T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN VİTAMİN B12 SEVİYESİ İLE KLİNİK, LABORATUAR VE SURVEY İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Zeynab HUSEYNLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN VİTAMİN B12 SEVİYESİ İLE KLİNİK, LABORATUAR VE SURVEY İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Zeynab HUSEYNLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Canan ALKIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca engin bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ilminden ve tecrübelerinden faydalandığm, uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman yardımcı olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU' ya,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, eğitimime sonsuz katkı ve emeği olan, en zor zamanlarımda bana yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden, fikir aşamasından son değerlendirme kısmına kadar geçen süreçte her daim bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ' a,

Tezimi hazırlama süresince her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen; sabrı, sakin, hoşgörülü ve anlayışlı tavırları, herşeyi ile her zaman kendime örnek aldığım, sonsuz minnettar olduğum Sayın Uz. Dr. Gülkan ÖZKAN' a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Doç. Dr. Birkan İlhan, Uz. Dr. Nazlı Demir, Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Dr. İlker ŞEN, Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK, Doç. Dr. Tamer SAKACI, Dr.Mustafa SEVİNÇ başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve hocalarıma,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan: Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm. Dr. Kemal EROL, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Elif GÜVEN ÇETİN, Uzm. Dr. Serpil YANIK, Uzm. Dr. Ruken YILMAZ, Uzm. Dr. Hayrettin SEVER, Uzm. Dr. Savaş DUMAN, Uzm. Dr. Feride ÖZTÜRK ERİKLİ, Uzm. Dr. Kemal YENİAY, Uzm. Dr. Aykut ŞAHİN, Uzm. Dr. Savaş ÇELEBİ, Uzm. Dr. Alper COŞKUN, Uzm. Dr. Gökhan YAVUZBİLGE, Uzm. Dr. Serkan SELVİ, Uzm. Dr. Şermin SONUŞEN, Uzm. Dr. Gülhan DİNÇ, Uzm. Dr. Ekmel Burak Özşenel, Uzm. Dr.Betül DOĞANTEKİN başta olmakla tüm değerli İç hastalıkları eğitim üyelerine,

Asistanlık eğitimi süresince desteğiyle her an yanımda olan biricik can arkadaşım Uz. Dr. Gülnar ZEYNALOVA' ya, çalışma hayatımı güzelleştiren, manevi desteğini asla esirgemeyen arkadaşım Uz. Dr. Betül KAYMAK'a, eşkidemlerim başta olmakla tüm asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları kliniği hemşireleri ve tüm personeline,

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen, aldığım kararlarda hep arkamda duran babam Vahid HÜSEYNOV, hiçbir zaman hakkını ödeyemeğeceğim, bin bir fedakarlıkla beni yetiştiren canım annem Dilşad HÜSEYNOVA' ya,

en içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Zeynab HUSEYNLI

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER ve KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Özet 2

2.2. Epidemiyoloji 3

2.3. Etyoloji 3

2.3.1.Sigara ve alkol 4

2.3.2.Diyet 4

2.3.3.Obezite 4

2.3.4.Hormonal Faktörler 4

2.3.5.Çevre ve Meslek 5

2.3.6.İyonize Radyasyon 5

2.3.7.Organik Çözücüler 6

2.3.8.İmmün Sistem 6

2.3.9.Aile Öyküsü ve Genetik Bazı 6

2.4. Patogenez 7

2.4.1.Plazma Hücreleri ve İmmünoglobulinler 8

2.5. Tanı 10
2.6. Evreleme ve Prognostik Faktörler 12
2.7. Klinik Özellikler 14
2.8. Tedavi 15
2.9. B12 Vitamini Eksikliği 16
2.10. B12 Vitamini Eksikliğinin Patofizyolojisi 17
2.11. Tanı 18
2.12. B12 Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi 18
2.13. B12 ve Renal Tübül Ilişkisi 19
2.14. Miyelom Kemik Hastalığı 20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 23
3.1. Çalişma DizaynI 23
3.2. Hasta Seçimi 23
3.3. İstatistiksel Analiz 24
4. BULGULAR 26
4.1. Multipl Myelom Hastaları Özellikleri 26
4.2. Multiple Myelom Hastalarında B12 düzeylerinin Dağılımı 32
4.3. B12 Yetersizliğine Göre Dağılımlar 35
5. TARTIŞMA 40
6. KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

MM : MULTİPL MYELOM

AİDS : ACQUİRED İMMUNE DEFİCİENCY SYNDROME

DDT : DİKLORO-DİFENİL-TRİKLOROETAN

MGUS : MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMİNED SIGNIFICANCE

DNA : DEOKSİRİBONÜKLEİK ASİT

ABD : AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ

TCE : TRİKLOROETİLEN

IL-6 : İNTERLÖKİN 6

IL-10 : İNTERLÖKİN 10

SNP : SHORT NUCLEOTİDE POLYMORPHİZM

Ig : İMMUNGLOBÜLİN

CRAB : CALCİUM, RENAL FAİLURE, ANEMİA, BONE LESİONS

SMM : SMOLDERİNG MULTİPL MYELOMA

IMWG : ULUSLARARASI MYELOM ÇALIŞMA GRUBU

MDE : MYELOMA DEFİNİNG EVENTS

ISS : ULUSLARARASI SKORLAMA SİSTEMİ

FLC : FREE LİGHT CHAİN

LDH : LAKTAT DEHİDROGENAZ

MR : MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

BT : BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

PET : POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

FDG : FLORODEOKSİGLUKOZ

SWOG : SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP

THD : TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dara-VTd : DARATUMUMAB-BORTEZOMİB-TALİDOMİD-DEKSAMETAZON

Dara-VRd : DARATUMUMAB-BORTEZOMİB-LENALİDOMİD-DEKSAMETAZON

VTd : BORTEZOMİB-TALİDOMİD-DEKSAMETAZON

KRd : CARFİLZOMİB-DEKSAMETAZON

RDI : RECOMMENDED DAİLY İNTAKE

MMA : METİL MALONİK ASİDEMİ

TC : TRANSKOBALAMİN

LDL : DÜŞÜK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN

RANK : RECEPTOR ACTİVATOR OF NUCLEAR FACTOR K

OPG : OSTEOPROTEGERİN

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Multipl Myelom tanı kriterleri (IMWG)..... 10
Tablo 2: SLiM kriterleri ve CRAB bulguları..... 12
Tablo 3: Durie-Salmon evrelemesi..... 12
Tablo 4: Miyelom için Southwest Oncology Group (SWOG) evreleme sistemi..... 13
Tablo 5: Miyelom için Uluslararası evreleme sistemi (ISS)..... 14
Tablo 6: Multipl Myelom tedavi..... 15
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri..... 26
Tablo 8: Multiple myelom hastaların klinik özellikleri..... 28
Tablo 9: Multiple myelom hastaların laboratuvar bulguları..... 29
Tablo 10: Multiple myelom hastaların prognostik bulguları..... 31
Tablo 11: Multiple Myelom Hastalarında demografik özellikler ile B12 düzeyleri arasındaki ilişki..... 32
Tablo 12: MM hastaların klinik özellikleri ile B12 düzeyleri arasındaki ilişki..... 32
Tablo 13: MM hastalarında laboratuvar bulguları ile B12 düzeyleri arasındaki ilişki..... 33
Tablo 14: MM hastaların prognostik bulguları ile B12 düzeyleri arasında ilişki..... 34
Tablo 15: Multiple Myelom Hastalarında B12 yetersizliğine göre demografik özellikler..... 35
Tablo 16: MM hastaların B12 yetersizliğine göre klinik özelliklerin dağılımı..... 36
Tablo 17: MM hastalarında B12 yetersizliğine göre laboratuvar bulgularının dağılımı..... 37
Tablo 18: MM hastalarında B12 yetersizliğine göre prognostik bulguların dağılımı38
Tablo 19: MM hastalarında B12 eksikliği ile klinik, laboratuar, survey ve litik lezyon/patolojik fraktür arasında ilişki. ´+´ ilişki var, ´-´ ilişki yok. 44

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Multipl Myelom 2
Şekil 2: Multipl Myelom plazma hücreleri 10
Şekil 3: Kraniyum radyogramında litik lezyonlar 21
Şekil 4: Direkt grafilerde humerusta, femurda, kaburgalarda multipl litik lezyonlar 21
Şekil 5: MR görüntülemede vertebralarda çökme lezyonları ve spinal kanala bası .. 22
Şekil 6: Multiple myelom tiplerinin dağılımı 27
Şekil 7: Multiple myelom hastalarında FISH sonuçlarının dağılımı 30
Şekil 8: B12 düzeylerine göre mortalite riski 39

ÖZET

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN VİTAMİN B12 SEVİYESİ İLE KLİNİK, LABORATUAR VE SURVEY İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Zeynab HÜSEYNLİ

Amaç: Multipl Myelom klonal malign bir plazma hastalığıdır. Hastalık seyrinde otoreaktif antikorlar, paraproteinlerin tubuler hasarı, ilaçlar, immunomodulator etkisi gibi bir çok nedenle B12 eksikliği görünmesine dair literatür verileri mevcuttur. B12 seviyesinin hastalığın seyri için klinik önemini ve survey üzerindeki etkisinin araştıran kısıtlı çalışmalarda değişken sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmaları desteklemek ve literatür verilerine yeni bilgi eklemek amacıyla mevcut çalışmamız dizayn edilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde 2015-2020 yılları arasında Multipl Myelom tanısıyla takibe alınan, kemik iliği biyopsisinde %10 ve üzerinde plazma hücresi saptanan, Multipl Myelom için tedavi endikasyonu olan, laboratuar B12 seviyesine ulaşılan, 18 yaş üzeri olan hastalar alındı.

Laboratuvar ve klinik özellikleri Multipl Myelom ile uyumlu hastaların, tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan görüntüleme ve laboratuar testleri, hastaların poliklinik dosyaları ve otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların kemik iliği patoloji sonuçlarına ulaşıldı. Hastalar B12 seviyesine göre (düşük, borderline, normal) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Multipl Myelom tanılı hastalardaki B12 seviyesi düşüklüğünün oranı ve bu hastalardakı klinik ve laboratuar bulgularının ve surveye etkisi incelendi.

Sonuçlar: B12 düzeyi düşük ve borderline olan hastalarda ortanca total protein düzeyleri benzer olup normal B12 düzeyleri olan hastalara kıyasla yüksek saptandı.

Tartışma: B12 eksikliğinin hastalığın kliniği, laboratuvar bulguları, kemik lezyonları, hafif zincir düzeyleri ve survey ile ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir. B12 düzeyi düşük ve borderline olan hastalarda ortanca total protein düzeyleri benzer olup normal B12 düzeyleri olan hastalara kıyasla yüksek saptandı. Çalışmamızın özellikle kemik lezyonları ile B12 eksikliğinin ilişkisinin irdelenmesi açısından prospektif, kemik turnover markerlarının analiz edildiği çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, B12 vitamini eksikliği, kemik iliği, litik lezyonlar, patolojik fraktür, survey

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF VITAMIN B12 LEVEL AND CLINICAL, LABORATORY AND SURVEY OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Dr. Zeynab HÜSEYNLİ

Aim: Multiple Myeloma is a clonal malignant plasma disease. There are literature data regarding the appearance of B12 deficiency for many reasons such as autoreactive antibodies, tubular damage of paraproteins, drugs, and immunomodulatory effect in the course of the disease. There are variable results in limited studies investigating the clinical significance of B12 level for the course of the disease and its effect on surveillance. Our current study has been designed to support these studies and to add new information to the literature data.

Material and Method: The study was performed in the Health Sciences University, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital,Department of Hematology. The study included patients who were followed up with the diagnosis of Multiple Myeloma between 2015 and 2020, who had 10% or more plasma cells in bone marrow biopsy, who had a treatment indication for Multiple Myeloma, who had a laboratory B12 level, and who were over 18 years old.

The imaging and laboratory tests performed for diagnosis, follow-up and treatment of the patients whose laboratory and clinical features were compatible with Multiple Myeloma, the polyclinic files of the patients and the electronic records of the automation systems were evaluated retrospectively. Bone marrow pathology results of the patients were obtained. The patients were divided into three groups according to the B12 level (low, borderline, normal). The rate of low B12 levels in patients with multiple myeloma and the effect of clinical and laboratory findings and surveillance in these patients were examined.

Result: The median total protein levels were similar in patients with low B12 and borderline levels and were found to be higher compared to patients with normal B12 levels.

Conclusion: The relationship of B12 deficiency with the clinical picture of the disease, laboratory findings, bone lesions, light chain levels and surveillance could not be demonstrated in our study. The median total protein levels were similar in patients with low B12 and borderline levels and were found to be higher compared to patients with normal B12 levels. Our study should be supported by prospective studies in which bone turnover markers are analyzed, especially in terms of examining the relationship between bone lesions and B12 deficiency.

Key words: Multiple Myeloma, vitamin B12 deficiency, bone marrow, lytic lesions, pathological fracture, survey

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myelom klonal malign plazma hastalığıdır. Hematolojik kanserlerin %10'nu Multipl Myelom oluşturur. Nadir hastalıklar grubuna dahildir.

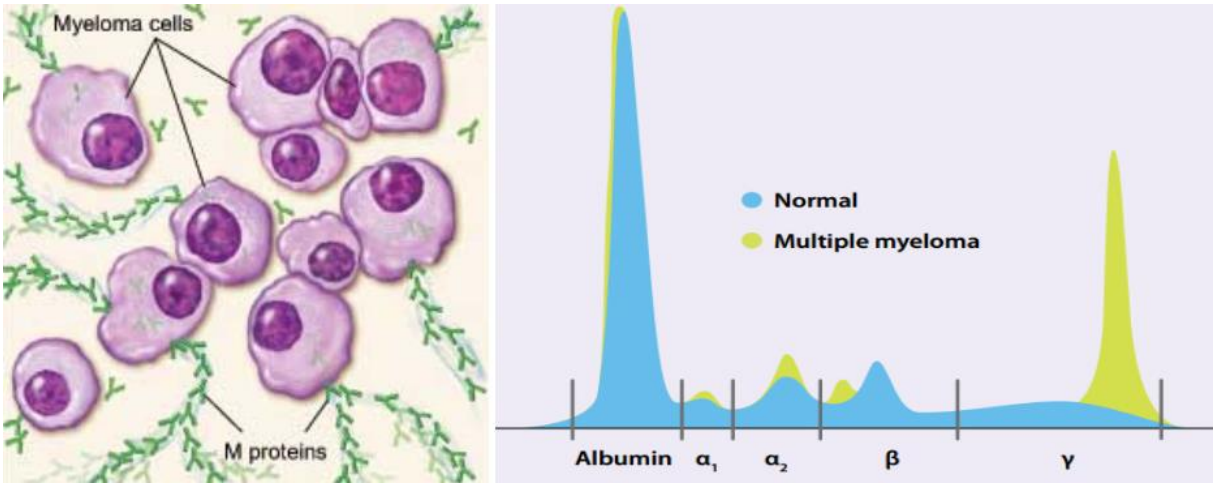
Multipl Myelom bir çok organ tutulumu ile giden ve çok zengin klinik özelliklere sahip olan bir hastalıktır. Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, osteolitik lezyonlar, patolojik kırıklar, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemiye bağlı semptom ve bulgular hastalığın en önemli belirtileridir.

Hastalık seyrinde otoreaktif antikorlar, paraproteinlerin tubuler hasarı, ilaçlar, immunomodulator etkisi gibi bir çok nedenle B12 eksikliği görünmesine dair literatür verileri mevcuttur. B12 seviyesinin hastalığın seyri için klinik önemini ve survey üzerindeki etkisinin araştıran kısıtlı çalışmalarda değişken sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmaları desteklemek ve literatür verilerine yeni bilgi eklemek amacıyla mevcut çalışmamız dizayn edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖZET

Multipl miyelom (MM) plazma hücrelerin malign bir hastalığıdır, tüm hematolojik malignitelerin %10-15'ini, bütün kanserlerin %1'ini oluşturur. MM riski yaşla birlikte, özellikle 50 yaşından sonra artar. Daha çok Afrika'lı Amerıka'lılar ve erkekler arasında görülür. Bu farklılıkların nedenleri henüz yeterince araştırılamamıştır. Tarım işçileri ve zıra ilaçlara maruz kalan insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Petrol, radyasyon ve kimya endüstrisi çalışanları üzerinde yapılan araştırmalarda da Myelom için kesin bir etyolojik sebep saptanamamıştır. Otoimmün hastalıklar ve immün sistem stimülasyonu ile de bir ilişki saptanmamış. Fakat Myelomun AİDS'li hastalarda daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Myelom riskinin bazı araştırmalarda genetik polimorfizm ile ilişkisi gösterilmiş, fakat bu sonuçların ek çalışmalarla desteklenmesi gerekiyor. MGUS'un etyolojisi henüz bilinmese de, MGUS'un Myelom'a ilerleme riski çok yüksektir. MGUS'un progrese olup Myelom'a dönüşmesinin etyolojik sebepleri henüz açıklanamamıştır(116).



Şekil 1: Multipl Myelom

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

MM monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilen bir hastalıktır. Bütün hematolojik malignitelerin %10-15'ini, bütün kanserlerin %1'ini oluşturur. İnsidansı İngiltere'de 2/100,0000 (72). Yeni vaka olarak ise tüm dünyada her sene yaklaşık 86.000 (47.000 erkek, 39.000 kadın) tespit edilmektedir. Her yıl 63.000 kişi multipl myeloma'dan ölmektedir ki bu da bütün dünyada kanserden ölenlerin %0.9'una denk gelmektedir (73). Yaşla birlikte Myelom riski artıyor. Kırk yaşında MM tanısı alan hasta oranı %2'dir. Bu nedenle tanı hastaların %60'na 60 yaş üzerindeyken konulmaktadır (72). Görülme sıklığı etnik kökene göre değişmektedir. Kuzey Amerika,Yeni Zelanda, Avusturalya, Avrupa'da yüksek oranlarda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah popülasyonda insidans beyaz popülasyona göre daha yüksek saptanmış. Çin veya Japon kökenli insanlarda ise Myelom riski çok düşük saptanmıştır(71). Amerika'daki göçmenler arasında Myelom oranları geldikleri ülkedeki yaşayanlarla benzer bulunmuştur (70). Her sene yaklaşık olarak 30.000 kişiye Amerika'da multipl myelom tanısı konulmakta. Hastalık nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı ise 12.000 kişi olarak saptanmış. Ülkemiz verileri güvenilir bir şekilde elde olmadığından Amerika verilerini kullanarak her yıl 7500 kişiye ülkemizde Myelom tanısı konulacağını ve her yıl 3000 kişinin hastalık nedeni ile hayatını kaybedeceğini öngörebiliriz. Genetik kalıtsal bir hastalık olmadığı düşünülse de vakaların küçük bir kısmı aileseldir. İmmünmodülatör ilaçlar ve proteozom inhibitörleri Myelom tedavisinde kullanılmaya başlanması ile birlikte 5 yıllık genel sağkalım %25-34'ten %49-56'lara kadar yükselmiştir. Tedavilerde yaşanan olumlu gelişmelere rağmen MM henüz kür elde edilebilen bir hastalık değildir (116).

2.3. ETYOLOJİ

MM etyolojik sebepleri henüz iyi bilinmemektedir. Hastalığın yaygın olmaması nedeniyle etyoloji açısından yeteri kadar araştırma yapılamamaktadır.

2.3.1. Sigara ve alkol

Myelom ile sigara arasında ilişki ile bağlı bir çok grup ve vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Tüm grup çalışmalarında relatif risk (RR) 0.8 ile 1.3 arasında değişirken(63, 64, 65, 66, 67, 68, 69) bir çalışmada RR 6,79 olarak bulunmuştur (120). Myelom ile alkol arasında yapılan araştırmalarda bir ilişki saptanmamıştır.

2.3.2. Diyet

Beslenme ve Myelom ilişkisine dair bir çok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar sonucu sebze ve meyveden zengin diyetlerin Myelom riskini azalttığı saptansa da (60, 61), MM riskini arttırdığını iddia eden çalışmalar da vardır (37). Fakat genel olarak meyve ve sebze içeren yiyeceklerin Myelom gelişme riskini azalttığı söylenebilir.Tavuk, balık, et tüketimi ve Myelom riski arasında çelişkili sonuçlar saptanmıştır.

2.3.3. Obezite

Yapılan bir çok çalışmalar sonucu obezitenin Myelom riskini arttırdığı tespit edilmiştir (37, 59), fakat son zamanlarda yapılan bir araştırmada MM ile obezite arasında ilişki saptanmamıştır (120).

2.3.4. Hormonal Faktörler

Hormonların Myelom etyolojisinde rolu olduğu düşünülmekte. Bunun nedeni hastalığın daha çok erkeklerde saptanmasıdır. Hamilelik sayısı, hormon replasman tedavileri ve ilk doğum yaşı ile lenfoma türleri arasında ilişki kurulsa da, Myelom ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır(117).

2.3.5. Çevre ve Meslek

Yapılan bir çok araştırmalar sonucu Myelom ile çiftçilik arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda İsveçli 140,208 erkek çiftçide MM insidansında belirgin artış saptanmıştır (58). Buna benzer şekilde 200,000'i aşkın Norveçli çiftçi üzerinde yapılan çalışmada özellikle zırai ilaç kullanan patates üreticilerinde MM insidansında artış bildirilmiştir (57). Finlandiya'lı çiftçilerde yapılan çalışmada ise kümes hayvanları ve domuz çiftliklerinde çalışan kişilerde MM insidansı artmış bulunurken, diğer çiftçilerde bu artış görülmemiştir (56). Dikloro-difenil-trikloroetan (DDT)'a maruz kalan çiftçilerde MM riskinin arttığı rapor edilmiştir (55).

2.3.6. İyonize Radyasyon

İyonize radyasyon ile Myelom ilişkisini araştıran çalışmalar sonucu radyasyon ile MM arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Atom bombası sonrası Japonyada, radyasyona maruz kalan kişilerde, radyoterapi alan insanlarda MM riski daha yüksek olarak saptanmıştır (54). Bunun nedeni iyonize radyasyonun DNA çift sarmalında kırıklara neden olmasıdır. Bu moleküler olaylar sonucunda onkogen deregülasyonu, IgH translokasyonları, ve sonuçta Myelom riski artar. Amerika'da ilk radyologlarda Myelom'a bağlı ölümler yüksek saptanmıştır (53), ve MM oranının radyologlarda diğer hekimlere göre 2 kat artmış olduğu bildirilmiştir (52). Çinde yapılan çalışmalara göre radyologlarda Myelom riski diğer hekim gruplarına göre artmamıştır (51). İngiltere, Kanada ve ABD'de yapılan araştırmalara göre nükleer endüstride çalışan insanlarda Myelom riski 1,9 kat artmış olarak saptanmıştır. Askeri maruziyet konusundaki çalışmalar çelişkilidir. Yeni Zelanda ve ABD'de yapılan çalışmalarda MM riski artmamışken, İngiliz askerlerinde Myelom insidansı artmış olarak saptanmıştır(48, 49, 50). Nükleer reaktör çevresinde yaşayan insanlarda MM insidansının arttığına dair yeterli kanıt yoktur. Tanı amaçlı olarak X-ışınlarına maruz kalanlarda artmış MM riski olmamasına karşın, radyoterapi alanlarda MM riski artmıştır (46, 47). Tarihsel bir bilgi olarak; 1930 ile 1950 arasında kullanılan radyoaktif bir kontrast madde olan thorium dioksit (Thorotrast)'e maruz kalan insanlarda Myelom riskinin arttığı bildirilmiştir(45).

2.3.7. Organik Çözücüler

Benzen maruziyyetinin akut lösemiye neden olduğu bilinmektedir. Fakat MM nadir hastalık olduğundan Myelom ile benzen ilişkisine dair kesin bir şey söylemek zordur(118, 119). 1987'de Rinsky tarafından yapılan çalışmalarda lastik fabrikası çalışanlarında MM riskinin 4 kat arttığı saptanmıştır(44). Araştırmalar sonucu petrol işçilerinde Myelom riskinin artmadığı bildirilmiştir(42, 43). İsveç, Danimarka, ABD ve Finlandiya'da yapılan çaılşmalar sonucu Trikloroetilen (TCE)'in MM için bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir(37). TCE'nin uzay ve uçak teknolojisinde çalışan insanlarda da Myelom riskini arttırmadığı saptanmıştır(37). Amerika ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda formaldehid ve Myelom arasında bir ilişki bulunamamıştır (37).

2.3.8. İmmün Sistem

Otoimmun hastalıklar ve immün sistemin stimülasyonu ile Myelom arasında ilişki birkaç epidemiyolojik çalışmada araştırılmıştır. Astım, egzema, saman nezlesi ve Myelom ilişkisini araştıran çelişkili çalışmalar yayınlanmıştır(37). Aşılar ve tüberkülöz ile Myelom arasında bir ilişki saptanmamıştır(37). Romatoid artrit tanılı hastalarda Myelom riskinin artmadığını iddia eden çalışmalar olsa da, MM insidansının arttığını saptayan çalışmalar da yayınlanmıştır(41). İsveç'te yapılan bir çalışmada hepatit C tanılı hastalarda, Avustralya'da ise AİDS tanılı kişilerde Myelom insidansının arttığı saptanmıştır (39, 40).

2.3.9. Aile Öyküsü ve Genetik Bazı

Araştırmalarda ailede Myelom öyküsü olan kişilerde MM riskinin arttığına dair sonuçlar saptanmakla birlikte, MM'nın etyolojik sebeplerini bu akrabalar arasında açıklığa kavuşturacak ortak noktalar saptanmamıştır. İsveç'te yapılan bir araştırmaya göre ebeveynlerden birinde MM olması, kişilerde azda olsa MM riskini arttırmaktadır (38). Yapılan araştırmalarda çeşitli ırklarda değişik sonuçlar saptanmıştır. Afrika'lı Amerikalı'larda ebeveynlerde MM tanısı olanlarda, Myelom riski daha yüksek saptanmıştır(37). Myelom riskinin ikinci veya 3. derece

akrabalarda artmadığı bulunmuştur. Gen mutasyonlarının, özellikle bazı gen polimorfizmlerinin bazı araştırmalarda Myelom ile ilişkili olabileceği düşünülmekte. Fakat bu sonuçların çoğu birbiri ile çelişmektedir. Sitokin büyüme faktörleri interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10'un (IL-10) MM patogenezinde rol oynadığı düşünülmekte. MM tanılı hastalarda bu interlökinler hücre proliferasyonu ve sürvisini stimüle edebilirler. IL-6 ve IL-10 polimorfizminin MM gelişimi ile ilişkisini araştıran çalışmalar birbirleri ile çelişmektedir (37). Önemi belirlenememiş monoklonal gamopati (MGUS) MGUS, MM veya ilişkili hastalıklar olmadan serumda M-proteininin tespit edilmesi durumudur ve MGUS'li kişilerde MM insidansı belirgin olarak artar. Elli yaşını geçmiş kişilerde MGUS prelevansı yüzde 1 ile 3 arasında değişir. Hatta yapılan bir araştırmada 80 yaşını geçmiş kişilerin %10'unda M-protein saptanmıştır (34). MGUS'li kişilerde Myelom gelişme riski yüksektir. Mayo Klinik'te takip edilen 241 MGUS tanılı hasta 25 yıllık takibinde %39'unda MM'a dönüşüm izlenmiştir (35). MGUS tanılı hastalarda yıllık takiplerde genelde %1 MM'a dönüşme riski hesaplanmıştır(36).

2.4. PATOGENEZ

Birçok kanserler gibi, MM'un oluşmasında ve seyrinde de farklı etkenler rol almaktadır. Neoplazi, hastalığın belirtisiz ve başlangıç formu olan MGUS'dan, hastalığın tam ortaya çıkmasına kadar aşamalı bir gidiş göstermektedir(28, 33). Myelom patogenezinde kronik antijenik uyarım, viral enfeksiyonlar, radyasyon, pestisidler ve ailesel eğilim yatkınlık nedenleri olarak bilinmektedir (31). Multipl myelom'da karmaşık ve heterojen sitogenetik bulgular, kromozom translokasyonları, birçok kromozom kayıp veya kazanımları tespit edilmiştir. MGUS'lu kişilerde saptanan kromozom anomalilerinin hemen tümü MM tanılı hastalarda da görülmektedir. Myelom tanılı hastaların aile bireylerinde MGUS / myeloma gelişme riski artmaktadır. Myelomun, MM ve kronik lenfositik lösemi'li ailelerde saptanması, genetik etmenlere dikkati çekmiştir. Familyal genetik risk 2-4 kat olarak artmış saptanmıştır. Genotipik çalışmalarda SNP analizleri familyal riskin 3p22.1 ve 7p15.3 varyantları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (31, 32).

Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamopati (MGUS), myelom'un ilk başlangıç noktasıdır. MGUS'lı kişilerin zaman içinde MM ve diğer plazma hücre hastalıklarına dönüşme riskinin olduğu bilinmektedir. Non- IgM MGUS her yıl %1 oranında M. Myelom'a dönüşmektedir. 2009 yılında yayınlanmış olan iki farklı çalışmaya göre tüm MM olguları asemptomatik MGUS evresinden geçerek Myelom'a dönüşmektedir. Yayınlanmış olan bu çalışmalarda MM'un 2-10 yıl öncesinde MGUS saptandığı bildirilmiştir. Yapılan araştırmalara göre, MM olguların yarısında MGUS'dan derece derece ilerleyerek, diğer olgularda ise birden bire MM'a dönüşmüştür (30, 31). Öncelikle monoklonal gamopati ile başlayan süreç daha sonra kemik iliğinde plazmasitosizin ≥ %10, M proteini ≥3 gm/dl ve renal yetmezlik, hiperkalsemi, kemik lezyonları (CRAB), anemi, hiperviskozite, amiloidoz ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar'ın eşlik etmesiyle semptomatik Myelom'a ilerler. Bu olgular sessiz myelom (asemptomatik, smoldering MM) olgularıdır. Sessiz myelom olgularında ilk 5 yıl myeloma dönüş hızı her yıl %10, ikinci beş yılda her yıl %3, sonraki 10 yılda her yıl için %1 ile %2 arasındadır. Diğer bir ara evre olarak görülen indolent Myelom'da (yavaş MM) kemik lezyonları da görülür ve sessiz Myelom'a benzer.

Multipl myelom ilk olarak lenfoid follikül'de germinal merkez'den ayrılan bellek B hücresi/plazmablast'larda ortaya çıkmaktadır. İlk onkogenik olay, somatik hipermutasyon ve immünoglobulin izotipik değişimi gerçekleştirmiş bellek B hücresi /plazmablast'da ortaya çıktıktan sonra bu öncül myelom hücresi kemik iliğine gelmekte ve ikinci onkogenik olay kemik iliği'nde yerleşmiş hücrelerde gerçekleşmektedir (29). Bügünkü bilgilere göre ilk onkogenik olay germinal merkezde primer IgH translokasyonu ya da hiperdiploidi etkisiyle iki farklı yoldan oluşur (28, 29).

2.4.1. Plazma Hücreleri ve İmmünoglobulinler

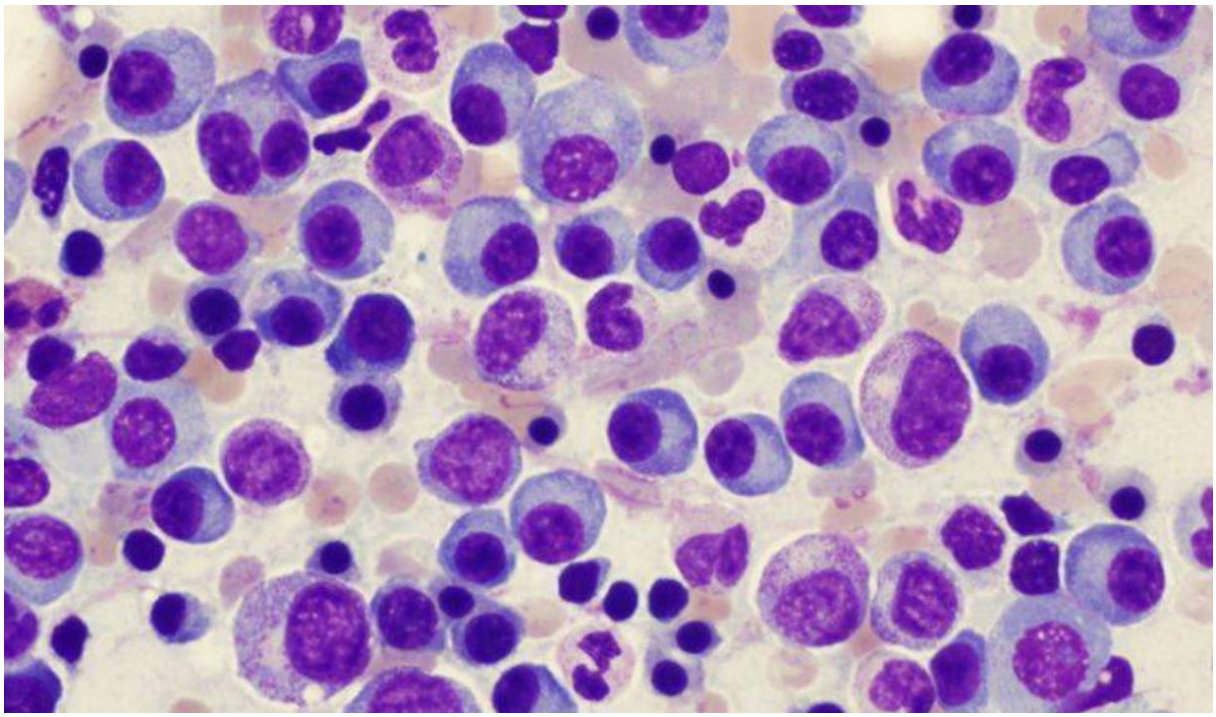
Plazma hücreleri, B hücrelerinden gelişir. B hücreleri kemik iliğinde lenfoid kök hücrelerinden köken almaktadır. Prekürsör B hücreleri Pro B hücresinden matür naiv B hücrelerine değin kemik iliğinde antijenik uyarımdan bağımsız bir gelişme dönemi geçirir ve preimmün immünoglobulin (Ig) repertuvarı oluşur. Periferik kana

geçen matür naiv B hücrelerinin periferal lenfoid organlarda antijenle karşılaştıktan sonra farklılaşma göstererek matürasyonu ile plazma hücreleri ortaya çıkar. Antikor üreten plazma hücre oluşumu veya terminal B hücre farklılaşması insanda kemik iliğinde gerçekleşmektedir (27). Kemik iliğinde, pluripoten hematopoetik kök hücre'den, öncül lenfoid kök hücre gelişir. Pro-B hücresi bilinebilen en öncül lenfoid hücresidir. Pro-B hücresinde immünoglobulin (Ig) ağır zincir gen düzenlenmesi oluştuktan sonra bu hücre pre-B hücresi adını alır. Pre-B hücrelerinde sitoplazmik μ (sitoplazmik Ig M ağır zinciri) tespit edilebilir. Bunu hafi f zincir gen düzenlenmesi izler. Pre-B hücreleri hafi f zincir olarak öncelikle Kappa'yı (κ) oluşturmaya çalışır. Kappa'yı oluşturamayan hücrelerde lambda (λ) yapımı görülür. Hafif zincir gen düzenlenmesi ve Ig hafif zincir yapımı sonrası B hücre zarında ilk kez IgM saptanabilir. Membranda IgM saptanan bu hücre immatür B hücresidir (25). Humoral immüniteden, yani antikor yapımından B hücreleri sorumludur. Antikorlar immünoglobulin yapısındadır. Antijenik uyarıma karşı B hücreleri, antikor yapan plazma hücrelerine farklılaşırlar. B hücreleri bu şekilde milyonlarca, farklı amino asit dizilimleri ve farklı, özgül, belirli antijen bağlayıcı yer'leri olan antikorlar oluşturma potansiyeline sahiptir.

5 tür immünoglobulin(Ig) bulunur. Ağır zincir farkı oluşturan kısmıdır. Ig A, IgG , Ig D, Ig E ve Ig M, moleküllerinde ağır zincir olarak γ, α, μ, δ, ε, ağır zincirleri bulunur. Pre B hücrelerinde B hücreleri tarafından ilk sentezlenen sitoplazmik μ'dür. Hafif zincirin yapılması sonrası ilk oluşan Ig olan Ig M membran immunoglobulin'i olarak yer alır (27). Membran immünoglobülin'i antijenik uyarımda işlev gören B hücre reseptörüdür (BCR). Membranda IgM eksprese eden bu hücre immatür B hücresidir. İmmatür B Hücresi (IgM+) olgunlaşmasını negatif seleksiyondan geçerek tamamlar ve matür naiv B hücresi halini alır. Matür naiv B hücresi antijenle karşılaşmamış B hücresidir. IgM+, IgD+ matür, naiv B hücresi kemik iliğinden ayrılıp periferik kana geçer ve periferik kandaki B lenfositlerinin çoğunluğunu (%60-70) oluşturur (26). Antijenik uyarıma yanıt olarak matür naiv B lenfositleri bellek B hücrelerine ve antikor yapan plazma hücrelerine dönüşmektedir.

IgM, aynı zamanda antijenle karşılaşmada ilk oluşturulan- primer immün yanıt- immunoglobulindir. Antijenle daha sonraki karşılaşmalarda daha kısa zamanda

daha kuvvetli yanıtlar (sekonder immün yanıt) ve Ig A, Ig G ve Ig E antikorlarının oluşumu görülür. Plazma hücrelerinin özgül antikorlar yapabilmesi doğrultusunda gelişen B hücre farklılaşmasında önce kemik iliğinde sonra lenfoid dokuda germinal merkezde olmak üzere belirli DNA değişimleri görülür(117).

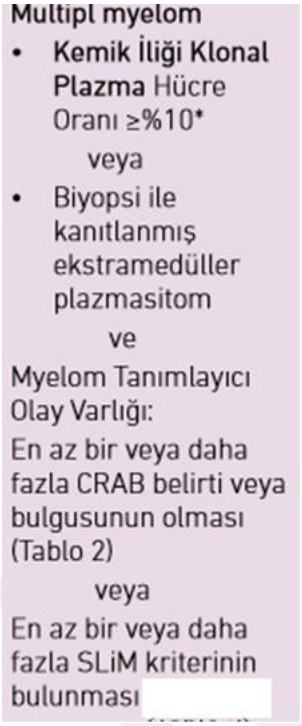


Şekil 2: Multipl Myelom plazma hücreleri

2.5. TANI

MM tanısı alan hastaların asemptomatik bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) denilen bir evreden geçtiği düşünülmektedir. MM, klinik olarak tedavi gerektiren aktif Myelom ve tedavi gerektirmeyen Smoldering MM (sessiz Myelom) olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 1: Multipl Myelom tanı kriterleri (IMWG)



Multipl Myelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir (Tablo 25). Belli belirteçlere sahip olan Smoldering Myelom hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık %80'inin aktif myeloma çevrilmesi nedeniyle bu kriterler IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmektedir. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM-kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir.

Myelom için birçok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) yakın dönemde sitogenetik özellikler ve LDH'ı da kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Revised ISS-R-ISS). Myelom tanısı konulan hastalarda hastalık seyrinin öngörülmesini sağlayan birçok farklı, hastalığa ve hastaya özgü faktörler bulunmaktadır. Geniş hasta serilerinin izlemi sonucunda Myelom öncülü durumlar için de ilerleme riskinin öngörülmesinde belli faktörler tanımlanabilmiştir(117).

Tablo 2: SLiM kriterleri ve CRAB bulguları

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
• (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥%60, • (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı ≥100*, • (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.	• (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, • (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, • (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, • (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez).

2.6. EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Geleneksel olarak multipl miyelomda prognoz hastalığın tanı sırasındaki evresiyle tanımlanmaktadır. Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında Durie ve Salmon tarafından ortaya konulan evreleme sistemi uzun süre multipl miyelomlu olgularda en sık kullanılan evreleme sistemi olmuştur. Bu evreleme sistemi kalsiyum, hemoglobin, iskelet tutulumunun derecesi ve M komponenti dikkate alınarak yapılır. Buna göre hastalar üç evreye ayrılır. Evre I hastalarda tümör yükü düşüktür (<0,6X1012 hücre/m2). Evre II hastalarda tümör yükü orta düzeydedir (0,6-1,2X1012/m2). Evre III hastalarda ise tümör yükü yüksektir (>1,2X1012 hücre/m2). Renal fonksiyona göre bu evreler alt gruplara ayrılırlar. Serum kreatinin düzeyi 2 mg/ dl'den (<177µmol/l) az olanlar A, bu değerden yüksek olanlar ise B alt grubu olarak sınıfl anır. Evre IA hastalarda ortanca sağkalım 5 yıldan fazla iken, evre IIIB'de yaklaşık 15 aya inmektedir.

Tablo 3: Durie-Salmon evrelemesi

Evre	Durie-Salmon Evrelendirme Sistemi
I	Aşağıdakilerin tümü: • Hemoglobin değeri >10.5 g/dL • Serum kalsiyum değeri normal veya ≤12 mg/dL • Kemik x-ray, normal kemik yapısı (skala 0) veya sadece soliter kemik plazmasitoma • Düşük M-bileşeni üretim hızı—IgG değeri <5 g/dL; IgA değeri <3 g/dL • Bence Jones protein <4 g/24 saat
II	Ne evre I ne de evre III • A = Renal yetmezlik yok (kreatinin ≤2 mg/dL) • B = Renal yetmezlik (kreatinin >2 mg/dL)
III	• Yüksek M-bileşeni üretim hızı • IgG değeri >7 g/dL; IgA değeri >5 g/dL • Bence Jones protein >12 g/24 saat

Daha uygulanabilir ve basit bir evreleme gereksinimden yola çıkan araştırıcılar son yıllarda dikkati çeken iki evrelenme sistemini ortaya koydular. Bunlardan ilki 2003 yılında yayınlanan Southwest Oncology (SWOG) grubunun deneyimini yansıtmaktadır (25). Söz konusu çalışmada, çok değişkenli analizde kemik lezyonlarının sayısı, serum albumin, serum β2 mikroglobulin düzeyi, trombosit sayısı, hemoglobin ve serum kalsiyumu prognoza etkili bağımsız parametreler olarak belirlenmiştir. Araştırıcılar prognostik önemi belirgin ve kolay ölçülebilen iki parametreye odaklanarak, geçerliliğini gösterdikleri yeni bir evreleme sistemi geliştirdiler. Yeni bir prognostik parametre getirmeyen, serum albumin ve β2 mikroglobulin düzeylerini dikkate alan ve Durie Salmon evreleme sistemine alternatif olarak önerilen bu sisteme göre hastalar 4 evreye ayrılmaktadır. Evre 1, β2 mikroglobulin <2,5mg/l (hastaların %14'ünü kapsar, ortanca genel sağkalım 55 ay); evre 2, 2,5mg/ l<β2 mikroglobulin<5,5mg/l (hastaların %43'nü kapsar, ortanca genel sağ kalım 40 ay); evre 3, β2 mikroglobulin>5,5mg/l ve albumin>30g/l (hastaların %32'sini kapsar, ortanca genel sağkalım 24 ay), evre 4, β2 mikroglobulin>5,5mg/l ve albumin<30g/l (hastaların %11'i, ortanca toplam sağkalım 16 ay). Bu evreleme sistemi, genel sağkalıma ek olarak olaysız sağkalım, ilk yıl mortalitesi ve uzun dönemli olaysız sağkalım (>5 yıl) için de bir öngöstergedir(117).

Tablo 4: Miyelom için Southwest Oncology Group (SWOG) evreleme sistemi

Evre	Hastaların oranı	Kriter	Sağkalım (ay)
1	%14	Sβ2M<2,5 mg/l	55
2	%43	2,5≤Sβ2M <5,5 mg/L	40
3	%32	Sβ2M ≥5,5 mg/l ve albumin ≥3,0 g/dl	24
4	%11	Sβ2M≥5,5 mg/l ve albumin <3,0 g/dl	16

Daha sonra araştırıcılar en kuvvetli bağımsız parametreler olan serum albumin ve β2 mikroglobulin değerlerini kullanarak Uluslarası Evreleme Sistemi (ISS) adını verdikleri, sağkalım ile ileri derecede istatistik anlamlılık gösteren (p<0,0001), bir evreleme sistemi geliştirdiler. Buna göre, evre I, serum β2 mikroglobulin<3,5mg/l ve serum albumin>3,5g/dl (hastaların %28,9'nu kapsar, ortanca genel sağkalım 62 ay); evre II, evre I veya III'e girmeyen olgular, evre II olgular için 2 kategori bulunmaktadır: serum β2 mikroglobulin<3,5mg/l ve serum albumin<3,5g/ dl veya serum albumine bakılmaksızın β2 mikroglobulin 3,5-5,5mg/l (evre II, hastaların %37,5'nu kapsar, ortanca genel sağkalım 44 ay); evre III serum β2 mikroglobulin>5,5mg/l (hastaların %33,6'sını kapsar, ortanca genel sağkalım 29 ay)(117).

Tablo 5: Miyelom için Uluslararası evreleme sistemi (ISS)

Evre	Hastaların oranı	Kriter	Sağkalım (ay)
I	%28,5	Sβ2M<3,5 mg/l ve albumin ≥3,5 g/dl	62
II	%37,5	Sβ2M<3,5 mg/l ve albumin < 3,5 g/dl veya serum albuminine bakılmaksızın Sβ2M 3,5 – < 5,5 mg/l	44
III	%33,6	Sβ2M ≥ 5,5 mg/l	29

2.7. KLİNİK ÖZELLİKLER

MM birçok organ tutulumu ile giden ve çok zengin klinik özelliklere sahip olan bir hastalıktır. Miyelomlu hastalar çoklu organ tutulumları nedeni ile çeşitli tıp bölümlerine başvururlar ve bu bölümlerin araştırmaları sonucu tanı alırlar. Hastalığın en sık görülen belirtileri patolojik kırıklar ve osteolitik lezyonlara bağlı kemik ağrısıdır. Patolojik vertebra kırıkları bel ve radiküler sırt ağrılarına yol açar.

Hastalığın en önemli belirtileri anemi, tekrarlayan üriner sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Hastaları nöroloji kliniklerine yönlendiren nörolojik bulgular spinal vertebra kırıkları nedeniyle oluşan periferik polinöropati, kuadripleji ve paraplejidir. Böbrek yetersizliği ise bu hastaların sıklıkla üroloji ve nefroloji kliniklerine başvurmalarına neden olmaktadır. En ağır böbrek lezyonları idrarla atılan serbest hafif zincirlerin yol açtığı tubüler hasarlardır. Miyelomda böbrek yetersizliğine yol açan diğer nedenler hiperkalsemi, hiperürisemi ve enfeksiyonlardır. Hiperkalsemi nedeniyle kabızlık, yorgunluk, konfüzyon ve bulantı gibi şikayetler oluşmaktadır. Hiperviskosite sendromu , tromboz ve kanama eğilimi hastalığın daha seyrek olarak görülen belirtilerini oluştururlar(117).

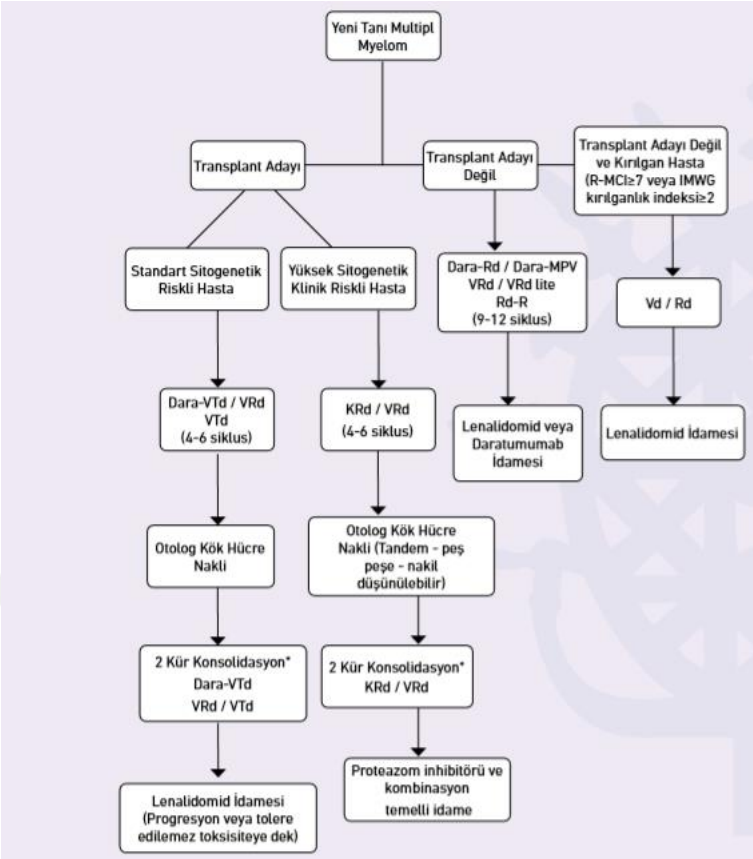
2.8. TEDAVİ

Multipl Myelom tedavisinde otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi, uygun hastalarda, halen standart tedavi yaklaşımıdır. İmmünmodülatuvar ilaç ve proteozom inhibitörü kombinasyonu ile yapılan indüksiyon tedavileri ile günümüzde oldukça iyi yanıtlar elde edilebilse de hiçbir modern indüksiyon yaklaşımı otolog kök hücre nakli ile pekiştirme tedavisini gündem dışı bırakamamıştır.

Otolog kök hücre nakline elverişliğin değerlendirilmesinde yaş tek başına bir kriter değildir. Performans durumu, yaş, kardiyak, pulmoner ve renal fonksiyonlar bir bütün olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde özellikle de destek tedavilerdeki gelişmeler otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapinin 80 yaşa kadar başarı ile uygulanabilmesine imkan tanımaktadır. THD-MM BAK nakil açısından elverişlilik/uygunluk hususunda zorlayıcı kriterleri benimsememekte ve bu noktada kararı uzman merkezlerin değerlendirmelerine bırakmanın daha uygun olacağını düşünmektedir.

Multipl Myelom'da otolog kök hücre nakli tek nakil olarak veya planlanmış peşi sıra iki nakil (Tandem Nakil, ilk nakilden sonraki 6 ay içerisinde uygulanan ikinci otolog kök hücre nakli) olarak uygulanabilir(117).

Tablo 6: Multipl Myelom tedavi



2.9. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

B12 vitamini eksikliği megaloblastik aneminin en önemli nedenidir ve yaşlılarda daha yaygın olmasına rağmen her yaşta ortaya çıkabilir. B12 eksikliği daha çok B12 emiliminin gastrik veya ileal fazındakı bir yetersizlikden kaynaklanır ve pernisiyöz anemi olarak adlandırılır(74). B12 eksikliğini zamanında teşhis etmek önemlidir. B12 eksikliğinin zamanında teşhis edememek başta nörolojik olmak üzere çok ciddi sorunlara yol açabilir. Pernisiyöz anemi otoimmun hastalık olup gastrik parietal hücreler tarafından intrinsik faktörün üretiminin azalması sonucu vücutta B12 deposunun tükenmesine yol açar(75). B12'nin nitröz oksit ile kimyasal inaktivasyonu durumunda, kullanım sıklığına ve süresine ve B12 rezervlerinin durumuna bağlı olarak, eksiklik aniden veya sinsice gelişebilir. B12 eksikliği kronik pankreatit zamanı bikarbonat ve tripsin üretiminin olmaması nedeniyle de gelişir(76). B12 eksikliğinin bazı daha az yaygın nedenleri de vardır; örneğin Diphyllobothrium latum ile enfestasyon(77).

2.10. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Bir yetişkinde, toplam vücut B12 deposu 3 ila 5 mg'dır ve önerilen günlük alım miktarı 2,4 mg'dır(78). B12'nin doğal besin kaynakları hayvansal kaynaklı gıdalarla sınırlıdır. Sonuç olarak, özellikle kültür, yoksulluk veya inanç nedeniyle B12'den yoksun veya fakir diyetlerle geçinen vejeteryan veya vegan popülasyonlar arasında, genellikle kritik düzeyde yetersiz B12 düzeyi mevcuttur. Biliyer B12'nin enterohepatik reabsorpsiyon yoluyla etkin bir şekilde korunması olmasaydı, semptomatik B12 eksikliği veganlar arasında daha sık görülürdü (79, 121, 80).

B12'yi biyolojik olarak kullanılabilir hale getirmek, bağırsak geçişi sırasında korumak ve ardından hücresel uptake için vitamini reabsorbe etmek ve tutmak için karmaşık mekanizmalar mevcuttur (81, 82). B12'nin insanlarda sadece 2 biyokimyasal reaksiyon için gerekli kofaktör olması dikkat çekicidir, ancak B12 eksikliğinin etkileri sadece derin değil, aynı zamanda değişkendir (81).

Tüm megaloblastik anemiler benzer klinik özellikler gösterir. Bazı nedenler hariç B12 eksikliği yavaş gelişir; zayıflık, çarpıntı, yorgunluk, sersemlik ve anemi oldukça derin olana kadar nefes darlığı oluşmayabilir, çünkü kompensatuvar kardiyopulmoner değişiklikler doku hipoksisini hafifletir (83, 84).

Şiddetli anemilerde hemolizin neden olduğu solgunluk ve sarılık sonucu limon sarısı ten rengi oluşur. Tüm kan elementleri ineffektif megaloblastik hematopoezden etkilenir, fakat en belirgin değişikliklere maruz kalan eritrositlerdir, hem boyut hem de şekil olarak, büyük oval makrositler ve belirgin anizopoikilositoz oluşur. Megaloblastik aneminin morfolojik özellikleri splenektomili hastalarda, çölyak hastalığında veya orak hücreli anemide meydana gelen fonksiyonel asplenizm zamanı görülebilir (85).

Nötrofiller hipersegmentasyon gösterirler, normal 3 ile 5 lob yerine, 6 veya daha fazla lob içerebilirler (86). Hipersegmente nötrofiller, megaloblastozun erken bir belirtisidir ve tedaviden sonra günlerce devam edebilir (86). Ancak nötrofillerde hipersegmentasyon hafif dereceli B12 eksikliğinin hassas bir göstergesi değildir. Lökopeni ve trombositopeni olabilir ancak nadiren klinik sorunlara neden olur.

2.11. TANI

İki patofizyolojik süreç B12 eksikliği anemisinin ortaya çıkmasına neden olur. Etkisiz eritropoezlere ek olarak megaloblastik eritroid öncüllerinin intramedüller apoptozu ile anormal hücre zarı proteinleri ile üretilen eritrositlerin artan rijidliğe bağlı olarak yaşam süresi kısalır (87, 88). Ortaya çıkan hemoliz eritrosit ömründe %30 ila %50 azalmaya neden olur. Serum bilirubin düzeyi yükselir, (65) LDH düzeyi gibi, (90) LDH-1 hakim olmak üzere (91). Ancak AST düzeyi sıklıkla normaldir (92). Hızlanmış granulosit turnover'ine bağlı yükselmiş LDH düzeyine bazen yükselmiş serum muramidaz düzeyi karşılık gelir (93).

2.12. B12 EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

B12 eksikliği önlenmesi ile ilgili olarak, Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu erişkinler için günlük 2,4 mg olarak RDI tanımladı, ancak 51 yaş ve üstü bireylerin en çok B12 içeren takviye ve B12 ile zenginleştirilmiş gıdaları tüketmesi lazım (78). Yaşlılarda gastrik disfonksiyona bağlı B12 malabsorbsiyonunun yüksek prevalansını dikkate almak lazim. Olası en düşük MMA seviyesi optimum refah ile tutarlı, nüfusun büyük bir bölümü güvencesiz bir B12 dengesi durumunda mevcut olabilir. Serum MMA konsantrasyonu en düşük seviyeye günlük 4 ila 7 mg B12 tüketen sağlıklı bireylerde düşer.

B12 eksikliğinin tedavisi ile ilgili olarak iyi tanımlanmış klavuzlar açıklandı, (94, 95),detayları hala geçerli. Bazı önemli ilkelerin vurgulanması gerekir. Nedeni bilinmeyen ve irreversibl eksiklikte tedavi ömür boyu sürmeli. Genel olarak tedavi şekli ve dozu intrinsik faktöre bağlı olan yolun sağlam olup olmamasına bağlıdır. Sağlam değilse 1 veya 2 hafta günlük 1000 mg B12 enjeksiyonu (sianokobalamin Amerika Birleşmiş Devletlerinde; hidroksikobalamin Avrupada), daha sonra 1 ay haftalık enjeksiyon, daha sonra süresiz olarak ayda bir olacak şekilde azaltılır. Enjekte edilen B12'nin alternatifi yüksek doz oral B12'dir. İntrinsik faktöre bağlı olan yol sıradan çıksa bile oral B12 dozunun %1 ila %4'ü pasif olarak emilir (96).

Sonuç olarak, B12 ile oral replasman tedavisi geçmişte başarıyla kullanılmış, (97), kolaylık ve maliyet nedeniyle hala devam edilmekte (98). Yaşlılarda oral tedaviye başlamadan önce parenteral yolla enjeksiyon tercih edilir.

B12 eksikliği öncelikle hematopoetik sistemi etkiler, ancak diğer doku ve organları da etkiler, özellikle sinir sistemini.

2.13. B12 VE RENAL TÜBÜL İLİŞKİSİ

Vitamin B12 plazmada taşıyıcı proteinler transkobalamin(TC) ve transkorrin ile kompleks şeklinde bulunur. TC-B12 kompleks glomerüllerde filtrelenir ve reseptör aracılı endositoz ile renal tübüllerde yeniden absorbe edilerek önemli miktarda B12 vitamini birikimi için bir yol sağlar. Bir çalışmada B12 dağılımını inceleyerek fare böbreğinin B12 homeostazında rolünü araştırmış. On beş fareye farklı konsentrasyonlar içeren B12 enjeksiyonları yapılmış. Çalışmanın sonucunda fare böbrekleri diğer dokulardan daha fazla B12 biriktirdi. Vitamin B12 süksinil-CoA ve esansiyel amino asit metiyoninin üretiminde kofaktör görevi görür. Vitamin eksikliği ağır nörolojik ve hematolojik semptomlara neden olur. Karaciğer yüksek B12 vitamini içeriği nedeniyle geleneksel olarak büyük B12 vitamini deposu sayılır (99). Emilen B12 transkobalamine(TC) bağlı şekilde dokulara taşınır. Farelerde TC-B12 uptake'i için iki reseptör var: multiligand endositik reseptör megalin (100, 101); ve 62 kDa henüz bilinmeyen yapıdaki protein (102, 103). Megalin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ailesine aittir yoğunlukla böbrek proksimal tübüllerinde (104) ve diğer birkaç emici epitelde eksprese edilir (105). Farede plazma TC-B12 renal glomerüllerde filtrelenir ve megalin tarafından proksimal tübülde reabsorbe edilir (106). Böylece önemli miktarda B12 böbrek tarafından ultrafiltrattan reabsorbe edilir (100).

Normal ve yükselmiş düzeyde B12'si olan gruplarda B12 böbreklerde serbest şekilde bulunur, tükenmiş B12'si olan hayvalarda ise proteine bağlı şekilde. Serbest formu muhtemelen lizozomlarda bulunur (100, 108). Şu zamana kadar insanlarda B12'nin renal kullanımı hakkında kısıtlı sayıda çalışma mevcut. Tübüler disfonksiyonu olan hastalarda yükselmiş transkobalamin (TC) ekskresyonu

gösterilmiştir (Dent hastalığı) (100) Bazı çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliğinde yükselmiş homosistein düzeyinin B12 metabolizması ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (109, 110).

2.14. MİYELOM KEMİK HASTALIĞI

MM'da hastalığın progresyonu ile birlikte iskelet sistemi ile ilişkili osteoporoz, litik lezyonar ve patolojik fraktürler gibi komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu komplikasyonlar MM tanılı hastaların %80'ninde oluşmaktadır. Zayıflamış kemiklerin küçük bir basınç veya yaralanma (patolojik kırık) altında kırılma olasılığı yüksektir. En sık fraktür oluşan kemikler pelvis, kostalar, vertebralar, kafatası, ve kolların ve bacakların uzun kemikleridir(111). Hastalık sadece fraktürler değil, aynı zamanda omurilik kompresyonu da oluşturabilir. Fraktürleri önlemek için operasyon ihtiyacı veya miyelomu kontrol etmek için kemiğe radyasyon tedavisi ihtiyacı oluşabilir. Sağlıklı iskelet sisteminde kemik dokusunun parçalanması (osteoklastlar tarafından gerçekleştirilmekte) ile yeni kemik dokusunun oluşması (osteoblastlar tarafından gerçekleştirilmekte) arasında dinamik bir denge vardır. Myelom hücreleri osteoklast aktive edici faktörler üreterek osteoklastları kontrolsüz bir şekilde uyarmaktadırlar. Aynı zamanda osteoblast oluşumunu engelleyerek kemik onarımını engellemektedirler. Sonuç olarak litik lezyonlar oluşmaktadır ve bu da patolojik kırıklara yol açabilir. İskelet sistemi tutulması sonucunda kan dolaşımına kalsiyum salınmaktadır. Bu durum hiperkalsemiye neden olmaktadır. Hiperkalsemi, kemik yıkımını arttırır ve sıklıkla renal fonksiyonları bozmaktadır.



Şekil 3: Kraniyum radyogramında litik lezyonlar



Şekil 4: Direkt grafilerde humerusta, femurda, kaburgalarda multipl litik lezyonlar

Miyelom kemik hastalığının oluşum mekanizmasında otonomi kazanmış olan plazma hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi etkileşiminin gelişmesi ve çeşitli sitokin salınması, bunların da osteoklastik aktivite artışına ve osteoblastik aktivite azalmasına sebep olması şeklinde özetlenebilir (112, 113).

Fokal lezyonlar, kemik iliğinde, sonraki 18-24 ay içinde litik bir lezyon gelişimini işaret eden erken, anormal alanlardır. Litik lezyonlar vertebralarda yaygındır ve şiddetli olduğunda ağrılı ve hatta sakatlayıcı olabilen bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığına yol açabilir.

MM'da kemik hastalığını teşhis etmek için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Pek çok sınırlamasına rağmen, röntgen ile geleneksel iskelet sistemi taraması, MM şüphesi olan hastalarda kemik hastalığını teşhis etmek için altın standart olarak olmaya devam etmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) iskelet sistemi taramasında daha hassas görüntüleme yöntemidir. Omuriliği kompresyonu olan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme daha doğru sonuçlar vermektedir (114). MR, kemik iliğindeki erken fokal lezyonları tespit etmek için hassas bir çalışmadır.



Şekil 5: MR görüntülemede vertebralarda çökme lezyonları ve spinal kanala bası

PET (pozitron emisyon tomografisi) tanı, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır (115). Rutin görüntüleme yöntemi değildir. Seçilmiş hastalarda önceki görüntüleri aydınlatmada, klinik çalışmalar içinde yer almaktadır (116). PET, hem kemik hem de yumuşak dokuda (ekstramedüller hastalık) hastalığı değerlendirmek için kullanılır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız, Hematoloji polikliniğimizden Multipl Myelom tanısı ile takipli hastaların B12 düzeyi ile klinik, laboratuar ve survey ilişkisini belirlemeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmadır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde 2015-2020 yılları arasında Multipl Myelom tanısıyla takibe alınan, kemik iliği biyopsisinde %10 ve üzerinde plazma hücresi saptanan, Multipl Myelom için tedavi endikasyonu olan, laboratuar B12 seviyesine ulaşılan, 18 yaş üzeri olan hastalar alındı. 18 yaş altı hastalar, laboratuar B12 seviyesine ulaşılamayan ve kemik iliği biyopsisinde %10 ve altında plazma hücre infiltrasyonu olan diğer plazma hücre hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar ve klinik özellikleri Multipl Myelom ile uyumlu hastaların, tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan görüntüleme ve laboratuar testleri, hastaların poliklinik dosyaları ve otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların kemik iliği patoloji sonuçlarına ulaşıldı. Hastalar B12 seviyesine göre (düşük, borderline, normal) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Multipl Myelom tanılı hastalardaki B12 seviyesi düşüklüğünün oranı ve bu hastalardakı klinik ve laboratuar bulgularının ve surveye etkisi incelendi.

Hastaların B12 vitamini düzeylerine ulaşılmıştır. B12 ile ilişkisini belirlemek amacıyla hastaların hemogram, bft, elektrolit, İg, protein, b2-mikroglobulin, kemik iliği plazma hücre oranına ve hafif zincir oranına ulaşılmıştır.

Araştırma popülasyonu 36 erkek ve 24 kadın olmak üzere 60 hastadan oluştu. Hastaların %25'inde (n:15) DM ve diğer ek hastalıklar, %13,3'ünde KBY ve diğer hastalıklar mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri ile B12 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Multiple myelom tipi açısından çoğunlukla IGG (%50; n:30) tip gözlendi, bunu takiben IGA (%18,3; n:11) ve Lambda (%11,7; n:7) tipleri izlendi. Hastalar Durie-Salmon ve ISS sistemi ile evrelendirilmiştir. Hastalar Durie-Salmon açısından çoğunlukla evre 3 (%75) iken, ISS açısından da çoğunlukla evre 3 (%36,7) idi. Hastaların %46,7'sinde (n:28) kemik iliği plazma hücre oranı %10-60 olarak saptandı. Hastaların klinik özellikleri ile B12 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

B12 düzeyi bilinen 56 hastanın ortanca B12 düzeyi 261,5 (aralık: 53-1815) idi. B12 düzeyi hastaların %23,2'sinde (n:13) düşük, %33,9'unda (n:19) borderline ve %42,9'unda (n:24) normal seviyelerde idi.

Kemik lezyonları açısından hastalarımız hastanemiz Radyoloji Kliniği'nde çekilen PET CT, Kemik Survey Grafisi ile değerlendirilmiştir. Kemik bulgusu görüntülemesi hastaların çoğunluğuna (%58,3) PET tekniği ile değerlendirildiği belirlendi. Kemik bulgusu görüntülemesi olan 50 hastanın %82'sinde (n:41) litik lezyon ve %20'sinde (n:10) patolojik kırık mevcuttu.

Çalışma başlangıcında SBÜ Şişli Etfal Hastanesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu' ndan ve SBÜ Şişli Etfal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar alındı. (EK 2).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin

kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. B12 düzeylerinin dağılımları iki grup arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, üç ve üzeri gruplarda ise Kruskall Wallis H testi ile kullanıldı. B12 düzeyleri ile sayısal değişkenler arasındak ilişki Spearman korelasyon analiz ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin B12 yetersizliğine göre dağılımları ANOVA testi ile değerlendirildi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin B12 yetersizliğine göre dağılımları Kruskall Wallis H testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. MULTİPL MYELOM HASTALARI ÖZELLİKLERİ

Araştırma popülasyonu 36 erkek ve 24 kadın olmak üzere 60 hastadan oluştu. Hastalar 34-86 yaş aralığında olup ortalama yaş 66,7±10,2 yıldı. Hastaların %25'inde (n:15) DM ve diğer ek hastalıklar, %13,3'ünde KBY ve diğer hastalıklar mevcuttu (Tablo 7).

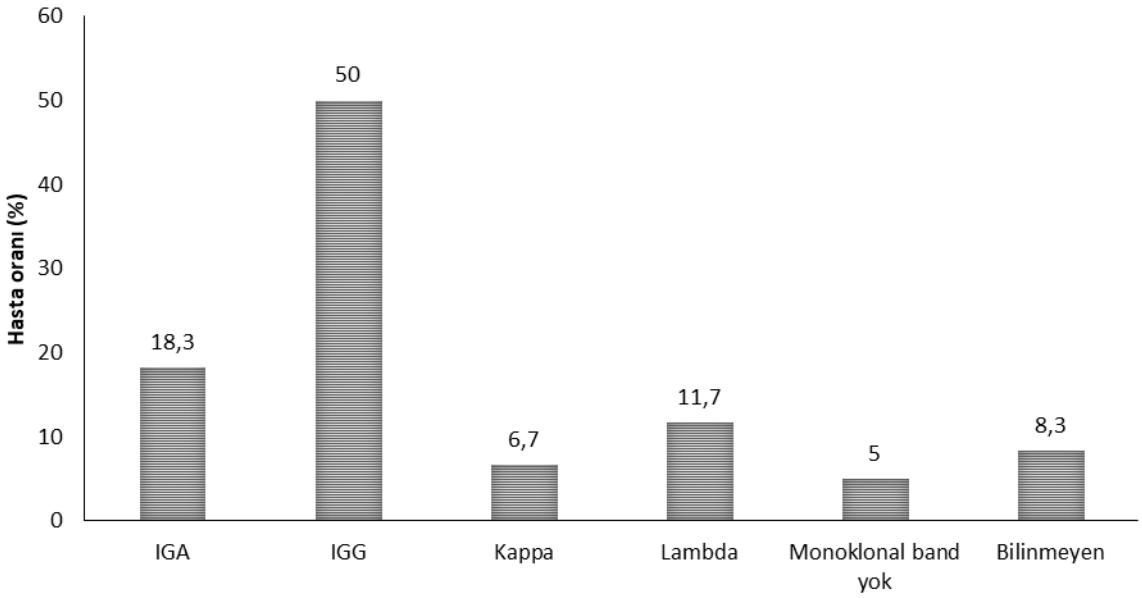
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	**MM n=60**
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	24(40,0)
Erkek	36(60,0)
Yaş, yıl	66,7±10,2
Ek hastalıklar, n(%)	
Amiloidoz	1(1,7)
DM ve diğer ek hastalıklar	15(25,0)
KBY ve diğer	8(13,3)
Otoimmun hastalıklar	2(3,3)
Bilinmeyen	34(56,7)

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Multiple myelom tipi açısından çoğunlukla IGG (%50; n:30) tip gözlendi, bunu takiben IGA (%18,3; n:11) ve Lambda (%11,7; n:7) tipleri izledi (Tablo 2).



Şekil 6: Multiple myelom tiplerinin dağılımı

Hastaların %46,7'sinde (n:28) kemik iliği plazma hücre oranı %10-60 olarak saptandı. DS açısından çoğunlukla evre 3 (%75) iken, ISS açısından da çoğunlukla evre 3 (%36,7) idi. Hastaların ortanca IG A düzeyi 3000, ortanca IG M düzeyi 7430, ortanca IG G düzeyi 3290 ve ortanca hafif zincir oranı 12 olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Multiple myelom hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	**MM n=60**
MM tipi	
IGA	11(18,3)
IGG	30(50,0)
Kappa	4(6,7)
Lambda	7(11,7)
Monoklonal band yok	3(5,0)
Bilinmeyen	5(8,3)
Kemik iliği plazma HC oranı, n(%)	
Bilinmeyen	19(31,7)
%10-60	28(46,7)
%60 ve üzeri	13(21,7)
Evre DS, n(%)	
1	7(11,7)
2	5(8,3)
3	45(75,0)
Bilinmeyen	3(5,0)
Evre ISS, n(%)	
1	8(13,3)
2	10(16,7)
3	22(36,7)
Bilinmeyen	20(33,3)
İG A	3000(987-6140)
İG M	7430(7430-7430)
İG G	3290(431-34800)
Hafif zincir oranı	12(0,8-3355)

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 9'da detaylı olarak gösterildi. B12 düzeyi bilinen 56 hastanın ortanca B12 düzeyi 261,5 (aralık: 53-1815) idi. B12 düzeyi hastaların %23,2'sinde (n:13) düşük, %33,9'unda (n:19) borderline ve %42,9'unda (n:24) normal seviyelerde idi.

Tablo 9: Multiple myelom hastaların laboratuvar bulguları

Değişkenler	**MM n=60**
Glukoz	99,8±18,9
Üre	50(16-231)
Kreatinin	1,1(0,5-8,5)
Ürik asit	6,7±2,1
LDH	168(95-1824)
Kalsiyum	10,1±1,8
Fosfor	4,1±1,2
Total protein	7,9±1,8
Albumin	3,5±0,6
B2 Mikroglobulin	6,7(2,5-74)
Sedimantasyon	87(9-144)
CRP	7(1-204)
Folat	7,9(2,4-20)
Lök	6250(1060-13800)
Nötrofil	3710(440-12330)
Lenfosit	1630(360-5150)
HGB	9,4±2
Trombosit	213000(21000-437000)
B12	261,5(53-1815)
Düşük (<200), n(%)	13(23,2)
Borderline (200-300), n(%)	19(33,9)
Normal (≥300), n(%)	24(42,9)

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

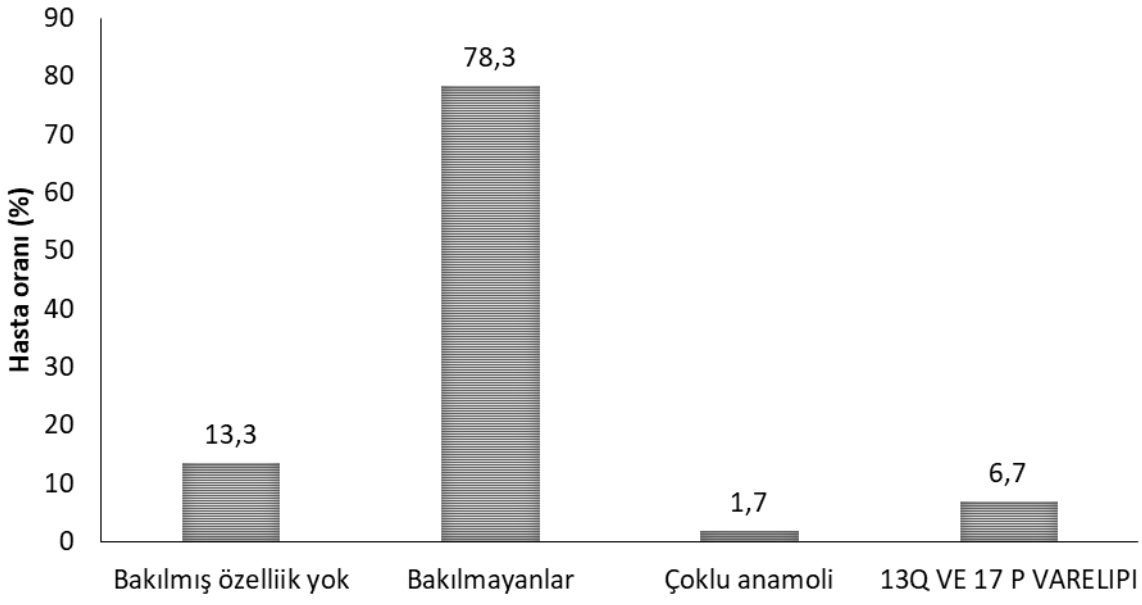
Kemik bulgusu görüntülemesi hastaların çoğunluğuna (%58,3) PET tekniği ile değerlendirildiği belirlendi (Tablo 10).

Kemik bulgusu görüntülemesi olan 50 hastanın %82'sinde (n:41) litik lezyon ve %20'sinde (n:10) patolojik kırık mevcuttu (Tablo 10).

Hastaların %31,7'si (n:19) Bortezomib ± Rituksimab ve Bifosfanat tedavi aldığı, %26,7'sinin (n:16) VAD tedavi aldığı belirlendi. Diğer alınan tedaviler Tablo 4'de gösterildi.

Hastaların %5'ine (n:3) otolog TX yapıldığı ve izlem süresi boyunca exitus oranı %45 (n:27) olarak saptandı (Tablo 10).

Hastaların %6,7'sinde (n:4) 13Q VE 17 P VARELIPI saptandı (Şekil 7). 1 hastada "11q13 trizomisi, trizomi 7", 1 hastada "p53 bölgesinin delesyonu, 17 no'lu kromozomun monozomisi, t(11;14)(q13;q32)(2xfüzyon sinyal9, 11q13 duplikasyonu, 11q13 ve 14q32 bölgesinin translokasyonu", 1 hastada "tetrazomi 7, 13q14 3 ve 13q34 bölgelerinin delesyonu", 1 hastada "trizomi 7, tetrazomi 8, 13q14 3 bölgesinin delesyonu, 17 no'lu kromozomun tetrazomisi" saptandı (Tablo 10).



Şekil 7: Multiple myelom hastalarında FISH sonuçlarının dağılımı

Hastaların %3,3'ünde (n:2) sitogenetik bulgusu kompleks olarak belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Multiple myelom hastaların prognostik bulguları

Değişkenler	**MM n=60**
Kemik bulgusu görüntüleme tekniği, n(%)	
Görüntüleme yapılmamış	10(16,7)
MR	3(5,0)
PET	35(58,3)
Röntgen	8(13,3)
Tomografi	4(6,7)
Litik lezyon, n(%)	n=50
Var	41(82,0)
Yok	9(18,0)
Patolojik kırık, n(%)	n=50
Var	10(20,0)
Yok	40(80,0)
Eko IVS kalınlığı	1,1±0,2
Aldığı tedaviler, n(%)	
VAD	16(26,7)
VCD	8(13,3)
Bortezomib ± Rituksimab ve Bifosfanat	19(31,7)
Dexa ve Bifosfanat	3(5,0)
Len veya Melphalan veya Vincristine	5(8,3)
Bilinmeyen	9(15,0)
Otolog tx , n(%)	
Yapılmamış	5(8,3)
Yapılmış	3(5,0)
Bilinmeyen	52(86,7)
Sağkalım, n(%)	
Exitus	27(45,0)
Yaşıyor	16(26,7)
Bilinmeyen	17(28,3)
Takip süresi, ay	5 (1 gün-44 ay)
Hastalık son durumu, n(%)	
Exitus	27(45,0)
Poliklinikten takipli	11(18,3)
Bilinmeyen	22(36,7)
FİSH, n(%)	
Bakılmış özellik yok	8(13,3)
Bakılmayanlar	47(78,3)
Çoklu anamoli	1(1,7)
13Q VE 17 P VARELIPI	4(6,7)
11q13 trizomisi, trizomi 7	1(1,7)
p53 bölgesinin delesyonu, 17 no'lu kromozomun monozomisi, t(11;14)(q13;q32)(2xfüzyon sinyal9, 11q13 duplikasyonu, 11q13 ve 14q32 bölgesinin translokasyonu	1(1,7)
tetrazomi 7, 13q14 3 ve 13q34 bölgelerinin delesyonu	1(1,7)
trizomi 7 mevcut,tetrazomi 8 mevcut, 13q14 3 bölgesinin delesyonu mevcut, 17 no'lu kromozomun tetrazomisi mevcut	1(1,7)
Sitogenetik, n(%)	
Normal	10(16,7)
Kompleks	2(3,3)
Bilinmeyen	48(80,0)

4.2. MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA B12 DÜZEYLERİNİN DAĞILIMI

Hastaların demografik özellikleri ile B12 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Multiple Myelom Hastalarında demografik özellikler ile B12 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	**B12 Median (min-max)**	**p**
Cinsiyet		
Kadın	228(53-1815)	0,068
Erkek	325(67-1162)	
Yaş	r = 0,106	0,437
Ek hastalıklar		
Amiloidoz	169(169-169)	0,472
DM ve diğer ek hastalıklar	271(147-917)	
KBY ve diğer	321(163-686)	
Otoimmun hastalıklar	422(422-422)	

r : Spearman korelasyon katsayısı

Hastaların klinik özelliklerinden ile B12 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: MM hastaların klinik özellikleri ile B12 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	B12 Median (min-max)	p
MM tipi		
IGA	372(82-1162)	
IGG	252(53-943)	
Kappa	295,5(163-500)	0,521
Lambda	378(156-1815)	
Monoklonal band yok	240(227-252)	
Kemik iliği plazma HC oranı		
%10-60	256(53-1815)	0,682
%60 ve üzeri	237(147-964)	
Evre DS		
1	228(67-943)	
2	264,5(166-411)	0,390
3	291(53-1815)	
Evre ISS		
1	280,5(128-422)	
2	325,5(156-964)	0,572
3	271,5(53-1815)	
IG A	r = 0,273	0,417
IG M	r = 0,001	0,999
IG G	r = -0,270	0,079
Hafif zincir oranı	r = -0,234	0,121

r : Spearman korelasyon katsayısı

MM hastalarında B12 düzeyleri ile total protein düzeyleri (r= -0,286; p=0,032) ve folat düzeyleri (r= -0,269; p=0,049) arasında negatif korelasyon saptandı, diğer laboratuvar bulguları ile anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: MM hastalarında laboratuvar bulguları ile B12 düzeyleri arasındaki ilişki

Laboratuvar bulguları	**B12**	
	r	**p**
Glukoz	-0,101	0,472
Üre	0,102	0,467
Kreatinin	-0,049	0,722
Ürik asit	0,084	0,538
LDH	-0,038	0,787
Kalsiyum	0,205	0,129
Fosfor	-0,050	0,727
Total protein	-0,286	0,032*
Albumin	-0,119	0,386
B2 Mikroglobulin	0,077	0,635
Sedimantasyon	0,136	0,333
CRP	0,098	0,479
Folat	-0,269	0,049*
Lök	-0,143	0,293
Nötrofil	-0,094	0,490
Lenfosit	-0,134	0,326
HGB	0,109	0,422
Trombosit	-0,105	0,441
B12	median (min-max)	
Düşük (<200)	163(53-199)	
Borderline (200-300)	228(202-298)	<0,001*
Normal (≥300)	470,5(309-1815)	

r : Spearman korelasyon katsayısı

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

MM hastaların prognostik bulguları ile B12 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: MM hastaların prognostik bulguları ile B12 düzeyleri arasında ilişki

Değişkenler	B12 Median (min-max)	p
Kemik bulgusu görüntüleme tekniği		
Görüntüleme yapılmamış	229,5(166-411)	
MR	602(368-686)	
PET	271(53-1815)	0,497
Röntgen	234(147-946)	
Tomografi	262(223-372)	
Litik lezyon		
Var	298(53-1162)	0,960
Yok	241(156-1815)	
Patolojik kırık		
Var	284,5(147-917)	0,607
Yok	256,5(53-1815)	
Aldığı tedaviler		
VAD	298,5(169-1815)	
VCD	230(67-773)	
Bortezomib ± Rituksimab ve Bifosfanat	351(53-1162)	0,605
Dexa ve Bifosfanat	207(166-946)	
Len veya Melphalan veya Vincristine	259,5(227-943)	
Otolog tx		
Yapılmamış	227(223-1162)	0,571
Yapılmış	356(240-917)	
Sağkalım		
Exitus	356(163-1815)	0,376
Yaşıyor	291(53-964)	
Hastalık son durumu		
Exitus	356(163-1815)	0,162
Poliklinikten takipli	231,5(53-773)	
FİSH		
Bakılmış özelliik yok	232(53-964)	
Bakılmayanlar	357,6(147-1815)	0,118
Çoklu anamoli	67(67-67)	
13Q VE 17 P VARELIPI	142(82-773)	
Sitogenetik		
Normal	225(53-773)	0,364
Kompleks	119(82-156)	

4.3. B12 YETERSİZLİĞİNE GÖRE DAĞILIMLAR

B12 yetersizliğine göre hastaların demografik özellikleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15).

Tablo 15: Multiple Myelom Hastalarında B12 yetersizliğine göre demografik özellikler

Değişkenler	**B12 düzeyi**			**p**
	Düşük n=13	**Borderline n=19**	**Normal n=24**	
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	8(61,5)	9(47,4)	6(25,0)	0,083
Erkek	5(38,5)	10(52,6)	18(75,0)	
Yaş, yıl	65,6±8,3	67,8±10,3	67,8±9,9	0,780
Ek hastalıklar, n(%)				
Amiloidoz	1(7,7)	-	-	
DM ve diğer ek hastalıklar	2(15,4)	7(36,8)	6(25,0)	
KBY ve diğer	1(7,7)	3(15,8)	4(16,7)	0,646
Otoimmun hastalıklar	-	-	1(4,2)	
Bilinmeyen	9(69,2)	9(47,4)	13(54,2)	

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

B12 yetersizliğine göre hastaların klinik özellikleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 16).

Tablo 16: MM hastaların B12 yetersizliğine göre klinik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	B12 düzeyi			p
	Düşük n=13	Borderline n=19	Normal n=24	
MM tipi				
IGA	2(15,4)	3(15,8)	6(25,0)	
IGG	9(69,2)	9(47,4)	11(45,8)	
Kappa	1(7,7)	1(5,3)	2(8,3)	0,315
Lambda	1(7,7)	1(5,3)	5(20,8)	
Monoklonal band yok	-	3(15,8)	-	
Bilinmeyen	-	2(10,5)	-	
Kemik iliği plazma HC oranı, n(%)				
Bilinmeyen	4(30,8)	6(31,6)	9(37,5)	
%10-60	7(53,8)	9(47,4)	10(41,7)	0,972
%60 ve üzeri	2(15,4)	4(21,1)	5(20,8)	
Evre DS, n(%)				
1	3(23,1)	3(15,8)	1(4,2)	
2	2(15,4)	-	2(8,3)	0,131
3	8(61,5)	16(84,2)	21(87,5)	
Evre ISS, n(%)				
1	3(23,1)	1(5,3)	4(16,7)	
2	3(23,1)	2(10,5)	5(20,8)	0,672
3	4(30,8)	9(47,4)	9(37,5)	
Bilinmeyen	3(23,1)	7(36,8)	6(25,0)	
İG A	2870(2870-2870)	2090(1100-5950)	5260(987-6140)	0,549
İG M	-	7430(7430-7430)	-	-
İG G	4550(957-34800)	1460(560-11200)	2640(431-12400)	0,266
Hafif zincir oranı	61(2-2310)	6,3(0,8-3355)	10,5(0,8-1840)	0,196

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

B12 düzeyi düşük ve borderline olan hastalarda ortanca total protein düzeyleri benzer olup normal B12 düzeyleri olan hastalara kıyasla yüksek saptandı (sırasıyla; 8,6±1,6 vs 8,1±1,6 vs 7,4±1,9; p=0,050), diğer laboratuvar bulguları ile B12 yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: MM hastalarında B12 yetersizliğine göre laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	B12 düzeyi			p
	Düşük n=13	Borderline n=19	Normal n=24	
Glukoz	95,3±6,7	109,3±22,9	95,8±17,4	0,096
Üre	39(20-147)	63(22-231)	50(16-178)	0,129
Kreatinin	1,2(0,6-8,5)	1,7(0,5-8,2)	1(0,7-5,4)	0,472
Ürik asit	5,8±1,7	7,4±2,4	6,6±2	0,366
LDH	170(111-291)	168(95-867)	175(111-1824)	0,980
Kalsiyum	9,3±0,8	10,3±1,7	10,4±2,2	0,206
Fosfor	3,8±1,2	4,3±1,2	4±1,1	0,649
Total protein	8,6±1,6	8,1±1,6	7,4±1,9	0,050*
Albumin	3,7±0,6	3,4±0,5	3,5±0,7	0,198
B2 Mikroglobulin	4,2(2,5-23,5)	8,5(2,8-24)	5,6(2,6-74)	0,235
Sedimantasyon	59(9-140)	96(9-144)	91(10-140)	0,570
CRP	6(1-204)	7(1-197)	8(1-96)	0,732
Folat	8,4(4,4-20)	9,3(2,9-18,3)	5,4(2,4-15)	0,071
Lök	7290(1060-10150)	6460(3640-13800)	6075(2970-10020)	0,387
Nötrofil	3380(440-6430)	3730(1570-12330)	3675(1590-7160)	0,624
Lenfosit	1820(540-3620)	1610(1020-5150)	1575(360-3260)	0,514
HGB	9,6±1,8	8,7±2	9,8±2,1	0,178
Trombosit	213000(107000-402000)	222000(46000-437000)	209000(21000-410000)	0,910

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

B12 düzeyi düşük olan hastaların %15,4'ünde sitogenetik bulgu kompleks iken borderline ve normal gruplarda sitogenetik bulgusu kompleks olan hasta saptanmadı (p=0,032). Diğer prognostik bulgular ile B12 yetersizliği arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 18: MM hastalarında B12 yetersizliğine göre prognostik bulguların dağılımı

Değişkenler	B12 düzeyi			p
	Düşük n=13	Borderline n=19	Normal n=24	
Kemik bulgusu görüntüleme tekniği, n(%)				
Görüntüleme yapılmamış	2(15,4)	2(10,5)	2(8,3)	
MR	-	-	3(12,5)	
PET	10(76,9)	10(52,6)	15(62,5)	0,469
Röntgen	1(7,7)	4(21,1)	3(12,5)	
Tomografi	-	3(15,8)	1(4,2)	
Litik lezyon, n(%)				
Var	9(81,8)	12(70,6)	20(90,9)	0,318
Yok	2(18,2)	5(29,4)	2(9,1)	
Patolojik kırık, n(%)				
Var	1(9,1)	5(29,4)	4(18,2)	0,383
Yok	10(90,9)	12(70,6)	18(81,8)	
Eko IVS kalınlığı	1,2±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	0,410
Aldığı tedaviler, n(%)				
VAD	1(7,7)	7(36,8)	8(33,3)	
VCD	3(23,1)	3(15,8)	2(8,3)	
Bortezomib ± Rituksimab ve Bifosfanat	5(38,5)	3(15,8)	11(45,8)	0,147
Dexa ve Bifosfanat	1(7,7)	1(5,3)	1(4,2)	
Len veya Melphalan veya Vincristine	-	3(15,8)	1(4,2)	
Bilinmeyen	3(23,1)	2(10,5)	1(4,2)	
Otolog tx , n(%)				
Yapılmamış	-	3(15,8)	2(8,3)	
Yapılmış	-	1(5,3)	2(8,3)	0,590
Bilinmeyen	13(100,0)	15(78,9)	20(83,3)	
Sağkalım, n(%)				
Exitus	3(23,1)	9(47,4)	13(54,2)	
Yaşıyor	5(38,5)	3(15,8)	7(29,2)	0,219
Bilinmeyen	5(38,5)	7(36,8)	4(16,7)	
Takip süresi, ay	6(1-32)	4(1-40)	10,5(1-44)	0,628
Hastalık son durumu, n(%)				
Exitus	3(23,1)	9(47,4)	13(54,2)	
Poliklinikten takipli	4(30,8)	2(10,5)	4(16,7)	0,340
Bilinmeyen	6(46,2)	8(42,1)	7(29,2)	
FİSH, n(%)				
Bakılmış özelliik yok	2(15,4)	3(15,8)	3(12,5)	
Bakılmayanlar	7(53,8)	16(84,2)	20(83,3)	0,107
Çoklu anamoli	1(7,7)	-	-	
13Q VE 17 P VARELIPI	3(23,1)	-	1(4,2)	
Sitogenetik, n(%)				
Normal	4(30,8)	4(21,1)	2(8,3)	
Kompleks	2(15,4)	-	-	0,032*
Bilinmeyen	7(53,8)	15(78,9)	22(91,7)	

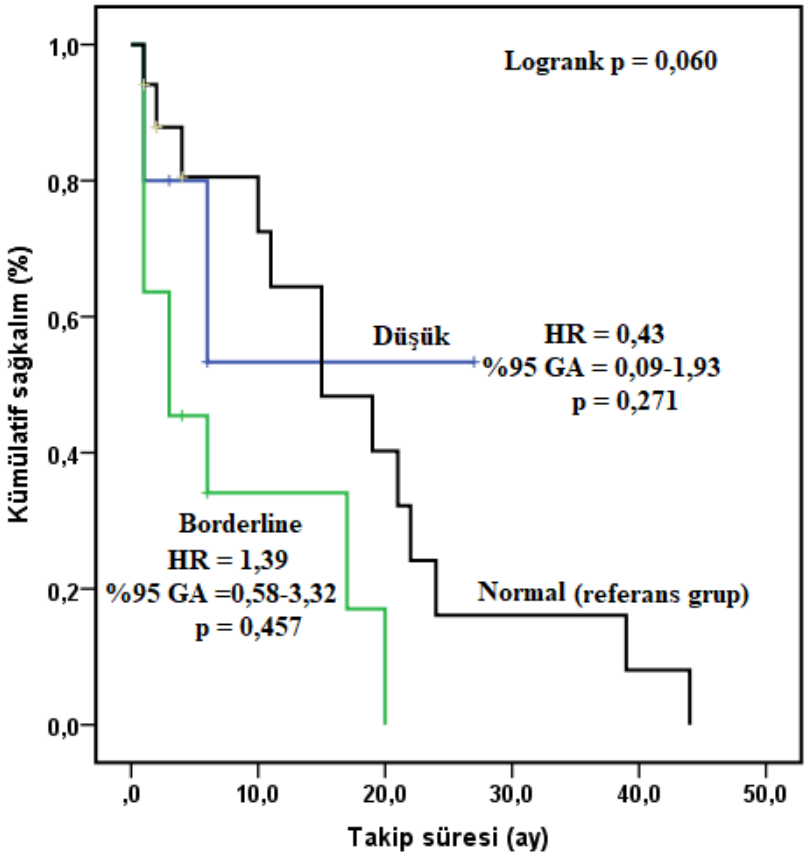
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Normal B12 düzeyine sahip hastalara kıyasla borderline B12 düzeyine sahip hastalar (Hazard ratio:1,39; %95 Güven aralığı = 0,58-3,32; p=0,457) ve düşük B12 düzeyine sahip hastalar (Hazard ratio:0,43; %95 Güven aralığı = 0,09-1,93; p=0,271) mortalite riski açısındananlamlı farklılık göstermedi (Şekil 8).



Kısaltmalar: HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Şekil 8: B12 düzeylerine göre mortalite riski

5. TARTIŞMA

Multipl Myelom tanılı 60 hastanın (24 kadın, 36 erkek) tanı sırasındaki B12 seviyesi ile demografik verileri, laboratuvar bulguları, genetik sonuçları, kemik lezyonları ve survey arasındaki ilişkisini analiz ettiğimiz ve kemik lezyonları ile B12 seviyesi arasında çalışma gücü %80 öngörülerek yaptığımız çalışmamızın sonucunda MM tanılı hastalarda % 23.2 oranında B12 eksikliği tespit edildi. B12 seviyesi düşük, gri zon ve normal olarak gruplandırıldığında ise 3 grup arasında total protein miktarı dışında laboratuvar verileri, kemik lezyonları ve survey açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Kobalamin DNA senezi için elzem bir vitamin olup insanda metilkobalamin ve deoksiadenosilkobalamin olmak üzere 2 aktif analogu mevcuttur(2).Emiliminde gastrik intrinsik faktör(IF) aracılı bağlanma sonrası terminal ileumdan endositozla mukozal hücre içine alınan IF+kobalamin kompleksi sonra kobalamin transkobalamin II ile kompleks oluşturur. IF ise lümene geçer. B12 sadece %5-20 oranında TCII ye bağlanır. Sadece TCII ye bağlanmış kobalamin hücre içi metabolik aktif hale geçer. Hücre içinde homosisteinden metionin sentezi için gereklidir. %80-95 oranındaki kobalamin ise myeloid hücrelerde bulunan haptocorrin(HC) ile bağlanır. HC nin fizyolojik rolü henüz tam anlaşılmamıştır. Bir çok hematolojik hastalıkta B12 seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Multipl myelom gibi lenfoproliferatif hastalıklar ve özellikle myeloproliferatif hastalıklarda HC ve TCII artışı ilişkili B12 artışını gösteren çalışmalar mevcuttur (3-5) .

Fakat MM tanılı hastalarda düşük B12 seviyesi de birçok çalışma ile gösterilmiş olup henüz nedenini açıklayan bir çalışma yoktur. Birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar gastrik emilim kusuru, yaş ilişkili aklorhidri, tümör hücresi tarafından B12 kullanımının artmış olduğu, paraproteinlere bağlanma, HC de azalma gibi hipotezlerdir(6-8) Ayrıca proximal tübüldeki B12 geri emilimindeki önemli reseptörler olan megalin ve kubilin hasarının da MM ilişkili B12 eksikliğinde önemli

rolü olduğu düşünülmektedir(9). 1950 ve 1960'lı yıllarda MM tanılı hastalarda B12 eksikliği tespit edildiğini gösteren yayınlarda bu durumun ön planda tümör hücresi tarafından B12 kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Fakat bunun dışında birçok çalışmada tersine myelom dışı hipogamaglobinemisi olan hastalarda da B12 eksikliğine sık rastlandığı gösterilmiştir. Bu durum immunparalizi olan hastalarda B12 bağlayan proteinde (bir a globin) azalma sağlayarak B12 düşüşüne neden olabileceğini düşündürmüştür(10) Hoffbrand ve ark. tarafından Shilling testi yapılarak veriler desteklenmiş fakat MM tanılı hastalarda B12 eksikliğinin intestinal bakteri kontaminasyonu ile ilişkili olmadığı kanıtlanmıştır(11)

Bunun yanında teorik olarak düşük kobalaminin myelom kemik hasarında kemik turnoverına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda düşük kobalamin seviyesi olan hastalarda bozulmuş osteoblastik aktivitenin replasman sonrası düzeldiği gösterilmiştir(12, 13). Ayrıca B12 eksikliğinde artan homosisteinin de kollogen çapraz bağ oluşumunda bozulmaya sebep olacağı gösterilmiştir(14).

Larsson ve ark. tarafından Kuzey Avrupa 'daki vaka serisinde plazma hücre hastalıklarında pernisiyöz anemi oranı %4,3 ile %5,8 arasında tespit edilmişken Baz ve ark. tarafından Cleveland Klinik verilerinde plazma hücre hastalıklarında B12 vitamin eksikliği oranı %13,6 olarak tespit edilmiştir (15, 16). Larsson ve ark. plazma hücre hastalıklarında pernisiyöz

anemi sıklığını tespit etmiş olup anemi olmaksızın B12 eksikliğinin analizini yapmamıştır. Baz ve ark. çalışmasında ise Kuzey Amerika halkı (n=522) çalışmaya alınmış bizim çalışmamızdan daha düşük oranda B12 eksikliği tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan ve Myelom hastalarını içeren Yıkılmaz ve ark. çalışmasında B12 eksikliği %20.7 olarak tespit edilmiştir(17). Bizim çalışmamızda ve Yıkılmaz ve ark. çalışmasında yüksek oranda B12 eksikliği tespit etmemizin nedeni ön planda toplumlar arası fark olarak değerlendirilmiştir.

B12 vitamin eksikliğine uluslararası literatür verilerinde %2 ile %26 oranında değişkenlikle rastlandığı gösterilmiştir(18) Bu orandaki değişkenlik sosyokültürel seviye, beslenme alışkanlıkları ve yaş ile ilişkilendirilmiştir. Türkiye'de Yıldırım ve ark.tarafından yapılan geriatrik hasta popülasyonundaki anemi ve nutrsiyonel

eksikliklerin araştırıldığı çalışmada B12 eksikliği %64 oranında tespit edilmiş olup bu oran 75-85 yaş grubunda %72 olarak tespit edilmiştir(19). Finlandiya'da Loikas ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise B12 eksikliği oranı 65 yaş üstü hastalarda %6.1 tespit edilmiştir(20). Kara ve ark. tarafından Hacettepe Üniversitesi Hastanesi polikliniklerine 1 yılda başvuran erişkin hastalardan (n=40782) B12 seviyesi 200pg/ml altında tespit edilenlerin verilerini analiz edilmiştir. Bu çalışmada B12 eksikliği %9,9 oranında olduğu ve kadınlarda B12 eksikliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir. B12 200 pg/ml altında tespit edilen hastaların sadece %21'inde anemi olduğu gösterilmiştir. Fakat geriatrik topluluk için B12 eksikliği oranı bildirilmemiştir (21). Çalışmamızda 65 yaş üstü MM tanılı hastalarda B12 eksikliği oranı ise %14,2 tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak Türkiye'de geriatrik popülasyonda B12 vitamin eksikliği sık rastlanan bir laboratuvar verisidir. Çalışmamızda sağlıklı popülasyon kontrol grubu olarak alınamadığı için verilerimiz Türkiye'de daha önce yapılan toplum taramaları çalışmaları ile kıyaslanmıştır. Buna göre çalışmamızda 65 yaş üzeri MM tanısı almış hastalarda Türk toplumuna göre daha düşük oranda B12 eksikliği tespit edilmiştir. Fakat çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların herhangi bir replasman tedavisi alıp almadığı sorgulanmamıştır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu alınmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Vlasveld ve ark. 32 MM tanılı hastada yaptığı retrospektif çaılşmada B12 eksikliği %28 oranında tespit edilmiş olup B12 eksikliği olan ve olmayan grup arasında diğer laboratuvar verileri ve survey açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir(3). Bu bulgular bizim çalışmamızla oldukça benzer olduğu görülmüştür.

Braschi ve ark. tarafından serbest hafif zincirlerin(FLC) proksimal tubul hasarı yaratarak B12 vitamin emilimini bozup B12 eksikliği yarattığından yola çıkarak yaptığı retrospektif çalışmada 501 hasta verisi analiz edilmiş olup %20 oranında B12 eksikliği tespit edildiği gösterilmiştir. Ayrıca Ig G ve IgM myelomda diğer myelom alt tiplerine göre daha fazla B12 eksikliği görüldüğü ama ön görülen FLC oranı ile B12 düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca beklenmedik şekilde bozulmuş GFR ile normal B12 seviyesi

ilişkilendirilmiştir(22). Bizim çalışmamızda ise B12 eksikliği oranı benzer bulunmuş FLC oranları arasında B12 eksikliği olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir, renal fonksiyonlar açısından GFR yerine kreatinin kullanılmış ve 3 grup arasında fark olmadığı tespit edilmiştir.

Baz ve ark. retrospektif tasarladığı ve 522 hastayı içeren çalışmasında ise B12 eksikliği oranı %13 tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmaya tüm plazma hücre hastalaıkları dahil edilmiştir.(plasmositom, amiloid vb).

Türkiye'de yapılan Tekinalp ve ark. çalışmasında toplam 128 hastanın 41 (%32)'inde vitamin B12 eksikliği tespit edilmiş olup bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında yüksek orandadır. İki grup arasında yaş, total protein, laktat dehidrogenaz, ß2-mikroglobulin, kalsiyum, kreatinin, albumin ve litik lezyon varlığı açısından fark saptanmadığı gösterilmiştir. Ancak beklenenin tersine Vit B12 düzeyi düşük olan grupta 11 hastada (%26,8), normal olan grupta ise 44 hastada (%50,5) anemi tespit edillmiş ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Bunun yanında B12 seviyesi düşük olan grupta plazma hücre oranının da düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç literatürde tümör hücre artışı ile ilişkilendirilen B12 düşüklüğünün tersine bir bulgudur (23) Çalışmamızla karşılaştırıldığında plazma hücre oranı ve anemi dışında diğer sonuçlar benzer bulunmuştur.

B12 eksikliğinin kemik turnoverındaki rolü ve homosisteinin bozulmuş kollojen çapraz bağı ile ilgili verileri düşünüldüğünde çalışmamızda da kemik lezyonları ile B12 eksikliğinin ilişkisi olduğu öngörülmüştür(24). Fakat bulgularımızda kalsiyum düzeyi,patolojik kırık ve litik lezyonlar açısından B12 düşük/grizon/ normal olan hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yıkılmaz ve ark. ise B12 düzeyi düşük hasta grubunda hiperkalsemi ve patolojik fraktürün daha sık görüldüğünü göstermiştir. Bu çalışmayı destekleyen bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda B12 düzeyi ile kemik lezyonları arasındaki ilişkinin çalışma gücü %80 olarak çalışmaya başlanmıştır. Yıkılmaz ve ark. çalışma gücü makalede belirtilmemiştir.

Çalışmamızın limitasyonları; retrospektif çalışma olması nedeniyle hastaların B12 replasmanı alıp almadıkları sorgulanmamıştır.Birçok hastanın risk

değerlendirmesinde önemli bir veri olan sitogenetik ve FISH analizi sonuçlarına ulaşılamamıştır. Bunun yanında kemik lezyonları açısından osteoporoz tedavisi alıp almadıkları sorgulanmamıştır.

Sonuç olarak, serum B12 seviyesinin yüksekliği ve düşüklüğü multipl myelom tanılı hastalarda görülebilmektedir. Düşük B12 seviyesinin MM tanılı hastalardaki nedeni henüz belirlenememiştir. B12 eksikliğinin hastalığın kliniği, laboratuvar bulguları, kemik lezyonları, hafif zincir düzeyleri ve survey ile ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir. Çalışmamızın özellikle kemik lezyonları ile B12 eksikliğinin ilişkisinin irdelenmesi açısından prospektif, kemik turnover markerlarının analiz edildiği çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo 19: MM hastalarında B12 eksikliği ile klinik, laboratuar, survey ve litik lezyon/patolojik fraktür arasında ilişki. ´+´ ilişki var, ´-´ ilişki yok.

	klinik	hiperkalsemi	survey	litik lezyon/patolojik fraktür	protein
Vlasveld ve ark.	-	-	-	-	-
Brachi ve ark.	-	-	-	-	-
Tekinalp ve ark.	-	-	-	-	-
Yıkılmaz ve ark.	-	+	-	+	-
Bizim çalışmamız	-	-	-	-	+

6. KAYNAKLAR

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2014 Nov;15(12):e538-48.

2. Ermens AA, Vlasveld LT, van Marion-Kievit JA, Lensen CJ, Lindemans J. [The significance of an elevated cobalamin concentration in the blood]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2002 Mar 9;146(10):459-64.

3. Vlasveld LT. Low cobalamin (vitamin B12) levels in multiple myeloma: a retrospective study. The Netherlands journal of medicine. 2003 Aug;61(8):249-52.

4. Arnalich F, Zamorano AF, Martinez-Hernández P, Pena JM, Barbado FJ, Vázquez JJ. Additional predictive value of serum unsaturated vitamin B12 proteins in multiple myeloma. Journal of medicine. 1990;21(5):277-86.

5. Carmel R, Hollander D. Extreme elevation of transcobalamin II levels in multiple myeloma and other disorders. Blood. 1978 Jun;51(6):1057-63.

6. Hansen OP, Drivsholm A, Hippe E. Vitamin B12 metabolism in myelomatosis. Scandinavian journal of haematology. 1977 May;18(5):395-402.

7. Rosner F, Schreiber ZA. Serum vitamin B 12 and vitamin B 12 binding capacity in chronic myelogenous leukemia and other disorders. The American journal of the medical sciences. 1972 Jun;263(6):473-80.

8. Di Bisceglie AM, Hodkinson HJ. Multiple myeloma and pernicious anaemia. A case report. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 1982 Oct 2;62(15):535-6.

9. Birn H. The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. American journal of physiology Renal physiology. 2006 Jul;291(1):F22-36.

10. Ermens AA, Sonneveld P, Michiels JJ, Lindemans J. Increased uptake and accumulation of cobalamin by multiple myeloma bone marrow cells as a possible cause of low serum cobalamin. European journal of haematology. 1993 Jan;50(1):57-9.

11. Hoffbrand AV, Hobbs JR, Kremenchuzky S, Mollin DL. Incidence and pathogenesis of megaloblastic erythropoiesis in multiple myeloma. Journal of clinical pathology. 1967 Sep;20(5):699-705.

12. Carmel R, Lau KH, Baylink DJ, Saxena S, Singer FR. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. The New England journal of medicine. 1988 Jul 14;319(2):70-5.

13. Kim GS, Kim CH, Park JY, Lee KU, Park CS. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells. Metabolism: clinical and experimental. 1996 Dec;45(12):1443-6.

14. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. Biochimica et biophysica acta. 1996 Apr 12;1315(3):159-62.

15. Larsson SO. Myeloma and pernicious anaemia. Acta medica Scandinavica. 1962 Aug;172:195-205.

16. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein M. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: A retrospective review. Cancer. 2004 08/15;101:790-5.

17. Yikilmaz AŞ, SA, KS, * SMB, IB, Dilek aI. Vitamin B12 Level Have Prognostic Significance in Multiple Myeloma Patients? Clinics in Oncology. 2018;Volume 3

18. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. Nature Reviews Disease Primers. 2017 2017/06/29;3(1):17040.

19. Yildirim T, Yalcin A, Atmis V, Cengiz OK, Aras S, Varlı M, et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2015 2015/03/01/;60(2):344-8.

20. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, Löppönen M, Isoaho R, Kivelä S-L, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. Age and Ageing. 2006;36(2):177-83.

21. Atilla K, ELIACIK E, BUYUKASIK Y, OZCEBE OI, HAZNEDAROGLU I, Salih A, et al. Vitamin B12 deficiency with the absence of anemia in young and middle-aged population. International Journal of Hematology and Oncology.29(4):190-4.

22. Braschi C, Doucette J, Chari A. Characteristics of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Plasma Cell Disorders. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2017 Dec;17(12):e65-e9.

23. Atakan Tekinalp SD, Hakan Bilgen,Hatice Zeynep Dikici,Özcan Çeneli. Effect Of VItamIn B12 Level On MultIple Myeloma ClInIc. Selcuk Medical Journal (Selcuk Med J) 2020.

24. Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, Cummings SR. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004 Mar;89(3):1217-21.

25. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, Durie BG, Crowley JJ; Southwest Oncology Group. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experince. Br J Haematol 2003;122:441-450.

26. Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, Caraux A, Schmitz A, Almeida J, Vogt RF Jr, Marti GE, Rawstron AC, Van Zelm MC, Van Dongen JJ, Johnsen HE, Klein B, Orfao A; Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffi c. Cytometry B Clin Cytom 2010;78 Suppl 1:S47-60.

27. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds)(2008) B Cells and Antibudies 1551-1561, The Generation of Antibody Diversity 1562-1568, Chapter 25, Molecular Biology of the Cell, Fifth Edition, New York, Garland Science Taylor & Francis Group.

28. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classifi cation of multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:6333-6338.

29. González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, van Dongen JJ, San Miguel JF, Morgan GJ. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. Blood 2007;110:3112-3121.

30. Landgren O, Kyle RA, Pfeiff er RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined signifi cance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009;113:5412-5417.

31. Altieri A, Chen B, Bermejo JL, Castro F, Hemminki K. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. Eur J Cancer 2006;42:1661-1670.

32. Broderick P, Chubb D, Johnson DC, Weinhold N, Försti A, Lloyd A, Olver B, Ma YP, Dobbins SE, Walker BA, Davies FE, Gregory WA, Child JA, Ross FM, Jackson GH, Neben K, Jauch A, Hoff mann P, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Tomlinson IP, Goldschmidt H, Hemminki K, Morgan GJ, Houlston RS. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 infl uences multiple myeloma risk. Nat Genet 2011;44:58-61.

33. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. Nature Reviews Cancer 2002;2:175-187.

34. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the “well” elderly. Am J Med 1987;82:39-45

35. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Longterm follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined signifi cance: the original Mayo Clinic series 25 years later. Mayo Clin Proc 2004;79:859-866.)

36. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Off ord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined signifi cance. N Engl J Med 2002;346:564-569.

37. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer 2001;91:421-430

38. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. Int J Cancer 2004;108:109-114.

39. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. AIDS 1999;13:839-843.

40. Duberg AS, Nordström M, Törner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, Bäck E, Ekdahl K. Non-Hodgkin’s lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. Hepatology 2005;41:652-659.

41. Prior P, Symmons DP, Hawkins CF, Scott DL, Brown R. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1984;43:128-131.

42. Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, Travis LB, Li CY, Rothman N, Hoover RN, Linet MS. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group. J Natl Cancer Inst 1997;89:1065-1071.

43. Isomäki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. J Chronic Dis 1978;31:691-696.

44. Wong O, Raabe GK. Multiple myeloma and benzene exposure in a multinational cohort of more than 250,000 petroleum workers. Regul Toxicol Pharmacol 1997;26:188-199.

45. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case-control study of multiple myeloma n whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. Cancer Res 987;47:2978-2981.

46. Griem ML, Kleinerman RA, Boice JD Jr, Stovall M, Shefner D, Lubin JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. J Natl Cancer Inst 1994;86:842-849.

47. Visfeldt J, Andersson M. Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. APMIS 1995;103:29-36.

48. Caldwell GG, Kelley D, Zack M, Falk H, Heath CW Jr. Mortality and cancer frequency among military nuclear test (Smoky) participants, 1957 through 1979. JAMA 1983;250:620-624.

49. Pearce N, Prior I, Methven D, Culling C, Marshall S, Auld J, de Boer G, Bethwaite P. Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacifi c. BMJ 1990;300:1161-1166.

50. Davis FG, Boice JD Jr, Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. Cancer Res 1989;49:6130-6136.

51. Darby SC, Kendall GM, Fell TP, O'Hagan JA, Muirhead CR, Ennis JR, Ball AM, Dennis JA, Doll R. A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:332-338.

52. Wang JX, Inskip PD, Boice JD Jr, Li BX, Zhang JY, Fraumeni JF Jr. Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. Int J Cancer 1990;45:889-895.

53. Slter R, Sartwell PE. The infl uence of occupational exposure to radiation on the mortality og American radiologists and other medical specialists. Am J Epidemiol 1965;81:2-22.

54. Lewis EB. Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. Science 1963;142:1492-1494.

55. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. J Natl Cancer Inst 1982;69:323-328.

56. Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Ecca AR, Palmas C. Long-term health eff ects of the occupational exposure to DDT. A preliminary report. Ann N Y Acad Sci 1997;837:246-256.

57. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. Cancer Causes Control 1997;8:25-33.

58. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. Scand J Work Environ Health 1996;2:14-26.

59. Britton JA, Khan AE, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Nieters A, Kaaks R, Tjønneland A, Halkjaer J, Severinsen MT, Overvad K, Pischon T, Boeing H, Trichopoulou A, Kalapothaki V, Trichopoulos D, Mattiello A, Tagliabue G, Sacerdote C, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Ardanaz E, Navarro C, Jakszyn P, Altzibar JM, Hallmans G, Malmer B, Berglund G, Manjer J, Allen N, Key T, Bingham S, Besson H, Ferrari P, Jenab M, Boff etta P, Vineis P, Riboli E. Anthropometric characteristics and non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Haematologica 2008;93:1666-1677.

60. Vlajinac HD, Pekmezović TD, Adanja BJ, Marinković JM, Kanazir MS, Suvajdzić ND, Colović MD. Case-control study of multiple myeloma with special reference to diet as risk factor. Neoplasma 2003;50:79-83.

61. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer 2007;120:40-61.

62. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, Franceschi S, Serraino D, Carbone A, La Vecchia C. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. Nutr Cancer 1997;27:256-260.

63. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boff etta P, Pawitan Y, Zendehdel K, Adami J. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. Cancer Res 2007;67:5983-5986.

64. Adami J, Nyrén O, Bergström R, Ekbom A, Engholm G, Englund A, Glimelius B. Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). Cancer Causes Control 1998;9:49-56.

65. Brown LM, Pottern LM, Silverman DT, Schoenberg JB, Schwartz AG, Greenberg RS, Hayes RB, Liff JM, Swanson GM, Hoover R. Multiple myeloma among Blacks and Whites in the United States: role of cigarettes and alcoholic beverages. Cancer Causes Control 1997;8:610-614.

66. Friedman GD. Cigarette smoking, leukemia, and multiple myeloma. Ann Epidemiol 1993;3:425-428.

67. Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, Wacholder S, Co Chien HT, Schuman LM, Bjelke E, Blot WJ. Is cigarette smoking a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma? Results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. Leuk Res 1992;16:621-624.

68. Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB, Hrubec Z. A prospective study of tobacco use and multiple myeloma: evidence against an association. Cancer Causes Control 1992;3:31-36.

69. Mills PK, Newell GR, Beeson WL, Fraser GE, Phillips RL. History of cigarette smoking and risk of leukemia and myeloma: results from the Adventist health study. J Natl Cancer Inst 19905;82:1832-1836.

70. Hirabayashi Y, Katanoda K. Comparison of time trends in multiple myeloma incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and United States, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV-VIII. Jpn J Clin Oncol 2008;38:720-721.

71. Coleman EA, Senner JW, Edwards BK. Does multiple myeloma incidence vary by geographic area? J Ark Med Soc 2008;105:89-91.

72. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. Biomed Pharmacother 2002;56:223-234.

73. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.

74. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. Am J Gastroenterol. 2001; 96(1):63-70.

75. Toskes PP, Deren JJ, Conrad ME. Trypsin-like nature of the pancreatic factor that corrects vitamin B12 malabsorption associated with pancreatic dysfunction. J Clin Invest. 1973;52(7): 1660-1664.

76. Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. In vitro evidence that a failure to partially degrade R protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency. J Clin Invest. 1978;61(1):47-54.

77. Nyberg W. The influence of diphyllobothrium latum on the vitamin B12-intrinsic factor complex. I. In vivo studies with Schilling test technique. Acta Med Scand. 1960;167:185-187.

78. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. 446. Washington, DC: The National Academies Press; 2000

79. Green R, Jacobsen DW, van Tonder SV, Kew MC, Metz J. Enterohepatic circulation of cobalamin in the nonhuman primate. Gastroenterology. 1981;81(4):773-776.

80. el Kholty S, Gueant JL, Bressler L, et al. Portal and biliary phases of enterohepatic circulation of corrinoids in humans. Gastroenterology. 1991; 101(5):1399-1408.

81. Green R, Miller JW. Vitamin B12. In: Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF, Stover PJ, eds. Handbook of Vitamins. 5th ed. ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2014:447-490.

82. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells–a sophisticated, multistep pathway. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(6):345-354

83. Amess JA, Burman JF, Rees GM, Nancekievill DG, Mollin DL. Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. Lancet. 1978; 2(8085):339-342.

84. O'Leary PW, Combs MJ, Schilling RF. Synergistic deleterious effects of nitrous oxide exposure and vitamin B12 deficiency. J Lab Clin Med. 1985;105(4):428-431.

85. Marsh GW, Stewart JS. Splenic function in adult coeliac disease. Br J Haematol. 1970;19(4): 445-457.

86. Lindenbaum J, Nath BJ. Megaloblastic anaemia and neutrophil hypersegmentation. Br J Haematol. 1980;44(3):511-513.

87. Ballas SK. Abnormal erythrocyte membrane protein pattern in severe megaloblastic anemia. J Clin Invest. 1978;61(4):1097-1101.

88. Ballas SK, Pielichowski HJ, Stoll DB. Further characterization of the erythrocyte membrane protein abnormality in megaloblastic anemia. J Med. 1982;13(1-2):15-34.

89. Schilling RF, Harris JW. Liver function in untreated Addisonian pernicious anemia. J Lab Clin Med. 1952;40(5):718-725.

90. Emerson PM, Wilkinson JH. Lactate dehydrogenase in the diagnosis and assessment of response to treatment of megaloblastic anaemia. Br J Haematol. 1966;12(6):678-688.

91. Winston RM, Warburton FG, Stott A. Enzymatic diagnosis of megaloblastic anaemia. Br J Haematol. 1970;19(5):587-592.

92. Heller P, Weinstein HG, West M, Zimmerman HJ. Enzymes in anemia: a study of abnormalities of several enzymes of carbohvdrate metabolism in the plasma and erythrocytes in patients with anemia, with preliminary observations of boen marrow enzymes. Ann Intern Med. 1960;53: 898-913.

93. Hansen NE, Karle H. Blood and bone-marrow lysozyme in neutropenia: an attempt towards pathogenetic classification. Br J Haematol. 1971; 21(3):261-270.

94. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368(2):149-160.

95. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood. 2008;112(6):2214-2221.

96. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. Acta Med Scand. 1968;184(4):247-258.

97. Ungley CC. Absorption of vitamin B12 in pernicious anaemia. I. Oral administration without a source of intrinsic factor. BMJ. 1950; 2(4685):905-908.

98. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood. 1998;92(4):1191-1198.

99. Rapazzo ME, Salmi HA, Hall CA. The content of vitamin B12 in adult and fetal tissue: a comparative study. Br J Haematol 1970; 18: 425–433.

100. Birn H, Willnow TE, Nielsen R et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin-B(12). Am J Physiol Renal Physiol 2002; 282: F408–F416.

101. Moestrup SK, Birn H, Fischer PB et al. Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin–vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8612–8617.

102. Bose S, Seetharam S, Hammond TG, Seetharam B. Regulation of expression of transcobalamin II receptor in the rat. Biochem J 1995; 310: 923–929.

103. Bose S, Seetharam S, Seetharam B. Membrane expression and interactions of human transcobalamin II receptor. J Biol Chem 1995; 270: 8152–8157.

104. Christensen EI, Gliemann J, Moestrup SK. Renal tubule gp330 is a calcium binding receptor for endocytic uptake of protein. J Histochem Cytochem 1992; 40: 1481–1490.

105. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 256–266.

106. Moestrup SK, Birn H, Fischer PB et al. Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin–vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8612–8617.

107. Newmark P, Newman GE, O'Brien JR. Vitamin B12 in the rat kidney. Evidence for an association with lysosomes. Arch Biochem Biophys 1970; 141: 121–130.

108. Dierkes J, Domrose U, Ambrosch A et al. Supplementation with vitamin B12 decreases homocysteine and methylmalonic acid but also serum folate in patients with end-stage renal disease. Metabolism 1999; 48: 631–635.

109. Kaplan LN, Mamer OA, Hoffer LJ. Parenteral vitamin B12 reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. Clin Invest Med 2001; 24: 5–11.

110. Delforge M. Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma. Hematology education: The education programme fort he annual congress of the European Hematology Association 2010;4:157-162.

111. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. Ann Oncol 2005;16:1223-1231.

112. Sezer O. Myeloma bone disease: Recent advances in biology, diagnosis and treatment. Oncologist 2009;14:276-283.

113. Atamer T. Multipl Miyeloma. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology 2004;2:60- 70.

114. Duman Y. Kemik lezyonlarının saptanması ve izlenmesinde nükleer ve radyolojik yöntemlerin kullanımı. Multipl Myelom Alt komitesi Myelom günleri, Konuşma özetleri, 24-25 Haziran 2006, İzmir; 26.

115. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA, Durie BG; IMWG. Internatıonal myeloma working group concensus statement and guidelines regarding the current role of imaging technigues in the diagnosis and monitoring of multipl myeloma. Leukemia 2009;23:1545-1556.

116. Türk Hematoloji Derneği.

117. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, Alexanian R, Anderson K, Kyle RA, Raabe GK. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientifi c evidence. Blood 1999;94:1174-1182.

118. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon TG, Young RJ, Okun AH, Landrigan PJ. Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. N Engl J Med 1987;316:1044-1050.

119. Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. Eur J Cancer Prev 1995;4:81-90.

120. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, Franceschi S, Serraino D, Carbone A, La Vecchia C. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. Nutr Cancer 1997;27:256-260.

121. Green R, Jacobsen DW, Van Tonder SV, Kew MC, Metz J. Absorption of biliary cobalamin in baboons following total gastrectomy. J Lab Clin Med. 1982;100(5):771-777.