idi. Hastaların vitamin D düzeyi %68,5'inde eksiklik(<10 ng/ml), %16,1'inde yetersiz(10-20 ng/ml) ve %15,3'ünde ise normal olarak (>20 ng/ml) değerlendirildi, vitamin D düzeyi ortalamaları  $18 \pm 10,15$  ng/ml olup medyan değeri 14(3-68) idi. Hastaların Beta<sub>2</sub> mikroglobulin ortalaması  $5880,91 \pm 6546,55$  µg/L medyan değeri 3690(440-48140) idi.

**Tablo 8:** MM tanılı hastalarda kemik lezyonu gelişimine göre fark ve ilişki değerlendirmesi (n=124)

Tanıtcı özellikler	Kemik Lezyonu- Mean±SS	Kemik Lezyon+ Mean±SS	p değeri
<b>Tanı Yaşı</b>	62,8±9,6	60,1±9,5	0,11
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	32(51,6)	37(59,7)	0,37
Kadın	30(48,4)	25(40,3)	
<b>MM Evre (ISS)</b>			
I	29(46,8)	20(32,3)	0,19
II	14(22,6)	14(22,6)	
III	19(30,6)	28(45,2)	
<b>Komorbidite +</b>	30(48,4)	22(35,5)	0,15
<b>Hipertansiyon+</b>	19(30,6)	13(21)	0,22
<b>Diabetes Mellitus+</b>	11(17,7)	8(12,9)	0,46
<b>Koroner Arter Hastalığı+</b>	11(17,7)	5(8,1)	0,11
<b>Astım+</b>	2(3,2)	4(6,5)	0,68
<b>Atrial Fibrilasyon+</b>	2(3,2)	1(1,6)	0,56
<b>Kronik Böbrek Yetmezliği+</b>	9(14,5)	1(1,6)	<b>0,008</b>
<b>Kalp Yetmezliği+</b>	3(4,8)	6(9,7)	0,30
	<b>Mean±SS</b>	<b>Mean±SS</b>	
<b>B2M (µg/L)</b>	4418,75±2652,57	7112±5156,88	<b>0,02</b>
<b>Hb (g/dl)</b>	10,65±2,36	10,66±2,45	0,97
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,57±1,09	1,46±0,98	0,62
<b>Albümin (g/dl)</b>	3,73±0,62	6,61±0,75	0,29
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9,35±1,15	9,65±1,74	0,27
<b>Parathormon</b>	79,46±59,31	72,89±62,64	0,63
<b>Vitamin D</b>	18,03±8,83	17,72±12,64	0,89

Student's t,Ki-kare,p<0,05 anlamlılı

Tablo 8'e göre MM tanılı hastalarda kemik lezyonu varlığına göre fark ve ilişki durumu değerlendirildiğinde; her 2 grubun yaş ortalaması (62.8 yıl vs 60.1 yıl), cinsiyet dağılımı, myelom evresi, KBY dışı komorbidite sıklığı, hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, parathormon ve vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark izlenmedi. Eşlik eden KBY sıklığı kemik lezyonu olmayan grupta fazla iken (p=0.008), B2 mikroglobulin düzeyi anlamlı şekilde kemik lezyonu olan grupta yüksek idi (p=0.02)

**Tablo 9:** MM tanılı hastalarda kemik lezyonu türüne göre fark ve ilişki değerlendirmesi (n=62)

	Litik Lezyon n(%)	Kırık n(%)	p değeri
<b>MM Evresi</b>			
I	13(35,1)	7(28)	0,35
II	6(16,2)	8(32)	
III	18(48,6)	10(40)	
	<b>Mean±SS</b>	<b>Mean±SS</b>	
<b>Vitamin D</b>	17,75±11,43	17,68±10,56	0,98
<b>B2M(µg/L)</b>	6614,81±3572,23	7848±1067,21	0,56

Student's t, Ki-kare, p<0,05 anlamlılık

Tablo 9'a göre; MM tanılı hastalarda litik lezyonu ve patolojik kırığı olan hastalar karşılaştırıldığında hastalık evresi, vitamin D düzeyi ve B<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyi anlamlı olarak farklı değildi.

**Tablo 10:** MM hastalarında Vitamin D durumuna göre parathormon ve B2M(µg/L) ortalama fark değerlendirmesi (n=124)

	D vit Yeterli Mean±SS	Vit D Yetersiz/Eksiklik Mean±SS	p değeri
<b>Parathormon</b>	63,84±42,84	78,41±48,47	0,43
<b>B2M(µg/L)</b>	4644,11±2235,84	5968,29±3850,48	0,41

Student's t, p<0,05 anlamlılık

Tablo 10'a göre; vitamin D düzeyi yeterli ve yetersiz/eksiklik olan gruplar arasında Parathormon ile B2M(µg/L) ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 11:** MM hastalarında ISS evresine göre Vitamin D ortalama fark değerlendirmesi (n=124)

	ISS Evre I Mean±SS	ISS Evre II Mean±SS	ISS Evre III Mean±SS	p değeri
<b>D Vit</b>	19,91±11,35	15,89±10,75	16,94±11,23	0,32

Student's t, p<0,05 anlamlılık

Tablo 11'e göre; ISS evresi ile vitamin D ortalamaları kıyaslandığında anlamlı olarak fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 12:** MM hastalarında komorbidite varlığına göre B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalama fark değerlendirmesi (n=124)

	<b>Komorbidite- Mean<math>\pm</math>SS</b>	<b>Komorbidite+ Mean<math>\pm</math>SS</b>	<b>p değeri</b>
<b>B2M(<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	4858,35 $\pm$ 2461,15	7021,31 $\pm$ 5850,48	0,09

Student's t,  $p < 0,05$  anlamlılık

Tablo 12'ye göre; komorbidite varlığı ile B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalaması değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark yok idi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 13:** MM hastalarında yaş (60 yaş) durumuna göre kemik lezyonu, Vitamin D düzeyi ve komorbidite hastalık varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (n=124)

	<b>Tanı Yaşı &lt;60 n(%)</b>	<b>Tanı Yaşı <math>\geq</math>60 n(%)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kemik Lezyonu+</b>	29(59,2)	33(44)	0,1
<b>Kemik Lezyonu + (Erkek)</b>	19(61,3)	18(47,4)	0,25
<b>Kemik Lezyonu + (Kadın)</b>	10(55,6)	15(40,5)	0,29
<b>D Vitamini</b>			
Eksiklik/Yetersiz	44(89,8)	61(81,3)	0,2
Yeterli	5(10,2)	14(18,7)	
<b>Erkek</b>			
Eksiklik/Yetersiz	27(87,1)	31(81,6)	0,53
Yeterli	4(12,9)	7(18,4)	
<b>Kadın</b>			
Eksiklik/Yetersiz	17(94,4)	30(81,1)	0,18
Yeterli	1(5,6)	7(18,9)	
<b>Komorbidite +</b>	15(30,6)	37(49,3)	<b>0,04</b>
<b>Hipertansiyon+</b>	8(16,3)	24(32)	<b>0,05</b>
<b>Diabetes Mellitus+</b>	6(12,2)	13(17,3)	0,44
<b>Koroner Arter Hastalığı+</b>	3(6,1)	13(17,3)	0,07
<b>Astım+</b>	4(8,2)	2(2,7)	0,16
<b>Atrial Fibrilasyon+</b>	0(0)	3(4)	0,17
<b>Kronik Böbrek Yetmezliği+</b>	2(4,1)	8(10,7)	0,19
<b>Kalp Yetmezliği+</b>	3(6,1)	6(8)	0,69

Ki-kare test,  $p < 0,05$  anlamlılık

Tablo 13'e göre; 60 yaşın üzerinde ve altında olan hastalar değerlendirildiğinde hastalarda görülen kemik lezyonu, kemik lezyonu ve cinsiyet ile ilişkisi arasında

istatistiksel anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde her iki grupta vitamin D düzeyi, vitamin D düzeyinin cinsiyet ile ilişkisi arasında fark yoktu. 60 yaşın altında olan hastaların %30,6'sında, 60 yaş ve üzerindeki hastaların ise %49,3'ünde komorbidite hastalık görüldü, yaş ile komorbidite varlığı ilişkili idi( $p=0,04$ ).

**Tablo 14:** MM hastalarında kreatinin (2mg/dl ve üzeri ile 2mg/dl'nin altı ) düzeyi ile kemik lezyonu varlığı ve türü ile ilişkisinin değerlendirilmesi (n=62)

	<b>Kreatinin &lt;2 mg/dl</b> (n=97)	<b>Kreatinin ≥2 mg/dl</b> (n=27)	<b>p değeri</b>
<b>Kemik Lezyonu</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
Yok	48(49,5)	14(51,9)	0,83
Var	49(50,5)	13(48,1)	
<b>Kemik Lezyonu Türü</b>			
Litik lezyon	31(63,3)	6(46,2)	0,26
Kırık	18(36,7)	7(53,8)	

Student's t,Ki-kare, $p<0,05$  anlamlılık

Tablo 14'e göre; kreatinin  $\geq 2$  mg/dl ve üzerinde olan hastalar ile kreatinin  $< 2$  mg/dl olan hastalar kıyaslandığında kemik lezyonu varlığına ve türüne göre anlamlı fark yoktu( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tanı anında B2M seviyesinin kemik lezyonu varlığı için önemli bir belirteç olduğu görülmüştür. Öte yandan kemik lezyonunun türüne göre (litik lezyon/kırık) karşılaştırıldığında B2M ve vitamin D düzeyinin anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmıştır. Vitamin D düzeyinin farklı myelom evrelerinde benzer olduğu görülmüştür. Kreatinin düzeyi ile kemik lezyonu varlığı arasındaki ilişkide anlamlı fark saptanmamıştır.

Multipl Myelom, kemik iliğinde B lenfositlerden köken alan plazma hücrelerinin klonal olarak çoğalması ve kemik iliğinde malign karakterde birikimi ile karakterize bir hematolojik hastalıktır(2). Vakaların tanı yaşı genellikle 40'ın üstünde, ortalama görülme yaşı ise 65 yaş civarındadır(9). Multipl Myelom vücutta birden fazla sistemi etkiler, bu etkilerin sonucuna göre hastalarda anemi, nörolojik bulgular, enfeksiyonlar ve kemik hastalıkları görülür. Kemik tutulumu MM'da en sık rastlanan klinik durumlardan biridir, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların yaklaşık %80'inde görülür(31). Vitamin D, kemik sağlığına kalsiyum fosfor metabolizması üzerinden etki eder(5). Vitamin D üretiminin yaşla birlikte azaldığı ve yaşlı hastalarda eksikliğin sık görüldüğü bilinmektedir. MM ve D vitamini üzerine yapılan çalışmalar da mevcut olup, MM tanılı hastalarda vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır(56). Bizim çalışmamızda MM tanılı hastalarda vitamin D düzeyi ile kemik lezyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza yeni MM tanısı almış kemik lezyonu olan 62 hasta ve kemik lezyonu olmayan 62 hasta dahil edilmiştir.

Global Cancer Observatory 2018 verilerine göre hastaların yalnızca %2'si 40 yaş altında MM tanısı almıştır(12). MM ileri yaş hastalığıdır. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı tanı yaşı  $61,3 \pm 9,6$  olarak saptanmıştır. Toplumda yaşlı nüfusunun artması, yeni tedaviler ile yaşamın uzaması ile MM toplumda daha sık görülür hale gelmiştir. Tanı alan hastalar incelendiğinde, MM'a yakalanma riski erkeklerde %0,24, kadınlarda %0,17 olarak değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler ışığında, erkekler kadınlara göre 1,5 kat daha sık MM tanısı almaktadır(60). Bunun altında yatan sebeplerde erkeklerde obezite oranının daha yüksek olması, sigara ve alkol tüketimi gibi malignite açısından riskli olan alışkanlıkların daha yaygın olması

öne sürülmektedir(14). Bizim çalışmamızda MM tanılı hastaların %44,4'ü kadın, %55,6'sı erkek idi.

Multipl Myelom'da yüksek riski belirleyen faktörler arasında hastaya ait faktörler; ileri yaş, komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık...), düşük performans durumu, böbrek hastalığıdır. Hastalığa ait faktörler ise ISS evresi, yüksek LDH, tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu, ekstramedüller hastalık, plazma hücre proliferasyonunun artmasıdır. MM'da böbrekler ve kemik, morbidite ve mortaliteyi etkileyen ve en sık tutulan iki hedef organdır.

Kemik, rezorpsiyon ve yeniden yapılanma ile giden dinamik bir yapıdır. Kadınlarda ve erkeklerde yaşlanma ile kemik kütlesinde azalma başlar. Kemik kütlesindeki azalmalar, kırıklar ile doğru orantılıdır. Kemik sağlığına etki eden faktörler arasında hastanın yaşı, sigara kullanımı, günlük kalsiyum alımı, vitamin D alımı, mobilizasyon, beslenme durumu, steroidler gibi çeşitli ilaçlar, romatolojik hastalıklar ve çeşitli enfeksiyonlar sayılabilir. Hemofili, lösemi, lenfoma, monoklonal gammopatiler ve Multipl Myelom ise kemik sağlığına etki eden hematolojik hastalıklardır(5). MM'un CRAB bulgularından hastanın kliniğe en sık başvuru sebebi olan ve hastalarda en sık görülen bulgu kemik lezyonlarıdır(61). MM'da malign plazma hücreleri osteoklastları aktive eden ve osteoblastları inhibe eden faktörler üretir ve kemik yapısında osteoblast-osteoklast dengesi bozulur. Remisyonda olan MM hastalarında dahi osteoblast aktivitesinin az olduğu gösterilmiştir(32). Buna bağlı olarak MM'da kemik lezyonları litik lezyonlar, patolojik kırıklar ve şiddetli osteopeni şeklinde olabilir. Sadece MM'da değil, kemiğe metastaz yapan prostat, akciğer, meme ve diğer hematolojik kanserlerde de kemik ilişkili olaylar ve kemik fraktürleri kansere bağlı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kemik lezyonları sıklıkla vertebralara, kranium, kostalar ve pelvis gibi düz kemiklerde oluşur. Saad ve arkadaşlarının 3049 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada malign kemik hastalığı olan tüm hastalarla kıyaslandığında MM tanısı olan hastaların %43 ile en yüksek kırık oranına sahip olduğu gösterilmiştir(62).

Vitamin D, malign hastalıklarda etkisi ve kemik sağlığı üzerindeki rolü nedeniyle yoğun araştırmaların konusu olmuştur. Sadece kemik sağlığını korumada değil, kemiğin yeniden şekillenmesi, mineral metabolizması, kardiyovasküler sağlığın

korunması ve immünitinin düzenlenmesinde önemli fonksiyonları vardır. Vitamin D eksikliği küresel bir salgın olarak tanımlanmaktadır. Avrupa'da 55844 kişi üzerinde yapılan bir gözlemlerde Avrupa genelinde %13 oranında vitamin D eksikliği gözlenmiş, yaşlılarda gençlere kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiş, erkek kadın arasında ise vitamin D eksikliği yönünden belirgin bir fark saptanmamıştır(63). Yaşla birlikte deride üretilen vitamin D azalır(64). Bu da bir yaşlı hastalığı olan MM'da düşük vitamin D seviyelerini açıklar niteliktedir. D vitamini eksikliğinde osteoklastlar uyarılır. İnterlökin dahil olmak üzere osteoklast aktive edici faktörler uyarılarak osteoklastogenez artar(7). Vitamin D eksikliğinde sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik yıkımı hızlanır ve osteoporoz gelişir. Uzun süreli vitamin D eksikliğinde kemik mineral yoğunluğunda azalmayla birlikte kemik hassasiyeti, kas-kemik ağrısı, osteomalazi ve kırıklar gelişebilir(5). Malignitesi olmayan sağlıklı hastalarda kemik kırıkları ile vitamin D ilişkisini göstermek için yapılan bir çalışmada, kemik kaybına en sık neden olan faktörlerin yaşlanma ve vitamin D eksikliği olduğunu söylenmektedir(65). Vitamin D eksikliğinin maligniteye etkisi üzerine de birçok çalışma yapılmış, vitamin D eksikliği ve kanserojenlere maruziyet durumunda kanser riskinin arttığı gösterilmiştir(66). Yüksek vitamin D düzeyinin meme kanserini önlediği Abbas ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir(67). Vitamin D'nin doğal öldürücü hücreleri ve makrofajları aktive ederek bağışıklığa katkı sağladığı düşünülmektedir. Hematolojik malignitelerde düşük vitamin D düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili bulunduğu görülmüştür. Ito ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir meta-analizde myeloid malignitesi olan 573 hasta incelenmiş ve vitamin D düzeyi düşük olan hastaların sağkalım oranının düşük olduğu, lenfoid malignitesi olan 4502 hasta incelenmiş ve vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu gözlenmiştir. Kronik lenfositik lösemide ise vitamin D ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Vitamin D eksikliğinde pre-malign öncüllerden MM'a ilerleyen sürecin arttığı gösterilmiştir(68). Maier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Multiple Myeloma bağlı kemik lezyonu olan hasta grubunda ortalama vitamin D seviyesi 14,8 ng/ml ( $\pm 6,3$  ng/ml) bulunmuş, erkekler ve kadınlar arasında vitamin D ortalamasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0,78$ )(69). Alvin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MM tanılı hastaların %24'ünde vitamin D eksikliği görülmüş, vitamin D eksikliği yüksek CRP ve kreatinin düzeyi ile ilişkili

bulunmuş ve MM'da kötü prognoz ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Vitamin D eksikliği ve iskelet lezyonları kıyaslandığında ise iskelet morbiditesine etki ettiği istatistiksel olarak gösterilememiştir(70). MM'da etnik kökene göre baktıklarında ise beyaz ırkta vitamin D eksikliğinin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu, ancak afrika kökenli Amerikalılarda vitamin D eksikliği ve sağkalım arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir(71). Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi hastaların %68,5'inde eksik(<10 ng/ml), %16,1'inde yetersiz(10-20 ng/ml) ve %15,3'ünde ise yeterli seviyede(>20 ng/ml) olup, vitamin D düzeyi ortalamaları  $18 \pm 10,15$  ng/ml medyan değeri 14(3-68) idi. 60 yaşından küçük ve büyük olan hastalarda vitamin D düzeyi ortalamalarına bakıldığında 60 yaşından küçük olan hastaların %89,8'inde vitamin D düzeyi düşük iken %10,2'sinde normal idi, 60 yaş ve üzeri olan hastaların ise %81,3'ünde vitamin D düzeyi düşük iken %18,7'sinde normal idi ve yaş durumu (60+) vitamin D seviyesi ile ilişkili değil idi ( $p > 0,05$ ). Cinsiyetler arasında da Maier ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmaya benzer şekilde(69) anlamlı bir fark yok idi( $p > 0,05$ ).

Andersen ve arkadaşları, MM tanılı hastalarda litik lezyonları göstermede radyografi, BT, MRI ve PET-BT'nin birbirine olan üstünlüğünü değerlendirmek üzere çalışma yapmışlar ve çalışmanın sonucunda litik lezyonları, ekstramedüller tutulumu tespit etmek için düşük doz BT ile taramayı önermişlerdir(72). Biz de çalışmamızda bu verilerden yola çıkarak, hastaların BT, MRI ve PET-BT raporlarını inceleyerek MM tanılı kemik lezyonu olan ve kemik lezyonu olmayan olarak iki grup şeklinde değerlendirdik, vitamin D eksikliği ile kemik lezyonları ve prognoza etki edebilecek verileri kıyasladık.

Osteoklast aktivitesindeki artış ve osteoblast aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak ve yaşlı hastalarda MM'da kemik lezyonlarında artış olduğu bilinmektedir. Yaşlı hastalarda kırıkların osteoporoz, vitamin D eksikliği gibi nedenlere bağlı olarak artması, MM'un da bir yaşlı hastalığı olması MM, kemik lezyonları ve vitamin D üzerine çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Lu ve arkadaşlarının MM tanılı hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %66,9'unda kemik patolojisi saptanmış, kemik patolojisini olan grubun %44,8'inde ise patolojik kırık tespit edilmiştir(73). L Joseph Melton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %52,1'inde kemik lezyonu, %25,5'inde ise patolojik fraktür görülmüştür. MM tanısı ile kırık riskinde 9 kat artış

olduğu ve yaş ilerledikçe kadınlarda ve erkeklerde bu risk oranının arttığı gözlemlenmiştir. Hastaların %9'unda osteoporoza atfedilecek patolojik kırık saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür( $p=0,036$ ). Patolojik fraktürü olan hastaların ömür boyu takibinde, fraktürün sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir( $p<0,001$ )(74). Utzschneider ve ekibinin MM tanımlı patolojik kırığı olan 75 hasta üzerindeki analizinde patolojik kırık olan hastaların 42'si erkek, 33'ü kadın ve yaş ortalaması 60 idi. Bu çalışmaya göre L Joseph Melton ve arkadaşlarının aksine hastaların sağ kalımında hastanın yaşı, cinsiyeti ve kırığın lokalizasyonunun sağ kalımı etkilemediği görülmüştür. Başka bir çalışmada vitamin D eksikliği ile kemik lezyonları kıyaslandığında, vitamin D eksik olan ve normal olan grup arasında litik lezyon ( $p=0,33$ ) ve fraktür ( $p=0,96$ ) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir(70). Bizim çalışmamızda geriye dönük taradığımız verilerde kemik lezyonu olan grupta hastaların %59,7'sinde litik lezyon varken, %40,3'ünde ise patolojik kırık vardı. Kemik lezyonu olan hastaların tanı yaş ortalaması  $60,1\pm 9,5$ , kemik lezyonu olmayan hastaların  $62,8\pm 9,6$  idi ve kemik lezyon varlığına göre yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yok idi( $p>0,05$ ). Kadın hastaların %40,3'ünde, erkeklerin %59,7'sinde kemik lezyonu olduğu görüldü ve kemik lezyonu cinsiyet ile ilişkili değildi( $p>0,05$ ). Kemik lezyonu olmayan hastalarda Vitamin D ortalaması  $18,03\pm 8,83$  iken, lezyonu olan hastalarda benzer olarak  $17,72\pm 12,64$  idi ve kemik lezyonuna göre vitamin D ortalamaları arasında Alvin C. Ng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde anlamlı bir fark yok idi ( $p>0,05$ ). Litik lezyonu olan hastalarda vitamin D ortalaması  $17,75\pm 11,43$ , patolojik kemik kırığı olan hastalarda benzer olarak  $17,68\pm 10,56$  idi ve kemik lezyon türüne göre D vitamin ortalamaları arasında anlamlı fark yok idi( $p>0,05$ ). Yaşa göre kıyaslandığında 60 yaşından küçük olan hastaların %59,2'sinde, 60 yaş ve üzeri olan hastaların ise %44'ünde kemik lezyonu görüldü ve yaş durumu (60+) kemik lezyon gelişimi ile ilişkili değil idi( $p>0,05$ ).

Beta<sub>2</sub> Mikroglobulin ve albümin ISS evreleme sisteminde hastaları 3 aşamaya ayıran, prognoza etki eden, sağkalım için önemli faktörlerdir. B2M, hastaların sadece sınıflandırılmasında değil, tedavi ve tedavi sonrasında takibinde de önemlidir. B2M seviyesi ile tümör yükü arasında pozitif korelasyon görülmüştür(75). B2M'nin kemik metabolizmasını düzenlediği, diyaliz ile ilişkili amiloidozda kemik yıkımında rol

aldığı bilinmektedir(76). Bu nedenle ISS evresi ile kemik lezyonları, vitamin D düzeyi, prognoza etkisi ve hastaların sağkalımı sıklıkla çalışılmıştır. Josson ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı deneysel çalışmada B2M'i aşırı eksprese eden kanser hücreleri klonlarının fare kemiklerinde osteoklast aktivasyonu yaparak kanser aracılı osteolizi güçlendirdiğini göstermişlerdir(77). Durie ve arkadaşlarının MM tanılı hastalarda B2M verileri üzerinde yaptığı bir hayatta kalma oranının tedavi öncesinde B2M düzeyi düşük olan hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunu yaş ile kıyasladıklarında ise B2M 6 µg/ml'nin altında ve 60 yaş altında olan hastalar en iyi sağkalımı gösterirken, B2M 6 µg/ml üzerinde ve 60 yaş üzerinde olan hastalar en kötü sağkalımı göstermiştir. Yaş ile B2M seviyesinin de arttığı görülmüştür(78). Alvin ve arkadaşları, ISS evrelemesi ve vitamin D eksikliği olan hastaları kıyasladığında vitamin D eksikliği ve ISS evreleri arasında korelasyon saptamıştır. ISS Evre I olan hastaların %16'sında, evre II olanların %20'sinde ve evre III olanların %37'sinde vitamin D eksikliği saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür(p=0,03). Vitamin D ortalaması evrelere göre sırası ile 27,5 ng/ml, 26 ng/ml ve 22 ng/ml bulunmuştur. Vitamin D düşük ve normal olan grup arasında sırasıyla B2M ortalamasına bakılmış, P:0,32 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(70). Greipp ve arkadaşlarının 10750 MM hastayı ele aldığı çalışmada hastaların ortalama hb: 10.5g/dl, kreatinin 1,1 mg/dl, serum B2M düzeyi 3800 ng/ml, albümin düzeyi 3,6 g/dl olarak görülmüştür. Bu çalışmaya göre B2M ve albümin seviyesi en önemli prognostik belirteç olarak gösterilmiştir. MM hastalarında vitamin D eksikliği ile ISS evreleri korele bulunmuştur(7). Yokuş ve arkadaşlarının 31 MM tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada ISS evreleri kıyaslandığında vitamin D ortalamaları Evre I'de 19,7 ng/ml, evre II'de 9,7 ng/ml, evre III'de ise 10,9 ng/ml idi. Hastaların D vitamini düzeyleri ve evreleri arasında Greipp ve arkadaşlarının aksine, istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi(p=0,44). Patolojik kırığı olan hastalarda vitamin D düzeyi (9,9±4,6ng/ml), kırık olmayanlarda (13,2±8,9ng/ml; p=0,556) olarak sonuçlandı ve kırık ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi(79). Çalışmamızda, ISS evlemelerinde hastaların %39,5'i evre I, %22,6'dı evre II ve %37,9'u evre III idi, B2M ortalamaları 5880,91±6546,55 µg/L medyan değeri 3690(440-48140) idi. Kemik lezyonu olan hastaların ISS evrelemesine göre hastalık evresi %32,3'ünde evre I, %22,6'sında evre II ve %45,2'sinde ise evre III idi ve kemik lezyon varlığı Yokus ve

arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ISS evresi ile ilişkili değil idi ( $p>0,05$ ). Kemik lezyonu olmayan hastalarda B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalaması  $4418,75\pm 2652,57$  iken kemik lezyonu olan hastalarda daha yüksek ve  $7112\pm 5156,88$  idi, istatistiksel olarak B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalamaları arasında Josson ve arkadaşlarının deneysel çalışmasını destekler nitelikte anlamlı bir fark var idi ( $p<0,05$ ). B2M ve kemik patolojisi arasındaki ilişki üzerine insan çalışmaları literatürde az olup, bizim verilerimiz bu konuda literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Litik lezyonu olan hastalarda tanı anındaki B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalaması  $6614,81\pm 3572,23$  iken patolojik kemik kırığı olan hastalarda benzer olarak  $7848\pm 1067,21$  idi ve kemik lezyon türüne göre B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalamaları arasında anlamlı bir fark yok idi ( $p>0,05$ ). Litik lezyonu olan hastalar ile patolojik kemik kırığı olan hastaların ISS evresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p>0,05$ ). Vitamin D düzeyi normal olan hastalarda B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalaması  $4644,11\pm 2235,84$  iken vitamin D düzeyi düşük/çok düşük olan hastalarda benzer olarak  $5968,29\pm 3850,48$  idi ve Alvin ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde vitamin D düzeyine göre B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalamaları arasında anlamlı bir fark yok idi ( $p>0,05$ ). Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ISS Evre durumuna göre D vitamini ortalamaları arasında anlamlı bir fark yok idi ( $p>0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının az olması sebebiyle olabilir.

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu fikir birliği, böbrek yetmezliğini, serum kreatininin  $2,0 \text{ mg/dL}$ 'den fazla olmasına yol açan, böbrek fonksiyonunun akut dekompanseasyonu olarak tanımlamaktadır(80). Böbrek hasarı, MM'un sık rastlanan bir komplikasyonudur, artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmektedir(27). Kronik böbrek hastalığında  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün tubuler emiliminin azalmasına bağlı olarak vitamin D eksikliği görüldüğü bilinmektedir. MM'da da renal hasara yol açan birçok mekanizma vardır. Monoklonal Ig'lerin böbrek üzerine etkisini incelemek amacıyla Solomon ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir deneyde MM tanılı renal hasarı olan hastalardan ve MM tanılı renal hasarı olmayan hastalardan hafif zincir elde edip farelere enjekte edildiğinde, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalardan elde edilen hafif zincirlerin farelerde daha çok renal hasar yaptığı gözlenmiş olup çalışmada myelomlu hastalarda hafif zincirlerin çeşitlilik göstereceğine dikkat çekmiştir(81). Böbrek hasarı başvuru anında olabileceği gibi, MM seyrinde herhangi bir dönemde de

gelişebilir. Hafif renal yetmezlik (serum kreatinin>1,3 mg/dl) hastaların %50'sinde görülebilmekte iken ciddi renal yetmezlik (serum kreatinin>2-2,5 mg/dl) vakaların %15-20'sinde rastlanmıştır(82). Kyle ve arkadaşları çalışmalarında böbrek hasarı ile başvuran hastaları %19 olarak raporlamıştır(9,83). 10750 MM hastası ile yapılan çalışmada serum kreatinin seviyesi prognostik belirteç olarak önem sırasına göre 4. Sırada yer almaktadır(84). Lu ve arkadaşları ISS evresi ile renal fonksiyon ilişkisini değerlendirmiş, evre III olan grupta başvuru anında böbrek fonksiyon bozukluğunun diğer gruplara göre daha çok olduğu ve ISS evre III olan grubun sağ kalımının daha kötü olduğunu göstermiştir(73). İsmail ve arkadaşlarının yaptığı Avrupa, Amerika, Avustralya ve Asya kıtasını kapsayan bir meta-analizde MM tanılı, düşük vitamin D seviyesi saptanan hastalarda daha yüksek kreatinin düzeyleri ve daha düşük albümin seviyeleri olduğu gösterilmiştir(85). Bu sonuçlara göre vitamin D eksikliğinin MM'da olumsuz prognostik sonuçlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İspanya'da yapılan bir çalışmada, akut böbrek hasarı olan hastaların ortalama sağkalımının 8,6 ay olduğu, akut böbrek hasarı gelişmeyen hastaların ortalama sağkalımının 34,5 ay olduğunu bulunmuştur (P < 0,001 )(80). V. Eleutherakis-Papaiakovou ve arkadaşları, 756 MM tanılı hastanın %21'inde böbrek hasarı olan hastaların medyan hayatta kalma süresini 19,5 ay, böbrek hasarı olmayan hastaların medyan hayatta kalma süresini 40,4 olarak saptamışlardır (p < 0,001). Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine ISS evresine göre incelendiğinde ise böbrek yetmezliğinin hayatta kalma üzerine etkisi görülmemiştir(86). Bizim çalışmamızda hastaların %31,4'ünde başvuru anında akut böbrek hasarı tespit edildi ve kreatinin ortalaması  $1,46 \pm 1,16$  mg/dl idi. MM'da kemik lezyonu ve böbrek hastalığı ilişkisi sık ele alınan bir konu değildir. Çalışmamızda kemik lezyonu olan hastaların %1,6'sında KBY görülür iken kemik lezyonu olmayan hastaların %14,5'inde KBY görüldü(p<0,05). 10 hastada kronik böbrek yetmezliği vardı ve 4'ünün vitamin D düzeyi 20ng/ml'nin altındaydı, 1 hastada patolojik fraktür tespit edildi, diğer hastalarda kemik lezyonu yok idi. KBY hastalarının nefroloji takibinde olması ve vitamin D'nin düzenli aralıklarda takibinin ve replasmanının yapılması kemik lezyonu açısından KBY hastalarını avantajlı kılabilir. Ancak çalışmamıza aldığımız KBY tanılı hasta sayısının kısıtlı olması istatistiksel verilerin sonucunu etkileyebilir. Bu nedenle daha çok hasta üzerinde yapılan çalışmalar ile verilerin güvenilirliği netlik kazanacaktır. Akut böbrek hasarı ve kemik lezyonu

ilişkisi de ile ilgili literatürde yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda akut böbrek hasarı ile başvuran hastalar değerlendirildiğinde kreatinin  $\geq 2$  olan hastaların %48,1'inde kemik lezyonu görülür iken kreatinin  $< 2$  olan hastaların ise %50,1'inde kemik lezyon görüldü. Kreatinin 2'nin üstünde veya altında olması kemik lezyonu ile ilişkili değil idi ( $p > 0,05$ ). Kreatinin  $\geq 2$  olan hastaların %46,2'sinde litik lezyon, %53,8'inde kırık görüldü. Kreatinin  $< 2$  olan hastaların ise %63,3'ünde litik lezyon, %36,7'sinde kırık tespit edildi. Kreatinin 2'nin üstünde veya altında olması kemik lezyon türü ile de ilişkili değil idi ( $p > 0,05$ ). Çalışmamızda kreatinin düzeyi ve kemik lezyonları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, çalışmaya sınırlı sayıda hasta dahil edilmesi sebebiyle olabilir. Daha çok sayıdaki hasta gruplarında yapılacak incelemeler verileri daha doğru olarak gösterebilir.

Lawson ve arkadaşları 25 MM hastası üzerinde yürüttükleri bir çalışmada vitamin D düzeyini kan kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak düşük saptamışlardır(87). MM'da hiperkalsemi görülmesinin en sık sebebi tümör kaynaklı kemik yıkımıdır. Myelom hücreleri tarafından eksprese edilen sitokinler, osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonuna neden olur. MM'da görülen akut böbrek hasarı, tübüler kalsiyum geri emiliminde artışa neden olarak serum kalsiyum seviyelerinin yükselmesinde etkili bir nedendir(25). Kyle ve arkadaşlarının 1027 MM tanılı hasta üzerinde yaptığı bir araştırmada hastalarda %13 oranında hiperkalsemi saptanmıştır(83). Bizim çalışmamızda 124 hastanın 15'inde düzeltilmiş kalsiyum değeri 10,5 mg/dL üzerinde idi ve ortalama kalsiyum değeri  $9,5 \pm 1,48$  idi.

Yeni tanı alan MM hastalarının %70'inde anemi saptanır(88). Anemisi olan, kan kaybı olmayan, hemoliz saptanmayan, B12 vitamini, demir, folat düzeyi normal saptanan, kronik hastalık anemisini açıklayamayan durumlarda MM açısından hastayı değerlendirmek gerekir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hemoglobin düzeyi ortalaması  $10,66 \pm 2,38$  olup hastaların %80,6'sında anemi gözlenmiştir.

Multipl Myelom tanılı hastalarda sık görülen komorbit hastalıklar ( $> \%30$ ) kardiyopulmoner hastalık (%94), böbrek yetmezliği (%68), kalp yetmezliği (%45), ve akciğer yetmezliği (%32)'dir(89). Bizim çalışmamızda 124 hastanın 52'sinde (%41,9) hipertansiyon(%25,8), diabetes mellitus(%15,3), koroner arter hastalığı(%13), kronik böbrek yetmezliği(%8,1), kalp yetmezliği (%7,3), astım(%4,8) ve atrial

fibrilasyon(%2,4) saptandı. 60 yaşından küçük olan hastaların %30,6'sında komorbit hastalık görülür iken 60 yaş ve üzeri olan hastaların ise %49,3'ünde komorbit hastalık var idi ve yaş durumu (60+) ile komorbite varlığı ilişkili idi ( $p<0,05$ ). Kemik lezyonu olan hastaların %35,5'ine komorbit hastalık eşlik etti, kemik lezyonu olmayan hastaların ise %48,4'ünde komorbit hastalık var idi, kemik lezyonu ile komorbite arasında anlamlı fark yok idi ( $p>0,05$ ). Komorbiditesi olmayan hastalarda B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalaması  $4858,35\pm2461,15$  iken komorbiditesi olan hastalarda benzer olarak  $7021,31\pm5850,48$  idi ve komorbidite varlığına göre; B2M( $\mu\text{g/L}$ ) ortalamaları arasında anlamlı bir fark yok idi ( $p>0,05$ ). Bu sonuç komorbiditer hastalıkların hastaya bağlı faktörlerden olup prognoza etki edebileceğini ancak hastalığa bağlı faktörleri etkilemediğini düşündürülebilir. Literatürde komorbiditer hastalıkların performans ve sağkalım üzerine etkisi bilinse de kemik lezyonlarına etkisi üzerine kanıtlar sunulmamıştır(90).

## 6. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR

Çalışmamızın tek merkezli olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, dahil edilen hastaların düşük sosyokültürel düzey ve okumuşluk oranının az olması sonucu olan iletişim kısıtlılığı sonucu hekime eksiksiz bilgi verememiş olması nedeni ile çalışmadaki sonuçları etkilemiş olabilir. Polikliniğe başvuran hastalarda başlangıç anında vitamin D ve parathormon istenmemesi birçok hastayı elememize ve hasta sayısının sınırlı olmasına neden olmuştur. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların verileri retrospektif elde edildiği için, röntgen, BT, MRI ve PET-BT'ye göre kemik lezyonu değerlendirilmiş olup çalışmaya alınan çoğu hastada kemik dansitometri ölçümleri mevcut olmaması nedeniyle incelenememiş ve vitamin D etkisinin kemiklerde osteopeni-osteoporoz etkisi değerlendirilememiştir. Kemik hasarını değerlendirmede kemik dansitometrisine bakılmaması vitamin D etkisini tam gösterememiş olup sonuçları etkilemiş olabilir. Hastaların tedavisi esnasında farklı merkezlere başvurması nedeniyle tedavi ve sağkalım takibi yapılamamış olup, vitamin D eksikliği olan hastaların replasman tedavisi alıp almadığı ve buna göre prognozunun takip edilememesi çalışmamızı detaylandıramamıza neden olmuştur.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda MM tanılı hastalarda vitamin D eksikliği ile kemik lezyonlarının artıp artmadığı araştırılmış olup, kemik lezyonlarının vitamin D eksikliği, ISS evresi, komorbid faktörler ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Kemik lezyonu olan ve olmayan gruplar arasında vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışken, B2M düzeyi kemik lezyonu olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu da kötü prognoza sahip hastalarda kemik lezyonlarının daha sık görüldüğünü destekler niteliktedir. Çalışmamıza alınan KBY tanılı hastalarda istatistiksel anlamlı olarak kemik lezyonunun daha az görülmesi KBY hastalarının nefroloji kliniği takibinde olması ve vitamin D replasman tedavilerinin düzenli olarak yapılmasının kemik lezyonuna karşı koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamıza az sayıda KBY hastası dahil edilmiş olması sebebiyle bu verilerin güvenilirliğinin artırılabilmesi için daha çok hasta üzerinde ve uzun süreli takip ile yapılacak çalışmalar bu hipotezimizi aydınlatacaktır.

Yeni tanı alan MM hastalarında kemik lezyonları prognoza ve sağkalıma önemli düzeyde etki eder. Multipl Myelomda kemik hastalıklarını ve buna etki eden faktörleri araştıran klinik çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kısıtlı sayıda hasta ve ulaşılabildiğimiz verilerle kemik lezyonları ile buna etki eden faktörlerin ilişkisini değerlendirdik. MM'nin tanı anında vitamin D seviyesi, kalsiyum, parathormon, kemik dansitometrisi ve kemik patolojisine yönelik gerekli görüntülemelerin eksiksiz yapılması, hastaların morbiditesine ve mortalitesine önemli ölçüde katkı sağlayacaktır. Ayrıca vitamin D replasmanı verilerek ve prospektif olarak hastaların verileri takip edilerek vitamin D'nin MM'da hem prognoz hem de kemik üzerine etkileri detaylı olarak incelenebilir. Vitamin D, MM ve kemik hastalığı ilişkisinde henüz aydınlatılmamış birçok nokta olduğu düşünülmektedir. Daha çok hasta üzerinde, uzun süreli takip ve doğru parametrelerle çalışılarak, vitamin D ve MM ilişkisi yeni tedavilere ve önlemlere kapı aralayacaktır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Merchionne F, Perosa F, Dammacco F. New therapies in multiple myeloma. *Clin Exp Med*. 2007 Sep;7(3):83–97.
2. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Oct 13];19(1):58–60.
3. Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone*. 2008 Jun;42(6):1007–13.
4. Tunçbilek, Nermin, Sedat Alpaslan Tuncel Trakya Üniversitesi Tıp, and Direktörü. "TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ HematoLog."
5. Osteoporoz Ve Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Kılavuzu Osteoporoz Ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, Türkiye Türkiye Endokrinoloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Metabolizma Derneği Derneği. 2022 [cited 2023 Oct 17].
6. Chang, Szu-Wen, and Hung-Chang Lee. "Vitamin D and health-The missing vitamin in humans." *Pediatrics & Neonatology* 60.3 (2019): 237-244.
7. Ng, Alvin C., et al. "Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma." *American journal of hematology* 84.7 (2009): 397-400.
8. Hong J, Lee JH. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Oct 13];31(5):820–34.
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Oct 13];78(1):21–33.
10. Board, PDQ Adult Treatment Editorial. "Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®): Patient Version." *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet] (2002).
11. Dimopoulos, Meletios, et al. "Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 117.18 (2011): 4701-4705.
12. Ferlay, Jacques, et al. "Global cancer observatory: cancer today." Lyon, France: international agency for research on cancer 3.20 (2018): 2019.
13. Padala, Sandeep Anand, et al. "Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma." *Medical Sciences* 9.1 (2021): 3.
14. Cowan, Andrew J., et al. "Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016." *JAMA oncology* 4.9 (2018): 1221-1227.
15. TÜRÜNER, Nükhet. "T ve B Hücre Ontogenisi ve Sınıflamaya Adaptasyonu." Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/tvebhucru.pdf>
16. Alberts, Bruce. *Molecular biology of the cell*. Garland science, 2017.
17. Özbek, Mehmet. "B Hücrelerinin Gelişimi." *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 4.2 (2016): 88-95.
18. Corre, Jill, Nikhil Munshi, and Hervé Avet-Loiseau. "Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level?." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 125.12 (2015): 1870-1876.

19. Charlinski G, Grzasko N, Jurczyszyn A, Janczarski M, Szeremet A, Waszczuk-Gajda A, et al. The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a “real-world” study: Polish Myeloma Group experience. *Eur J Haematol*. 2018 Sep 1;101(3):354–61.
20. Haznedar R. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ. thd.org.tr, Haznedarhd.org.tr [Internet]. [cited 2023 Oct 15]; Available from: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/613/plazma-huceleleri-ve-immunoglobulinler.pdf>
21. Hallek, Michael, P. Leif Bergsagel, and Kenneth C. Anderson. "Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 91.1 (1998): 3-21.
22. Caers, Jo, et al. "Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells." *Leukemia* 21.7 (2007): 1580-1584.
23. Bianchi, Giada, and Nikhil C. Munshi. "Pathogenesis beyond the cancer clone (s) in multiple myeloma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 125.20 (2015): 3049-3058.
24. Walker, Brian A., et al. "Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 117.2 (2011): 553-562.
25. Oyajobi, Babatunde O. "Multiple myeloma/hypercalcemia." *Arthritis research & therapy* 9.1 (2007): 1-6.
26. Cafforio, Paola, et al. "PTHrP produced by myeloma plasma cells regulates their survival and pro-osteoclast activity for bone disease progression." *Journal of Bone and Mineral Research* 29.1 (2014): 55-66.
27. Heher, Eliot C., et al. "Kidney disease and multiple myeloma." *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 8.11 (2013): 2007.
28. Terpos, Evangelos, et al. "European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications." *haematologica* 100.10 (2015): 1254.
29. Velasco, Roser, and Jordi Bruna. "Neurologic complications in multiple myeloma and plasmacytoma." *Eur Assoc NeuroOncol Mag* 2.2 (2012): 71-77.
30. Michels, Thomas C., and Keith E. Petersen. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *American family physician* 95.6 (2017): 373-383A.
31. Delforge, M. "Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma." *Hematology Education* 4 (2010): 157-162.
32. Bernstein, Zachary S., E. Bridget Kim, and Noopur Raje. "Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications." *Cells* 11.15 (2022): 2308.
33. Kariyawasan, C. C., et al. "Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis." *QJM: An International Journal of Medicine* 100.10 (2007): 635-640.
34. Rajkumar, S. Vincent, et al. "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." *The lancet oncology* 15.12 (2014): e538-e548.
35. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016 May;(36):e418–23.
36. Multipl Myelom. [cited 2023 Oct 15]; Available from: [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)
37. Palumbo, Antonio, et al. "Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group." *Journal of clinical oncology* 33.26 (2015): 2863.

38. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA. The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016 May;(36):e407–17.
39. Regelink, Josien C., et al. "Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review." *British journal of haematology* 162.1 (2013): 50-61.
40. Horger, Marius, et al. "The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 109.8 (2007): 1617-1626.
41. Dimopoulos, Meletios A., et al. "Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement." *Journal of Clinical Oncology* 33.6 (2015): 657-664.
42. Hillengass, Jens, Maximilian Merz, and Stefan Delorme. "Minimal residual disease in multiple myeloma: use of magnetic resonance imaging." *Seminars in hematology*. Vol. 55. No. 1. WB Saunders, 2018.
43. Zamagni, Elena, et al. "Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 118.23 (2011): 5989-5995.
44. Mukkamalla, Shiva Kumar Reddy, and Dhatri Malipeddi. "Myeloma bone disease: a comprehensive review." *International journal of molecular sciences* 22.12 (2021): 6208.
45. Giuliani, N., et al. "Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma-induced osteoclast formation." *Leukemia* 26.6 (2012): 1391-1401.
46. Oranger, Angela, et al. "Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease." *Journal of Immunology Research* 2013 (2013).
47. Prabhala, Rao H., et al. "Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 115.26 (2010): 5385-5392.
48. Roodman GD. Novel targets for myeloma bone disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Nov;12(11):1377–87.
49. Jeon, Sang-Min, and Eun-Ae Shin. "Exploring vitamin D metabolism and function in cancer." *Experimental & molecular medicine* 50.4 (2018): 1-14.
50. DeLuca, Hector F. "Overview of general physiologic features and functions of vitamin D." *The American journal of clinical nutrition* 80.6 (2004): 1689S-1696S.
51. Kulig, Piotr, et al. "Vitamin D as a Potential Player in Immunologic Control over Multiple Myeloma Cells: Implications for Adjuvant Therapies." *Nutrients* 14.9 (2022): 1802.
52. Huss L, Butt ST, Borgquist S, Elebro K, Sandsveden M, Rosendahl A, et al. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Research*. 2019 Jul 29;21(1).
53. Waldron, Jenna Louise, et al. "Vitamin D: a negative acute phase reactant." *Journal of clinical pathology* 66.7 (2013): 620-622.
54. Adams, John S., and Martin Hewison. "Update in vitamin D." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95.2 (2010): 471-478.
55. Rai, Vikrant, and Devendra K. Agrawal. "Role of vitamin D in cardiovascular diseases." *Endocrinology and Metabolism Clinics* 46.4 (2017): 1039-1059.

56. Rui, Hongbing, et al. "Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with multiple myeloma." *Journal of Cellular Biochemistry* 121.1 (2020): 224-230.
57. Kurtin, Sandra E., and Elizabeth Bilotti. "Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents." *Journal of the advanced practitioner in oncology* 4.5 (2013): 307.
58. Shah, Nina, et al. "Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21.7 (2015): 1155-1166.
59. Norman, Geoff. "Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics." *Advances in health sciences education* 15 (2010): 625-632.
60. Bray, Freddie, et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 68.6 (2018): 394-424.
61. Kyle, R. A., and S. Vincent Rajkumar. "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma." *Leukemia* 23.1 (2009): 3-9.
62. Saad, Fred, et al. "Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease." *Cancer* 110.8 (2007): 1860-1867.
63. Cashman, Kevin D., et al. "Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?." *The American journal of clinical nutrition* 103.4 (2016): 1033-1044.
64. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76(4):1536–8.
65. Dixon T, Mitchell P, Beringer T, Gallacher S, Moniz C, Patel S, et al. An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin*. 2006 Feb;22(2):405–15.
66. Chang, Szu-Wen, and Hung-Chang Lee. "Vitamin D and health-The missing vitamin in humans." *Pediatrics & Neonatology* 60.3 (2019): 237-244.
67. Abbas, Sascha, et al. "Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case–control study." *Carcinogenesis* 29.1 (2008): 93-99.
68. Ito, Yusuke, Akira Honda, and Mineo Kurokawa. "Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: A meta-analysis." *Blood Advances* 6.5 (2022): 1499-1511.
69. Maier Gs, Horas K, Kurth Aa, Lazović D, Seeger Jb, Maus U. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Metastases and Multiple Myeloma. *Anticancer Res*. 2015;35(11).
70. Ng, Alvin C., et al. "Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma." *American journal of hematology* 84.7 (2009): 397-400.
71. Yellapragada, Sarvari V., et al. "Vitamin D deficiency predicts for poor overall survival in white but not African American patients with multiple myeloma." *Blood Advances* 4.8 (2020): 1643-1646.
72. Hinge M, Andersen KT, Lund T, Jørgensen HB, Holdgaard PC, Ormstrup TE, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma – a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica*. 2016 Sep 30;101(10):e415–8.

73. Lu, J., et al. "Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis." *Blood cancer journal* 4.8 (2014): e239-e239.
74. Melton III, L. Joseph, et al. "Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study." *Journal of Bone and Mineral Research* 20.3 (2005): 487-493.
75. Nomura, Takeo, et al. " $\beta$ 2-Microglobulin-mediated signaling as a target for cancer therapy." *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 14.3 (2014): 343-352.
76. Balint, Eva, and Stuart M. Sprague. " $\beta$  2-Microglobulin and bone cell metabolism." *Nephrology Dialysis Transplantation* 16.6 (2001): 1108-1111.
77. Jossen, Sajni, et al. " $\beta$ 2-microglobulin induces epithelial to mesenchymal transition and confers cancer lethality and bone metastasis in human cancer cells." *Cancer research* 71.7 (2011): 2600-2610.
78. Durie, B. G., et al. "Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study [see comments]." (1990): 823-830.
79. Yokuş, O., et al. "Vitamin D deficiency and its effects on patients with multiple myeloma." *Hematol Transfus Int J* 5.2 (2017): 00112.
80. Bladé, Joan, et al. "Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution." *Archives of internal medicine* 158.17 (1998): 1889-1893.
81. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic Potential of Bence Jones Proteins. *New England Journal of Medicine*. 1991 Jun 27;324(26):1845–51.
82. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Oct 19];17(9):2533–45.
83. Kyle, Robert A., et al. "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 78. No. 1. Elsevier, 2003.
84. Ng, Alvin C., et al. "Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma." *American journal of hematology* 84.7 (2009): 397-400.
85. Ismail, Nor Hayati, et al. "The global prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis." *Nutrients* 15.14 (2023): 3227.
86. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007 Feb;48(2):337–41.
87. Lawson-Matthew P, Clayton J, Guillard-Cumming D, Yates A, Preston E, Greaves M, et al. Vitamin D metabolism in myeloma. *Br J Haematol*. 1989;73(1):57–60.
88. Rajkumar, S. Vincent, and Shaji Kumar. "Multiple myeloma: diagnosis and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 91. No. 1. Elsevier, 2016.
89. Engelhardt, Monika, et al. "A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients." *Haematologica* 102.5 (2017): 910.
90. Zamagni, Elena, Simona Barbato, and Michele Cavo. "How I treat high-risk multiple myeloma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 139.19 (2022): 2889-2903.