

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TANI ANINDA
LENFOSİT SAYI VE NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ
ORTALAMA SAĞ KALIMA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ ARAŞTIRMACISI

Dr. MEHMET KEMAL YOZGAT

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. RAHŞAN YILDIRIM

ERZURUM 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 19.01.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1700023775 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Mehmet Kemal YOZGAT'ın "Multipl Miyelom Hastalarında Tanı Anında Lenfosit Sayı ve Nötrofil Lenfosit Oranının Ortalama Sağ Kalıma Etkisinin Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 24.01.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Doç.Dr. Rahşan YILDIRIM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yrd.Doç.Dr. Emine PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
ONAY	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. MM'lu hastalarda semptom ve bulguların sıklığı	8
Tablo 2. MM'da görülen böbrek hastalıkları ve altta yatan patolojiler	11
Tablo 3. NCCN kuruluşuna ait MM tanı kriterleri	16
Tablo 4. MM ile ilişkili olaylar	17
Tablo 5. Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi	18
Tablo 6. MM'da destek tedaviler	20
Tablo 7. Tedavide kullanılan ajanlar	21
Tablo 8. MM'da risk sınıflaması	22
Tablo 9. Hastaların cinsiyet oranları, genel ve cinsiyete göre yaş dağılımı	24
Tablo 10. Hastaların ISS dağılımı	25
Tablo 11. Hastaların bazı biyokimya laboratuvar değerlerinin dağılımı	26
Tablo 12. Hastaların mutlak nötrofil, mutlak lenfosit ve diğer bazı hemogram değerlerinin dağılımı	26
Tablo 13. Hastaların yaşlarının, mutlak nötrofil sayılarının, mutlak lenfosit sayılarının, nötrofil lenfosit oranlarının ve RDW değerlerinin ROC-Curve metoduyla elde edilen cut-off değerleri	27
Tablo 14. Tüm hastaların yaşam tablosu	28
Tablo 15. Cinsiyete göre ölüm oranları	31

Tablo 16. Cinsiyete göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri	31
Tablo 17. Yaşın cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri	33
Tablo 18. MLS cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri	34
Tablo 19. MNS cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri	35
Tablo 20. NLO cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri	37
Tablo 21. RDW cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 . MM'un çok basamaklı patogenezi	7
Şekil 2. Çalışmamızın cinsiyete göre yaş dağılımları	24
Şekil 3. Tüm hastaların sağ kalım eğrisi.....	30
Şekil 4. Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi.....	32
Şekil 5. Yaş-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 65 yıl)	33
Şekil 6. MLS-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 2000/ μ L).....	34
Şekil 7. MNS-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 3350/ μ L).....	36
Şekil 8. NLO-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: $1,4 \times 10^3$ / μ L).....	37
Şekil 9. RDW-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 15,5 fL)	39

ONAY

“Multipl Miyelom Hastalarında Tanı Anında Lenfosit Sayı Ve Nötrofil Lenfosit Oranının Ortalama Sağ Kalıma Etkisinin Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 20.01.2015 tarih ve 01 No’lu oturumunun 2 nolu kararına göre ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 25.11.2015 tarih 4 no’lu oturumunun 41 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03.12.2015 tarih ve 8 no’lu oturumunun 18 no’lu kararı ile Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Kemal YOZGAT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

KISALTMALAR

BAFF	: B Hücre Aktivatör Faktör (B-Cell Activating Factor)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FDG PET/BT	: F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon/Bilgisayarlı Tomografi
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System)
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MGUS	: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati (Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance)
MLS	: Mutlak Lenfosit Sayısı
MM	: Multipl Miyelom
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PHL	: Plazma hücreli lösemi
RANKL Ligand)	: NF- κ B Ligand Reseptör Aktivatörü (Receptor Activator of NF- κ B)
RDW	: Eritrosit Dağılım Aralığı (Red Cell Distribution Width)
R-ISS	: Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (Revised International Staging System)
VEGF Factor)	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

ÖZET

Multipl Miyelom Hastalarında Tanı Anında Lenfosit Sayı Ve Nötrofil Lenfosit Oranının Ortalama Sağ Kalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Multipl Miyelom (MM), dünya çapında en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir. Bu nedenle takip ve tedavinin planlanmasında Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (Revised-International Staging System, R-ISS), böbrek fonksiyonları, sitogenetik ve ekstramedüller plazmasitom (EMP) gibi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada MM hastalarının tanı anındaki mutlak lenfosit sayısının, mutlak nötrofil sayısının, nötrofil lenfosit oranının ve eritrosit dağılım aralığının (RDW) ortalama 5 yıllık sağ kalıma etkisinin olup olmayacağı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalı'nda 01 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında tanı alarak takip edilen MM hastaları çalışmaya alındı. Ek malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu çalışmada hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametreleri (mutlak lenfosit, mutlak nötrofil sayısı ve RDW) ve bazı rutin biyokimya parametreleri (serum kalsiyum, serum kreatinin, β -2 mikroglobülin, vs.) değerlendirildi. Nötrofil lenfosit oranları tam kan sayımı sonuçlarına göre hesaplandı. Toplam sağ kalım süresi tanı anından ölüm (nedeni ne olursa olsun) anına kadar olan süre olarak alındı.

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama, standart sapma ve standart hata olarak sunulmuşdu. İstatistiksel analizler için Kaplan-Meier yaşam analizi (Kaplan & Meier, 1958), Log Rank test ve ROC-Curve metodları kullanıldı.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alındı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 27'si (%67,5) erkek 13'ü (%32,5) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $68,4 \pm 8,98$ (51 - 89), erkek hastaların $68,04 \pm 7,87$ (52-83) ve kadın hastaların $69,15 \pm 11,27$ (51-89) idi. Hastalarımızın ISS evrelemesine göre dağılımları; %17,5 evre 1, %45 evre 2 ve %37,5 evre 3 idi.

Hastamızın 26'sı (%65) takipleri esnasında hayatlarını kaybetmişti.

Hastalarımızın 5 yıllık sağ kalımları ise tüm hastalarda %42,5, erkek hastalarda %40,7 ve kadın hastalarda %46,15 idi. Cinsiyetler Kaplan-Meier yaşam analizleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark gözlenmedi ($p= 0,612$).

Yaşın, mutlak lenfosit sayısının (MLS), mutlak nötrofil sayısının (MNS), nötrofil lenfosit oranının (NLO) ve eritrosit dağılım aralığının (RDW) yaşam süresine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla öncelikle her bir parametrenin cut-off değeri ROC-Curve metoduyla elde edildi. Daha sonra elde edilen cut-off değerlerinin Kaplan-Meier yaşam analiziyle karşılaştırmaları yapıldı. Yaş ($p= 0,042$), MLS ($p<0,001$), MNS ($p=0,001$), NLO ($p<0,001$) ve RDW ($p<0,001$) için yapılan analizimiz istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Cinsiyetin sağ kalım süresi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı; yaşın, mutlak lenfosit sayısının, mutlak nötrofil sayısının, nötrofil lenfosit oranlarının ve eritrosit dağılım aralığının (RDW) sağ kalım süreleri üzerinde anlamlı etkileri olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom, Mutlak Lenfosit Sayısı, Mutlak Nötrofil Sayısı, Nötrofil Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Aralığı, Ortalama Sağ Kalım

ABSTRACT

Prediction of Survival Using Absolute Lymphocyte Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio For Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma

Purpose: Multiple Myeloma (MM), is second most common hematologic malignancy worldwide. Evaluations of prognostic factors such as Revised-International Staging System (ISS), renal functions, cytogenetic and extramedullary plasmacytoma (EMP) are important for maintenance and treatment. In our study, we review impacts of Absolute Lymphocyte Count (ALC), Absolute Neutrophil Count (ANC), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Red Cell Distribution Width (RDW) to 5-year-survival for newly diagnosed patients with MM.

Material and Method: Our study included 40 patients who were newly diagnosed Multiple Myeloma and followed by Ataturk University Medical Research Hospital Department of Internal Medicine between January 2000 to December 2010. Patients, who had extra malignancy were excluded from the study. We review baseline complete blood count (CBC) parameters (lymphocyte count, neutrophil count and red cell distribution width) and some routine biochemistry parameters (calcium, creatinine, β -2 microglobulin, etc.). Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) was calculated using data obtained from the CBC count. Overall survival (OS) was defined as the time from diagnosis to death as a result of any cause.

Statistical analyses were performed using SPSS software (Version 20.0). Parameters were numeric, percentage, median, mean and standard deviation. Kaplan and Meier (Kaplan & Meier, 1958), Log Rank test and ROC-Curve were used for statistical analysis.

Findings: In our study there were 27 (67.5%) males and 13 (32.5%) females. The average age of all patients was 68.4 ± 8.98 (range, 51 - 89), in male group 68.04 ± 7.87 (range, 52-83) and in female group 69.15 ± 11.27 (range, 51-89). ISS score distribution proportion was for score 1 17.5%, for score 2 45% and for score 3 37.5%.

26 (65 %) patients died during follow-up.

Five-year survival rate for all patients was 42.5%; for male patients was 40.7% and for females was 46.15%. Gender matched overall survival compared with Kaplan and Meier; analysis was significantly similar ($p=0.612$).

Firstly, evaluation effects of age, absolute lymphocyte count (ALS), absolute neutrophil count (ANC), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and erythrocyte distribution range (RDW) on survival we calculate cut-off values for each parameter with ROC Curve method.

Then the cut-off values analysed with Kaplan-Meier survival analysis. Age ($p=0.042$), ALC ($p<0.001$), ANC ($p=0.001$), NLR ($p<0.001$) and RDW ($p<0.001$) were statistically significant for our analysis.

$P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Our study showed that gender not effect overall survival; age, absolute lymphocyte count, absolute neutrophil count, neutrophil-lymphocyte ratio and erythrocyte distribution range significantly effect on overall survival.

Key Words: Multiple Myeloma, Absolute Lymphocyte Count, Absolute Neutrophil Count, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width, Average Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), monoklonal immünglobülin üreten, tek bir plazma hücre klonunun çoğalmasıyla karakterize neoplastik bir hastalıktır (1).

MM; neoplazmların yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerin %13'ünü oluşturmaktadır. Batı ülkelerinde yıllık insidansı ortalama 5,6/100.000'dir (2).

Tüm ırklarda ve tüm coğrafi lokalizasyonlarda meydana gelebilir. Siyahi ırkta, beyaz ırka göre 2 kat daha fazla görülür. Erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülür. Tanıda hastaların ortalama yaşı 65'tir. Sadece %2'si 40 yaş ve altındadır (1).

MM'un etiyolojisi belirsizdir. Radyasyona maruziyet, benzen ve diğer organik çözücüler, herbisitler ve insektisitler etyolojide rol oynar. MM'un aile öyküsü olanlarda (iki veya daha fazla birinci derece akrabada MM tanılı hasta) ve tek yumurta ikizlerinde beraber daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (1).

Hastalık; enfeksiyonlara yatkınlık, anemi, hiperkalsemi, kemik ağrısı, patolojik kemik fraktürleri, nörolojik semptomlar, böbrek yetmezliği ve bazen de pıhtılaşma anormallikleri ile kendini gösterir (3).

Smoldering (Asemptomatik) MM tanısının konması için kemik iliğinde %10'dan fazla plazma hücre infiltrasyonu, serumda monoklonal protein (IgG veya IgA ≥ 3 g/dL) veya 24 saatlik idrarda Bence-Jones proteini ≥ 500 mg yeterlidir. Aktif (semptomatik) MM tanısı için ise %10'dan fazla plazma hücre infiltrasyonu veya ekstramedüller plazmasitom varlığına ek olarak hiperkalsemi, anemi, böbrek yetmezliği, kemik lezyonları, anormal hafif zincir düzeyi gibi bazı laboratuvar, klinik veya görüntüleme bulgularının varlığı gerekmektedir (4)

Geliştirilen yeni ve etkin tedavi seçenekleri sayesinde 1975'te %25 olan 5 yıllık sağ kalım süresi 2003 yılında %34'e yükselmiştir (5).

Prognostik önemi daha önceden değerlendirilen parametreler olarak kemiklerde litik lezyon varlığı, monoklonal protein düzeyi, serum düzeltilmiş kalsiyumu, hemoglobin düzeyi, serum kreatinini, kan-üre nitrojeni, Durie-Salmon klinik evrelemesi, performans durumu, trombosit sayısı, yaş, serum β -mikroglobülin, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi ve plazma hücresi morfolojisi sayılabilir (6).

Tedavi stratejisinin belirlenmesinde bu prognostik faktörlerin ve risk gruplarının değerlendirilmesi oldukça önemlidir (7).

Çalışmamızda; MM hastalarında prognostik öneminin değerlendirilmesi amacıyla yaş, cinsiyet, mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı ve eritrosit dağılım aralığı incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multipl miyelom (MM), monoklonal immünglobülin üreten, tek bir plazma hücre klonunun çoğalmasıyla karakterize neoplastik bir hastalıktır. Hastalık; bir dizi organ disfonksiyonu, kemik ağrısı, kemik fraktürü, renal yetmezlik, enfeksiyona eğilim, anemi, hiperkalsemi, koagülasyon anormallikleri, nörolojik semptomlar ve hiperviskozite belirtileri ile kendini gösterir (1, 3).

Birçok kanser türünde olduğu gibi, MM’da da etkin tedavi tam anlamıyla mümkün olmayıp hastalık sıklıkla nüksetmektedir (8).

Çoğu hastada dolaşımdaki monoklonal plazma hücrelerinin düzeyi standart klinik testlerle tespit edilemeyecek düzeydedir. Plazma hücreli lösemi gibi agresif MM olgularında yüksek düzeyde plazma hücresi standart laboratuvar testleri kullanılarak kanda tespit edilebilir (9).

2.2. Tarihçe

İlk vaka 1844’te Samuel Solley tarafından “Mollities Ossium” ismiyle bildirmiştir. Birkaç yıl sonra William MacIntyre hastalığı tarif etmiş ve özelliklerini belirtmiştir. “Multipl Miyelom” tabiri ilk kez 1873 yılında von Rustizky tarafından kullanılmıştır. 1889 yılında Profesör Otto Kahler hastalığın bileşenlerinden olan kemik ağrısı, albüminüri, anemi ve proteinüriyi Kahler hastalığı başlığı altında göstermiştir. 1898 yılında Weber tanının konmasında röntgeni kullanmıştır (10). İngiliz Profesör Henry Bence Jones idrarda anormal protein olan Bence-Jones proteinürisini tanımlamıştır (11, 12).

Serum elektroforezi 1937 yılında Tiselius tarafından uygulanmıştır. İlk defa Kunkel tarafından monoklonal proteinlerin malign plazma hücreleri tarafından üretildiği hipotezi dile getirmiştir. 1931 yılında Magnus Levy, amiloidozu MM’un

komplikasyonlarından biri olarak tariflemiştir. 1970 ve 1975 yıllarında Salmon, Durie ve Smith tarafından tümörün vücuda getirdiği yük ve evreleme ile ilgili kantitatif bir metot geliştirilmiştir (10). Geliştirilen birçok terapötik seçeneklere rağmen hastalık; hastaların büyük bir bölümü için ölümcül olmaya devam etmektedir (9).

2.3. İnsidans ve Epidemiyoloji

Multiple miyelom tüm kanserlerin %1'i ve hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %13'ünü oluşturur (2).

MM, Amerika Birleşik Devletleri'nde hematolojik maligniteler arasında Non-Hodgkin Lenfomadan sonra 2. sırada yer alır (13).

Soliter plazmasitom ve plazma hücreli lösemi ayrı başlıklar altında değerlendirilir; MM'a göre daha az sıklıkla görülürler (10).

Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama 24,050 yeni vaka (13,500 erkek ve 10,550 kadın) tespit edilmektedir. 2014 yılında ABD'de 11,090 ölümden sorumlu tutulmaktadır (14). Multipl miyelom erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülür (15).

Multipl Miyelom etnisite ile yakın ilişkili olup çevre ve ırk; farklı ülkelerde yaşayan aynı ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika'da yaşayan Afriko-Amerikalılarda beyaz ırka göre daha yüksek; Asya nüfusunda ise diğer gruplara göre daha az görülmektedir. Amerika'ya göç eden Asya ırkına ait gruplarda Asya'da yaşayanlara göre insidans artış izlenmektedir (16).

Premalign bir bozukluk olan MGUS (Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance) 50 yaşından büyük nüfusta %2 oranında görülmekte olup; bu grupta MM gelişme riski yıllık %1'dir (17).

Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan MM'un teşhis edildiği yaş ortalaması erkeklerde 69; kadınlarda ise 71 olarak bildirilmiştir (13).

2.4. Etiyoloji

MM'un nedenleri tam bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (18).

MM hastalarının birinci derece yakınlarında hastalık riski artmıştır. Çevresel faktörler içerisinde iyonizan radyasyona maruziyet, tarım ilaçlarıyla temas, metal sanayinde kullanılan kimyasallar ile çalışma ve kötü sosyo-ekonomik durum bulunmaktadır (19, 20).

MM etiyolojisinde; HIV (21), Hepatit C (22) ve Herpesvirüs 8 (23) gibi viral enfeksiyonların da ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır.

Genetik mutasyonlar hastalığın patogenezinde ve prognozunda etkilidirler (24). MM hastalarında tespit edilen genetik mutasyonlar arasında 13q14 delesyonu, 17p13 delesyonu, 11q anormallikleri, t(11;14)(q13;q32) ve t(4;14)(p16;q32) sayılabilir. Bazı vakalarda Myc veya Ras genlerinin aşırı ekspresyonu izlenmektedir (3). Genetik anormallikler hastalığın prognozunu hakkında bilgi vermektedir.

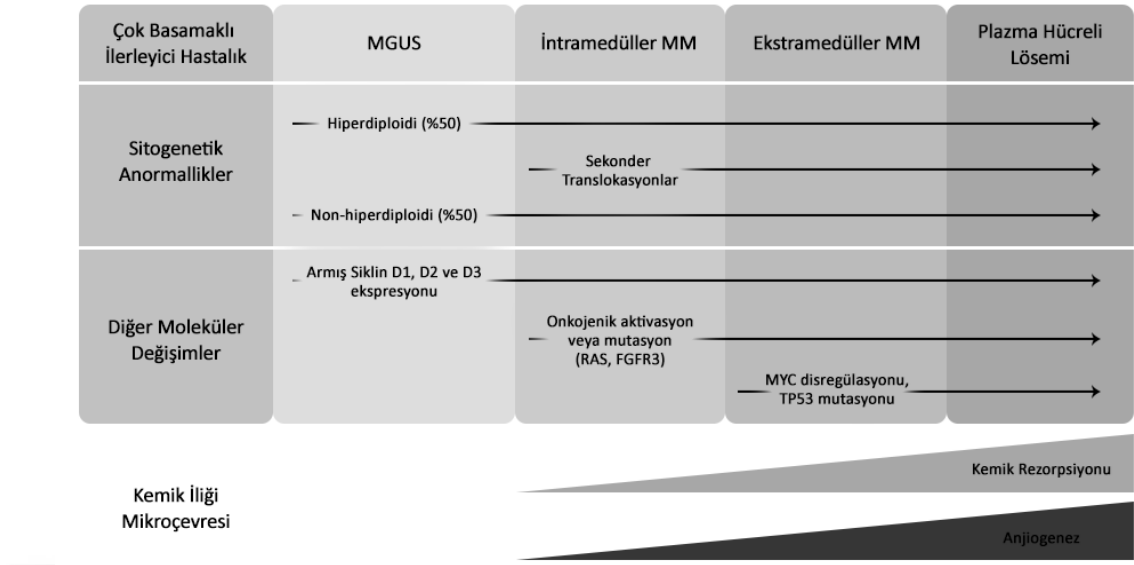
2.5. Patogenez

Güncel çalışmalar malign dönüşümün kemik iliğindeki erken dönem hücrelerde olmayıp, lenf nodunun germinal merkezindeki B hücrelerinde olabileceğini göstermektedir (25).

Diğer birçok B hücre kökenli kanserde olduğu gibi miyelom plazma hücreleri de germinal merkez veya post germinal merkez kökenli hücrelerdir. MM patogenezinde birçok moleküler değişim rol oynamaktadır (26).

Son alışmalar, hücrelerin malign özellik kazanmasında çok basamaklı genetik ve mikro evre etkilerinden kaynaklandığını göstermiştir. MM'un; sessiz (asemptomatik, smoldering) miyelom ve semptomatik miyeloma dönüşen klinik önemi bulunmayan görece iyi huylu monoklonal gamopatiden köken aldığı düşünülmektedir (27).

Kemik lezyonları ve böbrek yetmezliği MGUS'tan MM'a ilerleyişi gösteren komplikasyonlardan olup hangi hastaların bu seyiri göstereceğini kestirmek şimdilik zor gözükmektedir. İlerleyen yıllarda bu progresyonu gösterme riski bulunan hastaların öncesinde tespit edilerek erkenden tedavi edilmesi kemik veya böbrek hasarları gibi organ hasarlarının oluşmasının önüne geçecektir (9).



Şekil 1 . MM'un çok basamaklı patogenezi

MM ve MGUS plazma hücrelerinde erken kromozomal anormallikler (immünglobülin ağır zincir translokasyonları veya trizomiler). MYC (8q24) mutasyonuna neden olan ikincil translokasyonlar. MAFB (20q12) ve IRF4 (6p25) MM'da sık ama MGUS'da daha nadir görülür. RAS veya FGFR3 mutasyonu, MYC disregülasyonu, p18 delesyonu, TP53 ekspresyon kaybı veya mutasyonu sadece MM'da görülür ve tümörün progresyonunu ve ilaç direncini gösterir. MGUS hastalarının plazma hücrelerinde gen ekspresyon değişiklikleri (özellikle transkripsiyon faktörlerinin up-regülasyonu) gözlenmekte olup MM hastalarında izlenmemektedir. Plazma hücrelerinin moleküler değişimlerinin dışında uygunsuz anjiyogenez gibi plazma hücreleriyle kemik iliği arasında anormal etkileşimde hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. (28)

MM hastalarında sıklıkla plazma hücreleri, sitoplazmik Ig, CD38, CD138 ve PCA-1; daha az sıklıkla CD10 ve HLA-DR ve %20 vakada da CD20 ekspresyonu izlenir. Dolaşımdaki klonojenik premiyelom hücreleri veya uzun ömürlü plazma hücreleri, adezyon molekülleri yardımıyla uygun mikro çevreyi (sitokin ağları) sağladıklarında daha fazla diferansiye olmak ve genişlemek için kemik iliğine yerleşirler. MM'lu hastalarda T hücrelerinin önemli rolleri olup CD4+ T hücreleri genellikle azalmışlardır. İnterlökin-6 (IL-6) düzeyi, MGUS'dan miyeloma ilerleyen hastalarda daha yüksektir. MM hastalarında kemik rezorbe edici etkiye sahip, makrofaj inflamatuvar protein- α , IL-1 β ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ekspresyonu fazladır (1).

MM'daki kemik lezyonları tümörün çoğalması, kemik yıkımına neden olan osteoklast aktivasyonu ve yeni kemik yapımını sağlayan osteoblastların baskılanması nedeniyle oluşur. Osteoklastlar malign plazma hücreleri tarafından yapılan osteoklast aktive edici faktör nedeniyle litik karakterde kemik lezyonlarıyla veya nadiren osteoblastik yeni kemik yapımı ile beraberdir (3).

2.6. Semptom ve Bulgular

MM kliniği; tümörün kendisine ve tümörün ürettiği faktörlere bağlı oluşur. En sık karşılaşılan bulgular özellikle yaşlılarda normokrom normositer anemi ve böbrek yetmezliğine eşlik eden açıklanamayan sırt ağrısıdır (29).

MM'lu hastalarda semptom ve bulguların sıklığı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (30).

Tablo 1. MM'lu hastalarda semptom ve bulguların sıklığı

Semptom ve Bulgular	Oran (%)
Kemik Ağrısı	66
Yorgunluk ve halsizlik	32
Kilo kaybı	12
Enfeksiyon ve kanama	<15
Parestezi	5
Tümör ateşi	<1
Serum veya idrarda M protein varlığı	97
Litik lezyon, osteoporoz veya kırık	79
Anemi (Hemoglobin <12 g/dL)	73
Renal Yetmezlik (Kreatinin >2 mg/dL)	19
Hiperkalsemi (Kalsiyum >11 mg/dL)	13

2.6.1. Kemik Tutulumu

Hastaların tanı anında yaklaşık 2/3'ünde sıklıkla lomber ve torakal; daha az sıklıkta ekstremitelerde hareketle artan ağrıları mevcuttur (31).

Patolojik fraktür hastaların %26-34'ünde gözlenir (17).

MM'da litik kemik lezyonları, vertebral kompresyon fraktürleri veya osteopeni/osteoporoz gözlenebilir. Röntgen grafileri normal olan vakalarda bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) alttaki kemik lezyonunun aydınlatılmasında faydalıdır (32).

Osteoblastik aktivitenin azalmasını ve osteoklastogenezisin artmasını IL-6, NF- κ B ligand reseptör aktivatörü (Receptor Activator of NF- κ B Ligand, RANKL), B hücre aktivatör faktör (B-cell activating factor, BAFF), vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) ve Dickkopf-1 gibi birçok faktör rol oynamaktadır (33, 34).

2.6.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi MM'da gözlenen en yaygın metabolik anormalliktir. Patofizyolojisinde kemik rezorpsiyonuna ve osteolizise bağlı gelişen ekstraselüler sıvıya kalsiyum akışı yer almaktadır (35).

MM'lu hastaların %30-40'ında bulunur. Hiperkalsemi letarji, poliüri, polidipsi, konstipasyon, bulantı ve kusma sebebi olabilir (36).

Hiperkalsemi; MM'da böbrek yetmezliğinin ikinci en sık nedenidir. MM hastalarındaki hiperkalsiüri sonucu oluşan ozmotik diürez total vücut sıvısının kaybına; bu kayıp ise prerenal böbrek yetmezliğine sebep olur (37).

Genellikle eğer patolojik fraktür yoksa alkalen fosfataz (ALP) düzeyi normaldir (38). Serum fosfat düzeyi kazanılmış Fankoni sendromu dışında genellikle düşük değildir (10).

2.6.3. Renal Yetmezlik

MM hastalarındaki renal yetmezlik prognostik öneme sahip bir komplikasyondur (39). Tanı anında MM hastalarının yaklaşık %25'inde serum kreatinin değerleri 2 mg/dl üzerinde; diğer %25'inde ise orta derecede kreatinin yükseklikleri bulunmaktadır (10). Proteinüri vakaların %80'inde izlenir ve sıklıkla hafif zincirlere bağlıdır; masif proteinüri (10g/dL) gelişebilir. %15-25'ten az vakada nefrotik sendrom gelişebilir (40).

Renal patoloji sıklıkla cast nefropatisi-miyelom böbreği (%65) şeklinde olup hafif zincirlerin tübüller içinde çökerek tübüller tıkaması sonucunda gelişir (41). MM hastalarının post mortem incelemelerinde gözlenen en sık renal patoloji tübüler atrofi ve fibrozistir. Tübüler hiyalen silendir %62, tübüler epitelyal hücre reaksiyonu %42, akut ve kronik piyelonefrit %20, plazma hücre yayılımı ve amiloid birikimi %10 oranında izlenmiştir (42).

MM'da klinik manifestasyonlar ve böbrek yetmezliği tiplerinin ilişki aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (43).

Tablo 2. MM'da görülen böbrek hastalıkları ve altta yatan patolojiler

Predominant Renal Sendrom	Renal Lezyonun Majör Tipi
Akut Böbrek Yetmezliği	✓ Miyelom Cast Nefropatisi ✓ Akut Tübüler Nekroz ✓ İyatrojenik Etkiler ✓ Renal Parankime Direkt İnfiltrasyonu ✓ Akut Tübülointerstisyel Nefropati
Proteinüri/Nefrotik Sendrom	✓ Monoklonal Ig Depozit Hastalığı ✓ Amiloidoz ✓ Nadir Glomerüler Bozukluklar
Kronik Böbrek Yetmezliği	✓ Monoklonal Ig Depozit Hastalığı ✓ Amiloidoz ✓ Miyelom Cast Nefropatisi
Fankoni Sendromu	✓ Proksimal Tübülopati

Renal yetmezlik açısından en yüksek risk Bence Jones proteinürisi olan veya IgD miyelomu olan hastalardır. Serbest hafif zincir proteinüri risk faktörüdür. Renal yetmezlik oluşumuna zemin hazırlayan diğer faktörler ise hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaç kullanımıdır (10).

2.6.4. Anemi

MM'da en sık görülen klinik bulgu anemidir. MM tanılı hastaların %40-73'ünde hemoglobin konsantrasyonu 12g/dL'den daha düşüktür. Anemi hastaların %82'sinde güçsüzlük ve halsizliğinde şiddetlenmeye neden olmaktadır (10, 44).

Anemi çoğu vakada normokrom, normositik olmakla birlikte makrositik te olabilir. Serum immünglobülin konsantrasyonu yüksek olduğunda rulo formasyonu izlenebilir. %90'ın üzerindeki vakada anemi ve patolojik proteinlerin beraber olması eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artışa neden olmaktadır (10). Anemi sıklıkla MM'un kemik iliğini infiltre etmesi veya renal disfonksiyona bağlı gelişmektedir (45).

2.6.5. Enfeksiyonlar

MM hastaları bakteriyel enfeksiyonlar açısından yüksek riskli hastalar olup mortalite nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Enfeksiyon insidansı 0,8-1,4 hasta/yıldır. En sık enfeksiyonlar pnömoniler ve piyelonefritlerdir. Enfeksiyon riskinde artışın nedeni hipogamoglobülinemi, kompleman fonksiyonlarında anormallikler ve terapötik ajanlardır (3).

Kapsüllü bakteriler (*Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*) en sık enfeksiyon ajanlarıdır. Tanı sonrasında gram negatif basil ve *Staphylococcus aureus*' a bağlı enfeksiyonlar artmakta olup enfeksiyona bağlı ölümlerin %90'ını oluştururlar (10).

2.6.6. Nörolojik Semptomlar

MM vakalarında çok değişik nedenlerle nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Nörolojik semptomlar metabolik nedenlere, sinir basısına, tedavide kullanılan ajanlara bağlı oluşabildiği gibi hiperviskoziteye bağlıda gelişebilir (46).

En sık görülen nörolojik komplikasyon radikülopatidir. Genellikle torasik veya lumbosakral vertebrada yer alan lezyonun sinire bası yapması veya vertebralarda kompresyon fraktürü gibi durumlarda ortaya çıkar. Vakaların %10'unda spinal kord basısı ortaya çıkar.

MM'da periferik nöropati nadir görülmekle beraber neden sıklıkla amiloidoza bağlıdır. En sık görülen periferik nöropati karpal tünel sendromudur.

Nadiren miyelom hücreleri meninksleri diffüz olarak infiltre edebilir. İntrakranial plazmasitomlar, hemen her zaman kafatasındaki miyelomatöz lezyonların yayılımına bağlı oluşur (1, 17).

Metabolik nedenler arasında yer alan hiperkalsemide letarji, konfüzyon gibi nörolojik semptomlara neden olabilmektedir (47).

MM tedavisinde kullanılan birçok ilaç nöropatiye yol açabilir. Vinkristin ve sisplatin kalıcı nöropatiye neden olabilir. Talidomid ve bortezomib gibi ajanların en önemli yan etkilerin arasında nöropati yer almaktadır (48).

2.6.7. Hiperviskozite

MM hastalarının %76'sında hiperviskozite izlenmektedir. Hastaların %7'sinde viskozite 4 centipoise'den fazladır (44).

Hiperviskoziteye bağlı kanama (özellikle oronazal alandan), purpura, görme keskinliğinde azalma, retinopati, nörolojik semptomlar, dispne, plazma volümünde artış ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (10).

2.7. Laboratuvar ve Radyoloji

Tanı esnasında hastalarda sıklıkla normokrom normositer anemi izlenirken %29 oranında lökopeni ($\text{lökosit} < 4000/\text{mm}^3$), %5 oranında trombositopeni (trombosit sayısı $< 100000/\text{mm}^3$) görülür (44).

Periferik yaymada eritrositler para dizisi gibi üst üste izlenir (rulo formasyonu); bu bulgu tipik bir paraproteinemi bulgusudur. Plazma hücreleri izlenebilir. Periferik kanda tanı anında veya hastalığın seyri esnasında plazma hücresi $2000/\mu\text{l}$ ve üzerinde gelirse plazma hücreli lösemi (PHL) olarak adlandırılır. PHL; IgD ve IgE miyelom hastalarında, IgG ve IgA miyelomlulara göre daha sık görülür (49).

Serum protein elektroforezi incelemelerinde %80 hastada M proteini, %10 hastada hipogamoglobülinemi gözlenir. Serum immüfiksasyonunda hastaların %93'ünde M proteini (%52 oranında IgG, %21 oranında IgA, %16 oranında sadece hafif zincir (Bence-Jones proteinürisi), %2 oranında IgD ve %2 oranında biklonal) izlenir. İdrar immüfiksasyonunda hastaların %75'inde M proteinini mevcuttur. Hafif zincir tipi, vakaların %65'inde kappa ve %35'inde de lambdadır. Tanı anında hastaların %97'sinde, immüfiksasyonla serum veya idrarda M proteini saptanır. Geri kalan hasta grubu ise non-sekretuar miyelomdurlar (1).

Konvansiyonel radyografi 2009'da Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group) ve 2011'de Uluslararası Miyelom Konsensüs Panel (International Myeloma Consensus Panels) tarafından MM hastalarının evrelemesinde standart olarak kabul edilmesine rağmen MR, BT ve FDG PET/BT gibi yeni görüntüleme yöntemleri daha fazla ilgi görmektedir (50).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle MM'un; osteoporozun erken işaretleri veya fazla alkol kullanımı gibi osteopeni yapan durumlardan ayırıcı tanısının yapılması zordur (51).

PET 'in %85-92 oranlarında miyelomatöz değişimleri göstermesine ek olarak PET/BT intramedüller ve ekstramedüller lezyon ayırımı da yapabilmektedir (52).

2.8. Tanı

Tanının değerlendirilmesinde kullanılacak testler şunlardır:

- Serumda veya idrarda (24 saatlik idrar) monoklonal (M) gamopati tayini için elektroforez
- IgG, IgA ve IgM immünglobülinlerin nefelometrik düzey tayini
- Hafif veya ağır zincir ayırımı için immüfiksasyon ve serum serbest hafif zincir ölçümü
- Plazma hücresi infiltrasyonu açısından kemik iliği incelemesi (aspirasyon ve/veya biyopsi)

- İmmüfenotipleme ve moleküler araştırma için kemik iliği materyalinden sitogenetik/FISH tetkiklerinin gönderilmesi
- Litik kemik lezyonu değerlendirilmesi (iskelet sisteminin radyolojik değerlendirilmesi; vertebra, pelvis, kafatası ve femur grafileri) için röntgen grafilerinin çekilmesi. Semptomatik alanlar için MR (spinal kord kompresyonu) veya BT ile değerlendirmenin yapılması.
- Serum kreatinin ve kalsiyum seviyeleriyle birlikte hemogram testlerinin yapılması

Ayrıca semptomatik MM'un; smouldering MM ve MGUS'tan ayrılması için:

- Kemik iliği incelemesinde ≥ 10 plazma hücresi veya tespit edilen plazmasitomdan biyopsi yapılması
- End-organ hasarının varlığının (CRAB kriterleri: hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonları) değerlendirilmesi (53)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kuruluşuna ait MM tanı kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (4)

Tablo 3. NCCN kuruluşuna ait MM tanı kriterleri

Hastalık	Kriterler
Asemptomatik MM	✓ Serum Monoklonal Protein (IgG veya IgA ≥ 3 g/dL) veya ✓ 24 saatlik idrarda Bence-Jones Proteini ≥ 500 mg ve/veya ✓ Kemik iliğinde klonal plazma hücresi %10-60 arasında olması ve
	✓ Semptomatik MM’da izlenen diğer klinik ve laboratuvar bulgularının bulunmaması
Semptomatik MM	✓ Kemik iliğinde klonal plazma hücresi $\geq$%10 veya biyopsi ile teyit edilmiş ekstramedüller plazmasitom varlığı ve
	✓ Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı ○ Hiperkalsemi (Kalsiyum seviyesinin normal üst sınırı > 1 mg/dL aşması veya > 11 mg/dL olması) ○ Böbrek yetmezliği (kreatinin > 2mg/dL veya kreatinin klirensi <40mL/dk) ○ Anemi (hemoglobin <10 g/dL veya hemoglobinin normal alt sınırından 2 g/dL’den fazla düşüşü) ○ Radyografide, BT’de veya PET-BT’de izlenen en az bir osteolitik kemik lezyonu ○ Kemik iliğinde klonal plazma hücresi $\geq$%60 ○ Anormal etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı (≥ 100) ○ MR grafilerinde en az bir fokal lezyon

MM ile ilişkili olaylar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (4, 54).

Tablo 4. MM ile ilişkili olaylar

MM ile ilişkili olaylar	
Hiperkalsemi	Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin normal üst sınırdan >1 mg/dL artması veya > 11 mg/dL olması
Renal Yetmezlik	Kreatinin klirensi <40 ml/dk veya serum kreatinin >2 mg/dL
Anemi	Hb <10 g/dL veya alt sınırdan 2g/dL daha düşük
Kemik Lezyonları	Kemik radyografisinde, tomografisinde veya PET/BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyon

“Relaps” terimi mevcut tedavi ile kaybolan hastalığın tekrar etmesi anlamına gelmektedir. Bu durum için serumda (en az 0,5 mg/dL) veya idrarda (en az 200mg/24 saat) monoklonal protein miktarında en az %25 artış veya yeni gelişen plazmasitom varlığı veya hiperkalsemi gerekmektedir. “Relaps Refrakter” terimi ise hastanın mevcut tedavisi veya bir önceki tedavinin bitişinden 60 gün içerisinde tekrarlaması durumunda kullanılmaktadır. İki ajan kullanımı sonrası (örneğin bortezomib ve lenalidomide) gelişen “refrakter” durumları ise “Dual Refrakter” olarak ifade edilmektedir. Son olarak “Primer Refrakter” terimi tedaviye yanıtın hiç başarısız olmadığı hasta grubu için kullanılmaktadır. Bu hastalar tedavi seçeneklerinin arttırılmasına rağmen kontrolü en zor grubu oluşturmaktadır (55).

2.9. Evrelendirme

Uluslararası evreleme sistemi (ISS) ve revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (R-ISS, Revised International Staging System) aşağıdaki tabloda görülmektedir (4).

Tablo 5. Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi

Evre	ISS	R-ISS
I	Serum beta-2 mikroglobülin <3,5 mg/L ve serum albümin ≥3,5 g/dL	ISS evre 1 ve standart riske sahip kromozomal anormallikler ^a mevcut ve Serum LDH seviyesi yüksekliği mevcut değil
II	Evre 1 veya 3 Olmayan Grup ^a	Evre 1 veya 3 Olmayan Grup
III	Serum beta-2 mikroglobülin ≥5,5 mg/L	ISS evre 3 ve yüksek riske sahip kromozomal anormallikler ^b mevcut veya Serum LDH seviyesi normal sınırların üzerinde

^a Standart riske sahip kromozomal anormallikler: Yüksek riske sahip anormallikler dışındakiler

^b Yüksek riske sahip kromozomal anormallikler: del(17p) ve/veya t(4;14) ve/veya t(14;16)

2.10 Tedavi

MM, büyük oranda tedavi edilebilir olmasına rağmen inkürabldır. Hastaların büyük kısmı relaps etmekte veya tedaviye refrakter sayılmaktadır (56).

Asemptomatik miyelom hastalarına erken tedavi günümüzde önerilmemektedir. CRAB kriterlerini gösteren (hiperkalsemi: Ca>10 mg/dl,

kreatinin>2 mg/ml, anemi: Hg<10 g/dl, aktif kemik lezyonu) ve aktif şikâyetleri olan vakalarda tedaviye başlanmalıdır (53).

Ortalama sağ kalım yeni geliştirilen tedaviler sayesinde fark edilir düzeyde artmıştır (57).

MM tedavisinde proteozom inhibitörler ve/veya immünomodülatuar ajanlar ile kortikosteroid kombinasyonları; destek tedavisinde büyüme faktörleri (granülosit koloni-stimülatör faktör [G-CSF]), transfüzyon desteği (eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu), intravenöz hidrasyon, kemik yapısını güçlendiren ajanlar (bifosfonatlar), antiviral ajanlar ve enfeksiyonlara karşı antibiyotikler yer almaktadır. Tüm bunlara rağmen sağ kalım süresinin artması hastalığa bağlı veya kullanılan ajanların yan etkilerine bağlı komorbiditeleri artırmaktadır (58).

MM'da destek tedaviler aşağıdaki tabloda görülmektedir (59).

Tablo 6. MM'da destek tedaviler

Patoloji	Tedavi
Kemik Hastalığı	Bifosfonatlar
	Kifoplasti ve Vertebroplasti
	Radyoterapi
Anemi	Eritropoetin
Hiperkalsemi	Hidrasyon
	Bifosfonatlar
	Kalsitonin
Enfeksiyonlar	İmmünglobülin
Tromboembolik olaylar	Talidomid veya lenalidomid kullanan hastalarda antikoagülan
Renal Yetmezlik	Hidrasyon
	Nefrotoksik ajanlardan kaçınmak

Tedavide kullanılan ajanlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (55).

Tablo 7. Tedavide kullanılan ajanlar

Grup	Ajan
Alkilleyiciler	Melfalan
	Siklofosfamid
Kortikosteroidler	Deksametazon
	Prednizon
Antrasiklinler	Doksorubisin
	Lipozomal doksorubisin
İmmünomodülatuar ajanlar	Talidomid
	Lenalidomid
	Pomalidomid
Proteozom inhibitörleri	Bortezomib
	Carfilzomib

Majör komorbiditesi olmayan 65 yaşından genç hastalar yüksek doz tedavi ve olog kemik iliği nakli için uygun hastalardır. Radyoterapi gibi bölgesel tedavi seçenekleri sıklıkla belli bir alandaki tümör dokusunun kontrolü veya öldürülmesi için kullanılmaktadır (59).

2.11. Prognoz

Sağ kalım süresi hastalığın evresine bağlıdır. Ortalama sağ kalım yaklaşık 3 yıldır (44).

Sitogenetik analizlerin prognostik değeri mevcuttur. 13. Kromozom delesyonu, t(4;14), t(14;16) ve t(14;20) kötü prognozu; t(11;14), t(6;14) ve hiperdiploidi iyi prognozu göstermektedir (60-62).

MM'da risk sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (66).

Tablo 8. MM'da risk sınıflaması

Standart Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
✓ Trizomiler (hiperdiploidi) ✓ t (11;14) ✓ t (6;14)	✓ t (4;14)	✓ 17p delesyonu ✓ t (14;16) ✓ t (14;20) ✓ Yüksek gen ekspresyonu

Serum β -2 mikroglobülin düzeyi miyelomda en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tümör yükünü ve böbrek fonksiyonunu gösterir. Böbrek fonksiyonlarına ve Durie-Salmon evrelemesine bakılmaksızın sürviyi gösterir (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalı'na 01 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında ayaktan ve/veya yatarak takip edilen 40 MM tanılı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelemeye alındı. Ek malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu çalışmada hastaların tanı anındaki hemogram parametreleri (mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve RDW) değerleri kaydedildi. Nötrofil lenfosit oranları tam kan sayımı sonuçlarına göre hesaplandı. Ayrıca tanımlayıcı bilgi olarak hastaların cinsiyetleri, yaşları, ISS evreleri, serum albümin, serum kalsiyum, β -2 mikroglobülin ve serum kreatinin düzeyleri incelendi.

Hastaların, yaşam durumu T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi kullanılarak elde edildi.

3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama, standart sapma ve standart hata olarak sunulmuştur. Cinsiyete göre yaşam analizinin sonuçlarının karşılaştırılmasında Kaplan-Meier yaşam analizi ve Log Rank test kullanıldı. Yaş, mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı ve RDW değerlerinin cut-off değerleri ROC-Curve formülüyle hesaplandıktan sonra elde edilen veriler Kaplan-Meier yaşam analiziyle sağ kalım analizleri yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

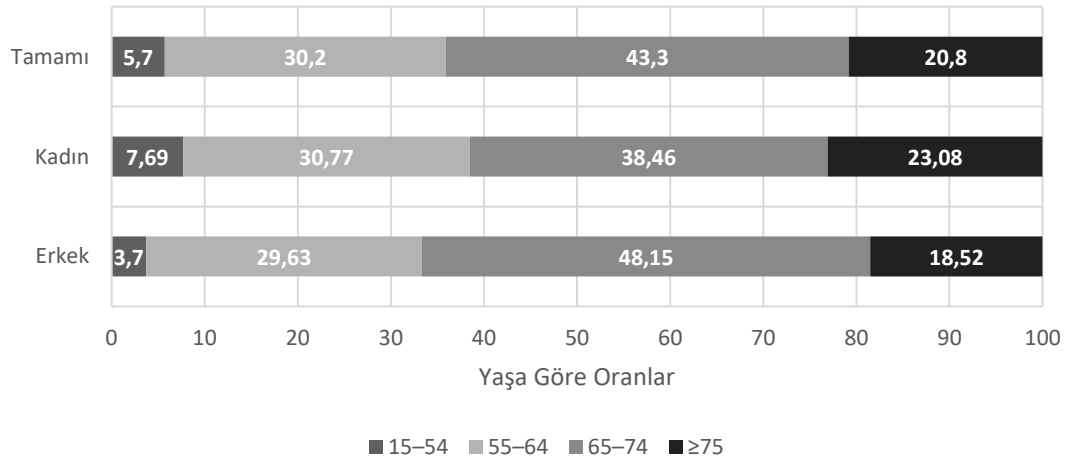
4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 40 kişi değerlendirmeye alınmış olup; tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı.

Hastaların 13'ü (%32,5) kadın, 27'si (%67,5) erkekti. Erkeklerin yaş ortalaması $68,04 \pm 7,87$ ve kadınların yaş ortalaması $69,15 \pm 11,27$ idi ($p>0,05$).

Tablo 9. Hastaların cinsiyet oranları, genel ve cinsiyete göre yaş dağılımı

	Yüzde (%)	Yaş		
		Ortalama	Ortanca	Minimum-Maksimum
Erkek	67,5	$68,04 \pm 7,87$	68	52-83
Kadın	32,5	$69,15 \pm 11,27$	67	51-89
Tüm Hastalar	100,0	$68,4 \pm 8,98$	67,5	51-89



Şekil 2. Çalışmamızın cinsiyete göre yaş dağılımları

Hastaların cinsiyete göre yaş grupları dağılımı benzerdi ($p>0,05$).

Hastaların ISS skorları incelendiğinde %17,5 evre 1, %45 evre 2 ve %37,5 evre 3 idi. ISS evrelerinin dağılımı tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların ISS dağılımı

ISS Evresi	Sayı	Oran (%)
I	7	17,5
II	18	45
III	15	37,5

Hastaların başvuruındaki serum kreatinin değerleri incelendiğinde: 2 mg/dL’den az 34 hasta ($1,01 \pm 0,29$ mg/dL), 2mg/dL ve üzerinde 6 hasta ($5,33 \pm 2,06$ mg/dL) mevcuttu. Hastaların geneline bakıldığında ise ortalama serum kreatinin değeri $1,66 \pm 1,75$ mg/dL olarak izlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların serum albümin değerleri incelendiğinde: 3,5 g/dL’den az 24 hasta ($2,82 \pm 0,32$ mg/dL), 3,5g/dL ve üzerinde 16 hasta ($3,98 \pm 0,29$ g/dL) mevcuttu. Genel ortalama serum albümin değeri $3,29 \pm 0,65$ mg/dL olarak izlenmiştir. Hastaların globülin ortalaması $5,66 \pm 2,72$ g/dL (1,7-13,5) şeklindeydi.

Hastalarımızdaki hiperkalsemi oranı sadece %7,5 idi.

Hastaların diğ er laboratuvar değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların bazı biyokimya laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Ortalama	Ortanca	Min.-Maks.
Total Protein	8,9 ± 2,5	8,3	15,9 – 5
Albümin	3,9 ± 0,65	3,15	2,2 – 4,5
Kalsiyum	10 ± 1,5	9,7	14,5 – 8,14
Fosfat	4,56 ± 1,5	4,2	2,3 – 7,96
ALP	143 ± 190	106	42 – 1266
Kreatinin	1,66 ± 1,75	1,1	0,5 – 8,6

Hastaların nötrofil ve lenfosit değerleri ve diğ er laboratuvar değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların mutlak nötrofil, mutlak lenfosit ve diğ er bazı hemogram değerlerinin dağılımı

	Ortalama	Ortanca	Min.-Maks.
Hemoglobin	9,8 ± 2,1	9,75	5,8 - 14
RBC	3,3 ± 0,7	3,25	1,7 - 4,7
WBC	6376 ± 1257	6200	4100 – 9700
MNS ^(10×103)	3,822 ± 1,488	3,35	1,8 – 8,5
MLS ^(10×103)	1,817 ± 0,79	1,8	0,4 – 3,6
RDW	16,325 ± 3	16	12 – 27

Tablo 13. Hastaların yaşlarının, mutlak nötrofil sayılarının, mutlak lenfosit sayılarının, nötrofil lenfosit oranlarının ve RDW değerlerinin ROC-Curve metoduyla elde edilen cut-off değerleri

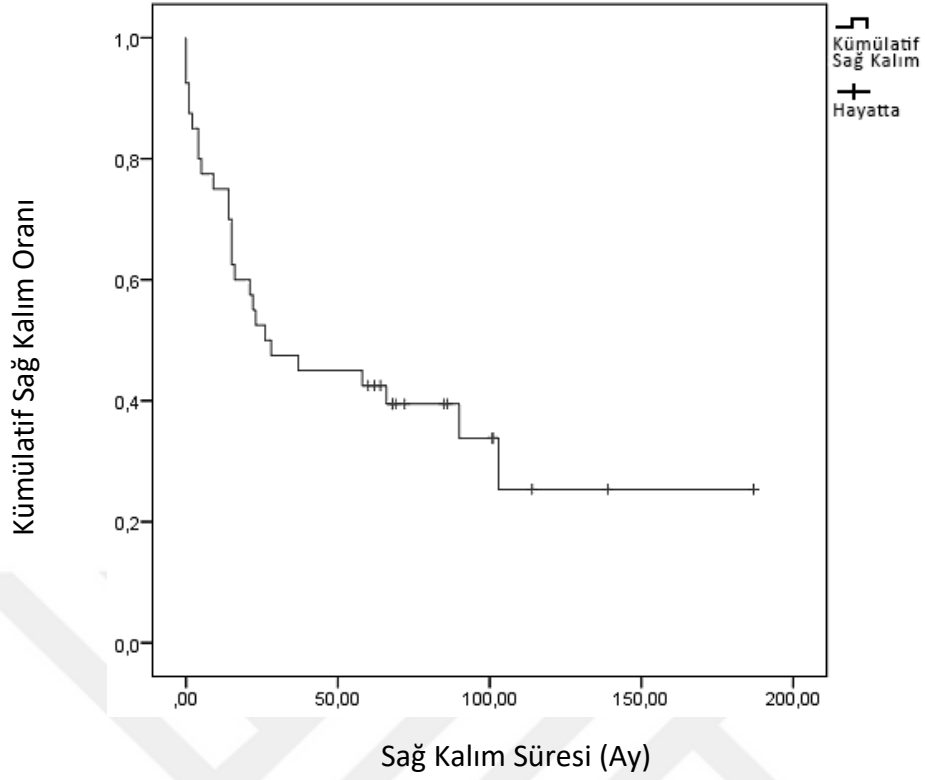
Cut-Off Değeri	
Yaş	65 Yıl
MNS	3350 / μ L
MLS	2000 / μ L
NLO	1,4
RDW	15,5 Fl

31.12.2015 tarihi itibarıyla Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi kullanılarak hastaların 26'sının (%65) exitus olduğu belirlenmiştir. 14 hasta hayatta olup Kaplan-Meier yaşam analizinde sansürlü veri olarak gözlenmiştir. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri $57,9 \pm 9,2$ (%95 CI: 39,9 - 76), ortanca sağ kalım süreleri $26 \pm 11,85$ (%95 CI: 2,76 - 49,24) aydı. Üç hasta tanı aldığı ay hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastalarda en uzun sağ kalım süresi ise 103 aydır.

Tablo 14. Tüm hastaların yaşam tablosu

Süre (Ay)	Durum	Kümülatif Sağ Kalım Oranı (%)	Kümülatif Ölüm Sayısı	Kalan Hasta
0	Exitus		1	39
0	Exitus		2	38
0	Exitus	92,5 ± 4,2	3	37
1	Exitus		4	36
1	Exitus	87,5 ± 5,2	5	35
2	Exitus	85 ± 5,6	6	34
4	Exitus		7	33
4	Exitus	80 ± 6,3	8	32
5	Exitus	77,5 ± 6,6	9	31
9	Exitus	75,0 ± 6,8	10	30
14	Exitus		11	29
14	Exitus	70 ± 7,2	12	28
15	Exitus		13	27
15	Exitus		14	26
15	Exitus	62,5 ± 7,7	15	25
16	Exitus	60 ± 7,7	16	24
21	Exitus	57,5 ± 7,8	17	23
22	Exitus	55 ± 7,9	18	22
23	Exitus	52,5 ± 7,9	19	21
26	Exitus	50 ± 7,9	20	20
28	Exitus	47,5 ± 7,9	21	19
37	Exitus	45 ± 7,9	22	18
58	Exitus	42,5 ± 7,8	23	17
60	Hayatta		23	16
62	Hayatta		23	15

64	Hayatta		23	14
66	Exitus	39,5 ± 7,8	24	13
68	Hayatta		24	12
68	Hayatta		24	11
69	Hayatta		24	10
69	Hayatta		24	9
72	Hayatta		24	8
85	Hayatta		24	7
86	Hayatta		24	6
90	Exitus	32,9 ± 8,9	25	5
101	Hayatta		25	4
101	Hayatta		25	3
103	Exitus	21,9 ± 10,7	26	2
114	Hayatta		26	1
139	Hayatta		26	0



Şekil 3. Tüm hastaların sağ kalım eğrisi

Çalışmaya alınan 27 erkek hastanın 18'i hayatını kaybetmiş, 9'u hayattadır. 13 kadın hastanın ise 8'i hayatını kaybetmiş, 5'i hayattadır.

Erkek hastaların ortalama sağ kalım süreleri $55,241 \pm 11,144$ (%95 CI: 33,399-77,083) ve ortanca sağ kalım süreleri $28 \pm 13,847$ (%95 CI: 0,86 - 55,14) aydı. İki hasta tanı aldığı ay hayatını kaybetmiştir. En uzun sağ kalım süresi ise 139 aydır.

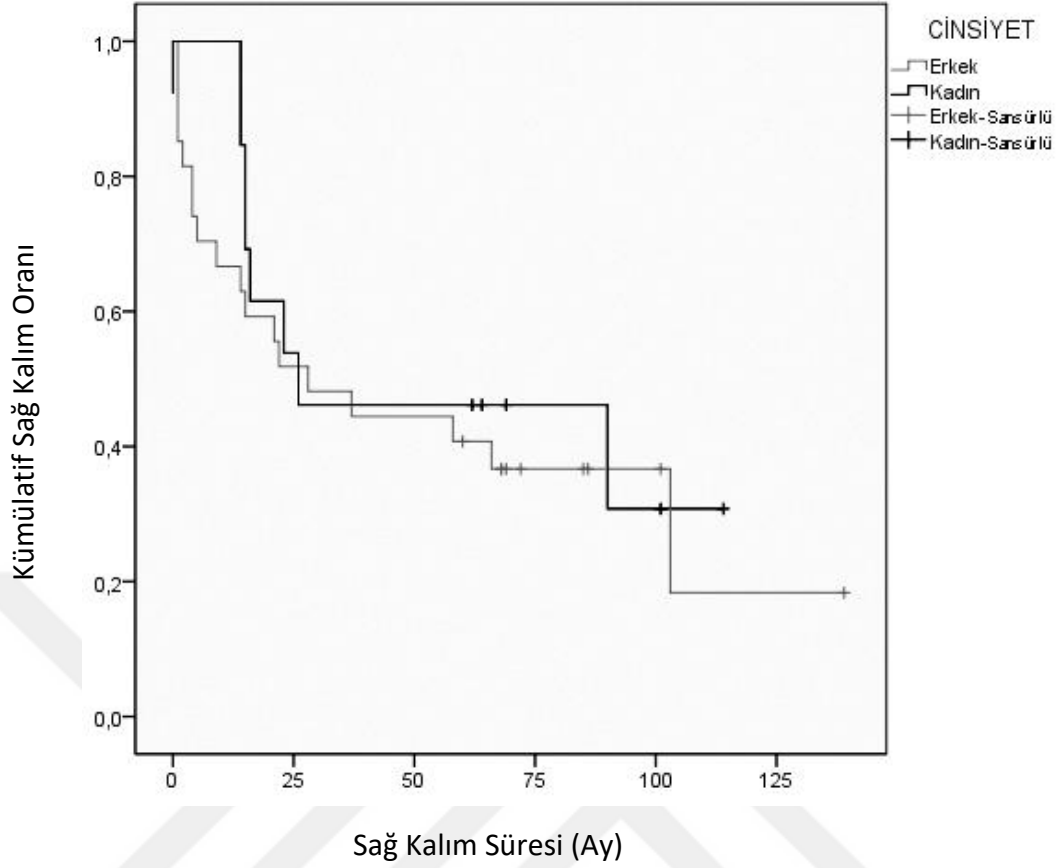
Kadın hastaların ortalama sağ kalım süreleri $57,308 \pm 12,955$ (%95 CI: 31,915 – 82,7) ve ortanca sağ kalım süreleri $26 \pm 33,253$ (%95 CI: 0 - 91,175) aydı. İlk hasta tanı aldığı ay hayatını kaybetmiştir. En uzun sağ kalım süresi ise 114 aydır.

Tablo 15. Cinsiyete göre ölüm oranları

Cinsiyet	N	Ölüm Sayısı	Sansürlü Veri
Erkek	27	18	9 (%33,3)
Kadın	13	8	5 (%38,5)
Toplam	40	26	14 (%35)

Tablo 16. Cinsiyete göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri

Cinsiyet		Sağ Kalım (Ay)	%95 Güven Aralığı
Erkek	Ortalama	55,241 ± 11,144	33,399 - 77,083
	Ortanca	28 ± 13,847	0,86 - 55,14
Kadın	Ortalama	57,308 ± 12,955	31,915 - 82,7
	Ortanca	26 ± 33,253	0 - 91,175



Şekil 4. Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi

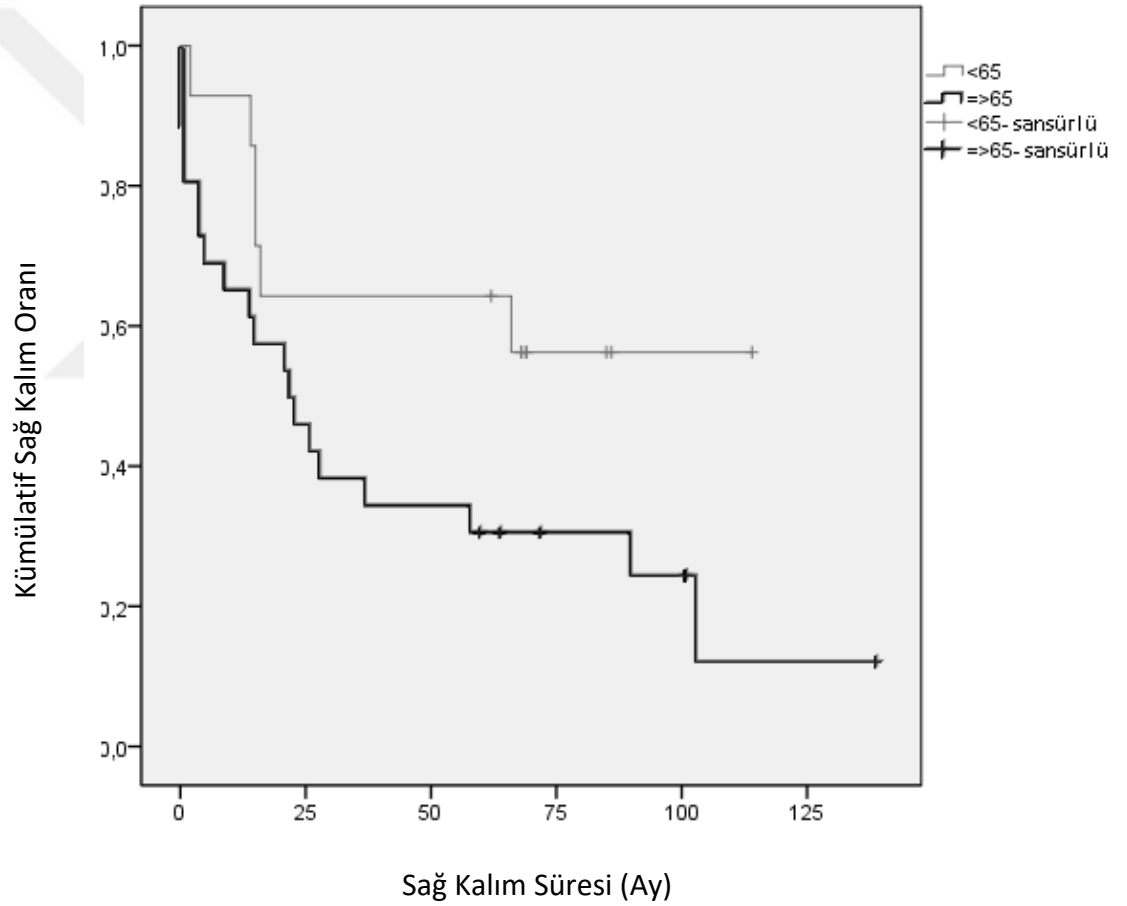
Kadın ve erkek hastaların Kaplan-Meier yaşam analizleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Yaşam analizi sonuçları benzerdi (Log Rank (Mantel Cox) kıkare değeri: 0,258, p: 0,612).

Yaş, mutlak lenfosit sayısının (MLS), mutlak nötrofil sayısının (MNS), nötrofil lenfosit oranının (NLO) ve eritrosit dağılım aralığının (RDW) değerlerinin yaşam süresine etkisinin değerlendirilmesi için her bir parametrenin cut-off değerleri ROC-Curve metoduyla elde edildi. Daha sonra elde edilen cut-off değerleri Kaplan-Meier yaşam analiziyle karşılaştırılmıştır.

Hasta yaşları için hesaplanan cut-off değeri 65 yıldır.

Tablo 17. Yaşın cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri

Yaş		Sağ Kalım (Ay)	%95 Güven Aralığı
<65	Ortalama	73,86 ± 12,8	48,8 - 99
	Ortanca	.	.
≥65	Ortalama	45,6 ± 10	26 - 65,3
	Ortanca	22 ± 7	8,26 - 35,7



Şekil 5. Yaş-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 65 yıl)

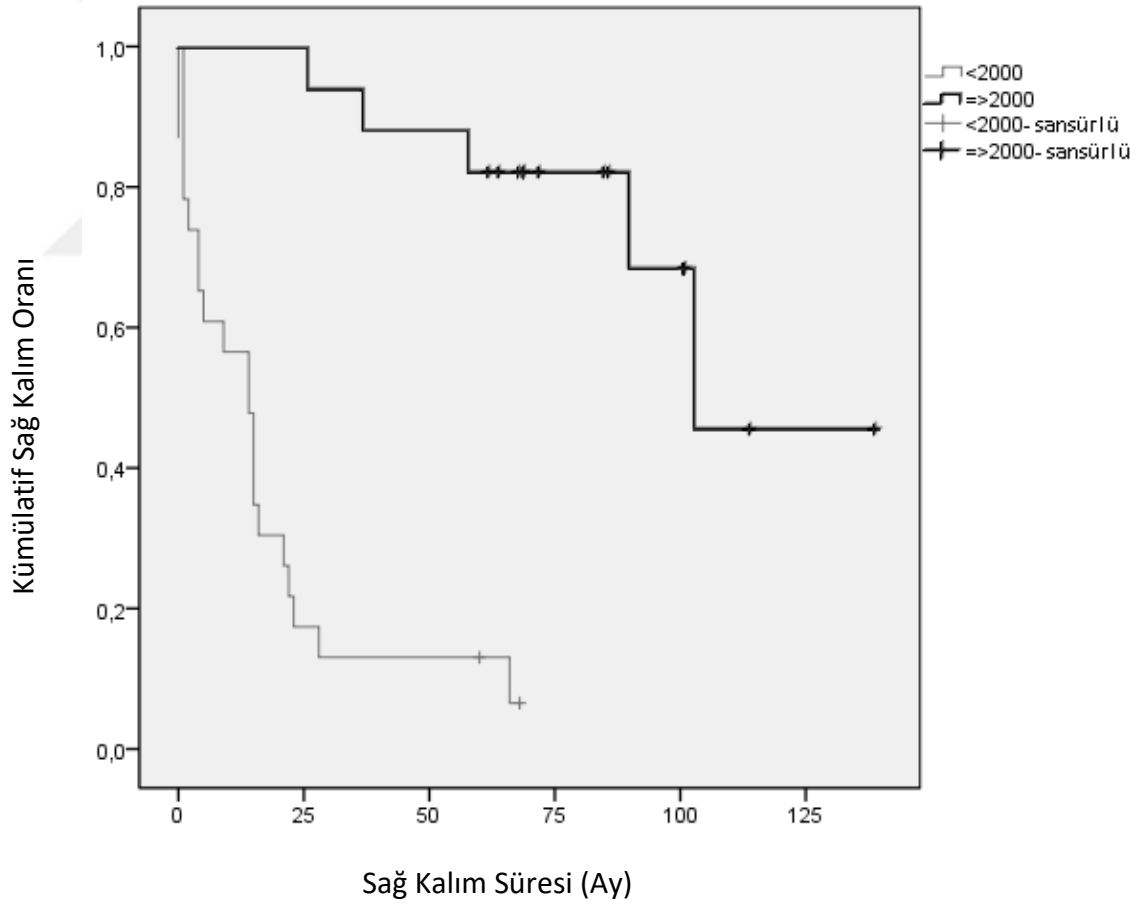
Hasta yaşlarının cut-off değerleriyle yapılan yaşam analizinde Log Rank metodu kullanıldı. Analiz, sağ kalım süresinin cut-off değeri 65 yıl ve üstü olan hasta

grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğunu gösterdi (Log Rank (Mantel Cox) kıkare değeri: 4,15, $p= 0,042$).

Mutlak lenfosit sayısı için hesaplanan cut-off değeri 2000/ μL idi.

Tablo 18. MLS cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri

MLS Cut-off (/ μL)		Sağ Kalım (Ay)	%95 Güven Aralığı
<2000	Ortalama	17,83 $\pm$ 4,3	9,36 - 26,3
	Ortanca	14 $\pm$ 2,9	8,36 - 19,6
≥ 2000	Ortalama	106,6 $\pm$ 11	84,8 - 128,4
	Ortanca	103	



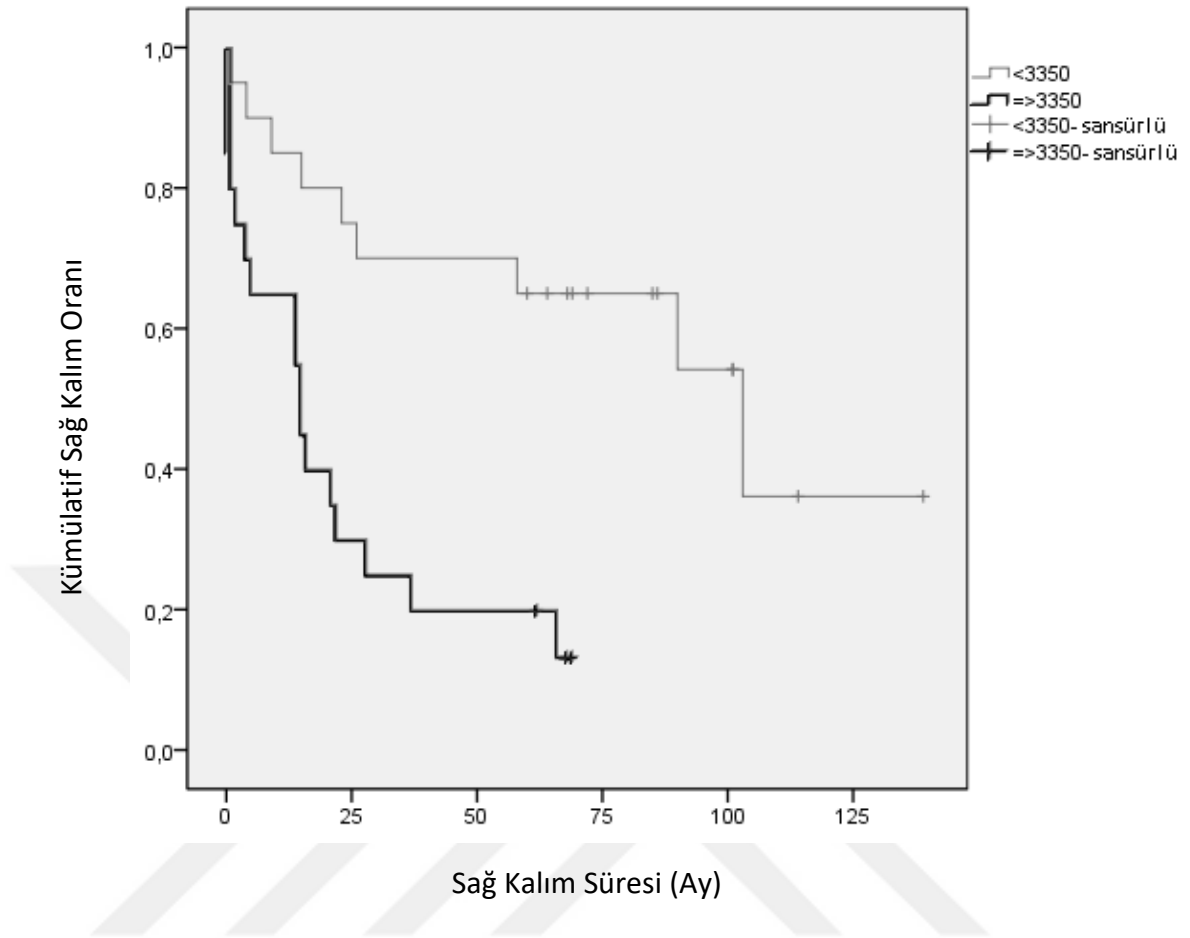
Şekil 6. MLS-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 2000/ μL)

MLS cut-off değerleri alınarak yapılan yaşam analizinde Log Rank metodu kullanıldı. Analiz, sağ kalım süresinin MLS 2000/ μ L ve üstü olan hasta grubunda olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu gösterdi (Log Rank (Mantel Cox) kıkare değeri: 27,38, $p < 0,001$).

Mutlak nötrofil sayısı için hesaplanan cut-off değeri 3350/ μ L idi.

Tablo 19. MNS cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri

MNS Cut-off (/ μ L)		Sağ Kalım	%95 Güven Aralığı
<3350	Ortalama	85,34 $\pm$ 12,8	60 - 110
	Ortanca	103 $\pm$ 26,8	50,5 - 155,5
≥ 3350	Ortalama	23,3 $\pm$ 5,45	12,6 - 34
	Ortanca	15 $\pm$ 1,1	12,8 – 17,2



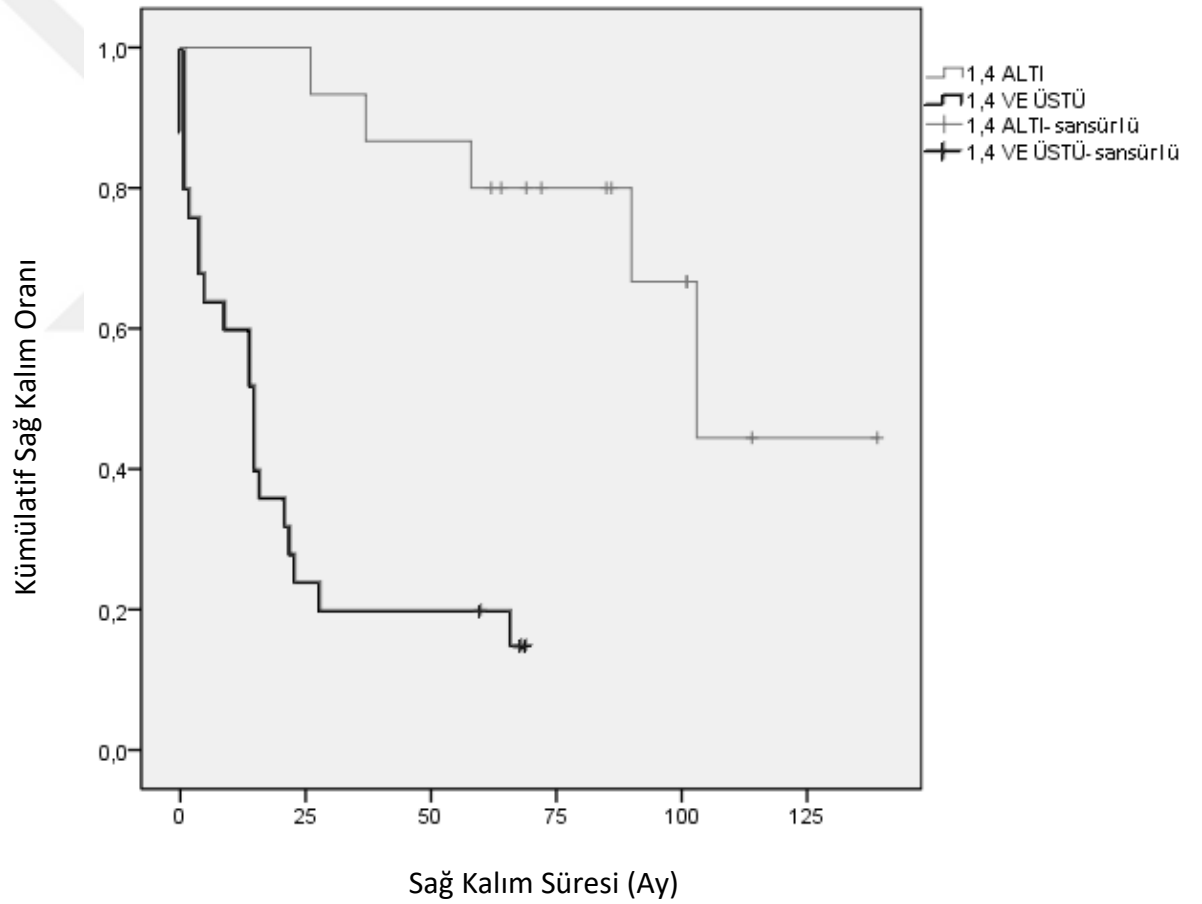
Şekil 7. MNS-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 3350/μL)

MNS cut-off değerleri kullanılarak yapılan yaşam analizinde yine Log Rank metodu kullanıldı. Sağ kalım süresinin, MNS 3350/μL ve üstü olan hasta grubunda olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğunu gösterdi (Log Rank (Mantel Cox) kikare değeri: 11,3 , $p=0,001$).

Nötrofil lenfosit oranının (NLO) hesaplanan cut-off değeri $1,4 \times 10^3 /\mu\text{L}$ idi.

Tablo 20. NLO cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri

NLO Cut-off ($10^3 / \mu\text{L}$)		Sağ Kalım	%95 Güven Aralığı
<1,4	Ortalama	$104,73 \pm 11,6$	82 – 127,46
	Ortanca	103 ± 12	79,28 - 126,7
$\geq 1,4$	Ortalama	$22 \pm 4,9$	12,44 – 31,58
	Ortanca	$15 \pm 2,9$	9,24 – 20,76



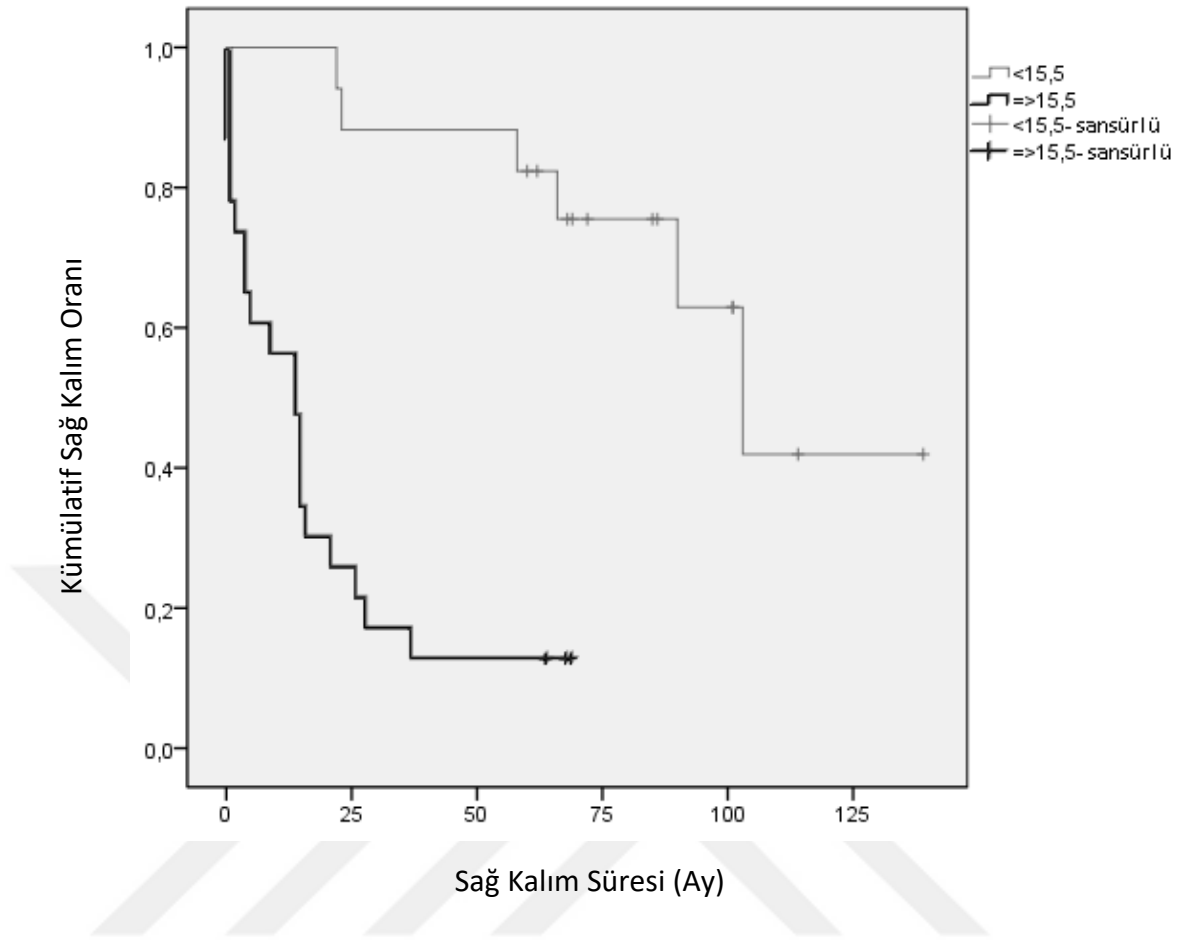
Şekil 8. NLO-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: $1,4 \times 10^3 / \mu\text{L}$)

NLO cut-off değerleriyle yapılan yaşam analizinde Log Rank metodu kullanıldı. Analiz, sağ kalım süresinin cut-off değeri $1,4 \times 10^3$ / μ L altındaki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu gösterdi (Log Rank (Mantel Cox) kıkare değeri: 18,13, $p < 0,001$).

Eritrosit dağılım aralığı (Red Cell Distribution Width - RDW) için hesaplanan cut-off değeri 15,5 fL idi.

Tablo 21. RDW cut-off değerine göre ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri

RDW Cut-off (fL)		Sağ Kalım (Ay)	%95 Güven Aralığı
<15,5	Ortalama	101,8 $\pm$ 11,37	79,5 – 124,1
	Ortanca	103 $\pm$ 12	79,1 – 126,9
$\geq 15,5$	Ortalama	18,8 $\pm$ 4,5	10 – 27,7
	Ortanca	14 $\pm$ 2,9	8,36 – 19,6



Şekil 9. RDW-sağ kalım eğrisi (cut-off değeri: 15,5 fL)

RDW cut-off değerleri için yapılan yaşam analizinde Log Rank metodu kullanıldı. Analiz, sağ kalım süresinin RDW değeri 15,5 fL altındaki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu gösterdi (Log Rank (Mantel Cox) kıkare değeri: 21,3, $p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

Multipl miyelom kemik destrüksiyonu, anemi, renal ve immünolojik bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Bu komplikasyonlar yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle osteolitik lezyonlar, ağrı, anemi, böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar ve periferik nöropati gibi komplikasyonlar için profilaktik ve destek tedavisi MM hastalarında temel tedavilerin yanında önem arzeder (64).

Geliştirilen ilaçlarla MM hastalarının ortalama sağ kalım süresi uzamaktadır. Buna rağmen MM hâlâ inkürabl plazma hücreli bir malignitedir (65). Çin’de yapılan araştırmalarda Bortezomib ve Talidomid gibi yeni ilaçların geliştirilmesiyle birlikte tam remisyon oranı arttırılmış; 5 yıllık sağ kalım oranı %24’ten %34’lere kadar ulaşmıştır (66).

Diğer birçok malignitede olduğu gibi Multipl Miyelom’da da hastaların takip ve tedavisinin planlanmasında prognostik değişkenlerin tespiti büyük önem arz etmektedir.

1973 yılından bugüne kemik litik lezyon varlığı, monoklonal protein düzeyi, serum düzeltilmiş kalsiyum seviyesi, hemoglobin düzeyi, serum kreatinini, kan-üre nitrojeni, Durie-Salmon klinik evrelemesi, uluslararası evreleme sistemi (International Staging System), revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (Revised International Staging System), performans durumu, trombosit sayısı, yaş, serum β -mikroglobülin, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi ve plazma hücresi morfolojisi gibi birçok prognostik faktör ve prognostik değerlendirme sistemi bulunmuştur (4, 6).

Çalışmamızda incelediğimiz parametrelerde yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerin yanında mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve nötrofil lenfosit oranı ve eritrosit dağılım aralığı (RDW) değerlerini inceledik.

Çalışmamıza 27 erkek, 13 kadın olmak üzere toplamda 40 MM tanılı hasta alındı. Erkek ve kadın hastaların oranları sırasıyla %67,5 ve %32,5 idi. Erkeklerin ortalanca yaşı 68, kadınların ortalanca yaşları 67 idi. Tüm hastaların ortalanca yaşları ise 67,5 idi.

Çalışmamızda ilk olarak Kronik Miyeloid Lösemi (67) ve Akut Miyeloid Lösemi (68) gibi bazı hematolojik malignitelerde prognostik önemi olduğu bildirilmiş olan cinsiyet değerlendirmeye alındı.

MM hastalarında cinsiyet ve sağ kalım ilişkisinin değerlendirdiği ve Ludwig ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 50 yaşından genç ve yaşlı hastaların sağ kalım süreleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmedi (69).

Lee ve arkadaşlarının cinsiyete göre ortalama sağ kalım analizinde de benzer şekilde cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (70).

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına paralel şekilde sonuçlanmış ve cinsiyetin sağ kalım süresine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü.

Çalışmamızda ikinci olarak MM tanılı hastalarda sağ kalımı etkileyen önemli faktörlerden biri olan hasta yaşlarının sağ kalım üzerine olan etkilerini değerlendirdik.

Ege ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaşlarının sağ kalım süreleriyle olan ters orantılı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (71).

Merchionne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 yıldan fazla yaşayan hastaların yaşları karşılaştırıldı. Analizleri sonucunda tanı anında 65 yaşından genç olan MM tanılı hastaların daha uzun sağ kalım süresine sahip oldukları istatistiksel olarak gösterildi (72).

Chretien ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hastaların yaşları karşılaştırılmıştır. 60 yaşın üzerindeki hastaların, 60 yaşın altındaki hastalara göre daha az sağ kalım süresine sahip oldukları görüldü (73).

Ludwig ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 50 yaşından genç ve yaşlı olacak şekilde hastaları iki gruba ayırmışlar ve genç hastalarda iyi prognostik faktörlerin daha fazla olduğunu, dolayısıyla 50 yaşından büyük hastaların daha kötü bir sağ kalım oranına sahip oldukları nı izlemişlerdir (69).

Romano ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş ile prognozun değerlendirmesinde kullanılan ISS evreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuç olarak yaşın istatistiksel olarak ISS evresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (74).

Lee ve arkadaşlarının yaş ile ortalama sağ kalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri analizinde de yaştaki artışın sağ kalım üzerinde olumsuz bir parametre olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (70).

Yaş ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da hastaların tanı anındaki yaşlarının (Yaşın çalışmamızda ki cut-off değeri: 65 yıl), sağ kalım sürelerinin öngörülebilmesinde önemli bir parametre olabileceğini bulduk.

Yukarda görüldüğü üzere değerlendirmeye aldığımız demografik özelliklerin sonuçları (yaş ve cinsiyet) diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda MM tanısı almış hastaların demografik özelliklerine ek olarak prognozunu etkileyen rutin hemogram sonuçlarını değerlendirdik.

Literatürde yapılan çalışmalarda mutlak lenfosit sayısının prognozu etkileyen önemli faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bu konuda Ege ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada yeni tanı almış olan Multipl Miyelom hastalarında MLS'nin

ortalama sağ kalıma olan etkisi değerlendirilmiş ve MLS'ndaki artışın sağ kalıma olumlu yönde katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (71).

Shin ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları ve MLS ile sağ kalım süresini inceledikleri araştırmada cut-off değeri olarak 1400 / μ L almışlardır. Çalışma sonucunda yüksek MLS ile sağ kalım süresi arasında doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (75).

Çalışmamızda da MLS'nin (MLS'nin çalışmamızdaki cut-off değeri: 2000 / μ L) sağ kalıma olan etkisi değerlendirilmiştir. MLS'nin sağ kalım süresine etkili ve MLS'ndaki artışın sağ kalım süresinde de artış yönünde etkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamız da değerlendirdiğimiz laboratuvar değerlerinden diğeri ise MNS'ydı. Chen ve arkadaşlarının diffüz large cell lenfoma tanılı hastalardaki çalışmasında MNS'ndaki artışın sağ kalım süresi üzerinde negatif bir etkisi olduğu görülmüştür (76). Literatürde MM tanılı hastalarda MNS'nin sağ kalıma etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ışığında; MNS (MNS'nin çalışmamızdaki cut-off değeri: 3350/ μ L) yüksekliğinin sağ kalım süresi üzerinde olumsuz bir prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Çalışmamız da MM tanısı almış hastaların prognozunu etkileyebileceğini düşündüğümüz diğer önemli bir parametrede nötrofil lenfosit oranıdır.

Nötrofil lenfosit oranının birçok solid tümörde ve lenfomalarda negatif prognostik etkisinin olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (74). Templeton ve arkadaşlarının NLO'nın solid tümörlerdeki sağ kalım süresiyle ilişkisini değerlendirdikleri meta analizde bu orandaki artışın sağ kalım süresi üzerinde negatif bir prognostik faktör olduğu düşünülmüştür (77). Koh ve arkadaşları NLO'nın, Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda sağ kalım süresi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir (78).

Kelkitli ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, hastaların NLO değerini 2'nin altı veya 2 ve üzeri olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Çalışma sonunda nötrofil lenfosit oranının sağ kalıma etkili prognostik bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada nötrofil lenfosit oranı 2 ve üzerinde olanlarda sağ kalım süresinin daha az olduğu bildirilmiştir (79).

Wongrakpanich ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada nötrofil lenfosit oranının cut-off değerini 2,78'i almışlardır. Bu cut-off değerine göre yapılan yaşam analizinde de 2,78 ve üzerinde ki hasta grubunda sağ kalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek NLO olan hastalarda daha düşük hemoglobin, serum albümin ve GFR; daha yüksek β -2 mikroglobülin ve evre olduğu görülmüştür (80).

Romano ve arkadaşlarının 2015 yılında çok merkezli çalışmasında nötrofil lenfosit oranının ISS evresiyle muhtemel ilişkisi dolayısıyla sağ kalıma etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada; Romano ve arkadaşları nötrofil lenfosit oranını cut-off değerini önceki çalışmalara dayanarak 2 almışlardır. Bu çalışmada da yüksek NLO'nın negatif prognostik bir parametre olduğu görülmüştür (74).

Yukarıda bahsedilen çalışma sonuçlarından farklı olarak Azab ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada ise nötrofil lenfosit oranları gruplandırılarak sağ kalım analizi yapılmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan sonuç ise NLO ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı yönünde olmuştur (81).

Bizim çalışmamızda yeni tanı Multipl Miyelom hastalarının nötrofil lenfosit oranının sağ kalıma olan etkisinin değerlendirmek için yaptığımız istatistiksel analizler (NLO'nın çalışmamızdaki cut-off değeri: 1,4) NLO'nın negatif bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan diğer bir rutin hemogram parametresi ise RDW idi. RDW, periferik kandaki matür eritrositlerin boyut farklılıklarını ve kemik iliğinin inefektif eritropoezini yansıtmaktadır. Anemi nedenlerinin ayırıcı tanısında

uzun süredir rutin olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklar, akut-kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve kritik seviyedeki hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda kullanılabilecek bir biyomarker olduğu bildirilmektedir (70).

Lee ve arkadaşlarının MM hastalarında RDW ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir çalışmada RDW değeri normal değerlerde olanlarda ($\leq 14,5$) olaysız sağ kalım süreleri daha uzun olduğu görülürken; tüm sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı dikkati çekmiştir.

Tarafımızca yapılan çalışmada ise hastaların RDW değerleri (RDW değerinin çalışmamızdaki cut-off değeri: 15,5 Fl) ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RDW değeri düşük olan hastalarda daha uzun sağ kalım süreleri istatistiksel olarak gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak MM'lu hastalarda yaptığımız retrospektif çalışmada cinsiyetin sağ kalım süresi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı; yaşın, MLS'nin, MNS'nin, NLO'nın ve RDW'nin sağ kalım süreleri üzerinde anlamlı etkileri olduğunu bulduk.

Multipl Miyelom prognozunda etkilerini değerlendirdiğimiz bu parametreler (MLS, MNS, NLO, RDW) ucuz ve kolaylıkla ulaşılabilir. Bu özellikleri onları, hastaların takip ve tedavisinin planlanmasında genetik markerlar ve gen ekspresyon profilleri gibi pahalı ve her merkezde bulunmayan diğer parametrelerin bir adım önüne geçirmektedir.

Multipl Miyelomalı hastalarda prognostik faktörlerin daha geniş çalışmalarla da değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Rajkumar SV, Kyle RA. Plazma Hücre Hastalıkları. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil Medicine. 1. 24. ed.2011. p. 1426-37.
2. Palumbo A, Cerrato C. Diagnosis and therapy of multiple myeloma. The Korean Journal of Internal Medicine. 2013;28(3):263-73.
3. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plazma Hücre Hastalıkları. In: Fauci SA, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 1. İstanbul: Nobel Tip Kitabevi; 2013. p. 700-7.
4. Network NCC. Multiple Myeloma (Version: 3.2016) 2016 [Web Sayfası: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf].
5. Rajkumar SV. Treatment of Multiple Myeloma. Nature reviews Clinical oncology. 2011;8(8):479-91.
6. Umeda M, Okuda S, Izumi H, Nagase D, Fujimoto Y, Sugawara Y, et al. Prognostic Significance Of The Serum Phosphorus Level And Its Relationship With Other Prognostic Factors In Multiple Myeloma. Annals of hematology. 2006;85(7):469-73.
7. Fonseca R, Monge J, Dimopoulos MA. Staging And Prognostication Of Multiple Myeloma. Expert Review of Hematology. 2014;7(1):21-31.
8. Calderwood SK. Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution, and Therapy Resistance: An Opportunity for Multitargeting Therapy. Discovery Medicine. 2013;15(82):188-94.
9. Braggio E, Fonseca R. Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma: Springer; 2013.

10. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kumar S. Multiple Myeloma. Wintrobe's Clinical Hematology. 13. ed: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer; 2014. p. 2046-97.
11. Kyle RA. Multiple Myeloma: How Did It Begin? Mayo Clin Proc. 1994;69(7):680-3.
12. Durie BG. Staging And Kinetics Of Multiple Myeloma. Semin Oncol. 1986;13(3):300-9.
13. Campagnaro EL JS, Uno H, et al. Survival Outcomes in Elderly Patients With Plasma Cell Myeloma: The Three-Decade Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Experience. J Clin Oncol. 2011;29.
14. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013;63(1):11-30.
15. Landgren O, Weiss BM. Patterns Of Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance And Multiple Myeloma In Various Ethnic/Racial Groups: Support For Genetic Factors In Pathogenesis. Leukemia. 2009;23(10):1691-7.
16. Lu J, Chen W, Huo Y, Huang X, Hou J. Clinical Features And Treatment Outcome In Newly Diagnosed Chinese Patients With Multiple Myeloma: Results Of A Multicenter Analysis. Blood Cancer Journal. 2014;4(8):e239.
17. Nau KC, Lewis WD. Multiple Myeloma: Diagnosis And Treatment. American Family Physician. 2008;78(7):853-9.
18. Tricot G. Multiple Myeloma And Other Plasma Cell Disorders. In: Hoffman R, Benz JE, Shattil S, Furie B, Silberstein L, McGlave P, et al., editors. Hematology Basic Principles and Practice. 5. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 1387-412.

19. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, N Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11. ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2583-635.
20. De Roos AJ, Baris D, Weiss N, Herrinton LJ. Multiple Myeloma. In: David Schottenfeld D, Fraumeni JFJ, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. Newyork: Oxford University Press; 2006. p. 919-45.
21. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk Of Cancer In People With AIDS. Aids. 1999;13(7):839-43.
22. Gharagozloo S, Khoshnoodi J, Shokri F. Hepatitis C Virus Infection In Patients With Essential Mixed Cryoglobulinemia, Multiple Myeloma And Chronic Lymphocytic Leukemia. Pathol Oncol Res. 2001;7(2):135-9.
23. An J, Lichtenstein AK, Brent G, Rettig MB. The Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) Induces Cellular Interleukin 6 Expression: Role Of The KSHV Latency-Associated Nuclear Antigen And The AP1 Response Element. Blood. 2002;99(2):649-54.
24. Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler H, Fritz E, et al. Predictive Role Of Interphase Cytogenetics For Survival Of Patients With Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2000;18(4):804-12.
25. Ralph QM, Brisco MJ, Joshua DE, Brown R, Gibson J, Morley AA. Advancement Of Multiple Myeloma From Diagnosis Through Plateau Phase To Progression Does Not Involve A New B-Cell Clone: Evidence From The Ig Heavy Chain Gene. Blood. 1993;82(1):202-6.
26. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple Myeloma. Lancet. 2009;374(9686):324-39.

27. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent Major Improvement in Long-Term Survival Of Younger Patients With Multiple Myeloma. *Blood*. 2008;111(5):2521-6.
28. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):1046-60.
29. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Plasma Cell Disorders. *Hematology in Clinical Practice*. 5. ed: The McGraw-Hill; 2010. p. 319-33.
30. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple Myeloma: Clinical Features And Indications For Therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):553-68.
31. Kyle RA. Multiple Myeloma: An Overview in 1996. *Oncologist*. 1996;1(5):315-23.
32. Baur A, Stäbler A, Nagel D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, et al. Magnetic Resonance Imaging As A Supplement For The Clinical Staging System Of Durie And Salmon? *Cancer*. 2002;95(6):1334-45.
33. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The Role Of The Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in The Development Of Osteolytic Lesions In Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2483-94.
34. Raje N, Roodman GD. Advances in The Biology And Treatment Of Bone Disease In Multiple Myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(6):1278-86.
35. Oyajobi BO. Multiple Myeloma/Hypercalcemia. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9 Suppl 1:S4.
36. Niesvizky R, Warrell RP, Jr. Pathophysiology And Management Of Bone Disease In Multiple Myeloma. *Cancer Invest*. 1997;15(1):85-90.

37. Fattori E, Della Rocca C, Costa P, Giorgio M, Dente B, Pozzi L, et al. Development Of Progressive Kidney Damage And Myeloma Kidney In Interleukin-6 Transgenic Mice. *Blood*. 1994;83(9):2570-9.
38. Hoffbrand AV, Moss PAH. Multiple Myeloma and Related Disorders. *Essential Haematology*. 6. ed: Blackwell Publishing Ltd.; 2011.
39. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal Failure In Multiple Myeloma: Reversibility And Impact On The Prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):175-81.
40. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple Myeloma. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(9):2533-45.
41. Şahin B. Multipl Myelomda Böbrek Hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*. 2008(1):65-8.
42. Kapadia SB. Multiple Myeloma: A Clinicopathologic Study Of 62 Consecutively Autopsied Cases. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(5):380-92.
43. Katagiri D, Noiri E, Hinoshita F. Multiple Myeloma and Kidney Disease. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
44. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
45. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation Of Anaemia In Patients With Multiple Myeloma And Lymphoma: Findings Of The European Cancer Anaemia Survey. *European Journal Of Haematology*. 2006;77(5):378-86.
46. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological Aspects of Multiple Myeloma And Related Disorders. *Best practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18(4):673-88.

47. Pollard JD, Young GA. Neurology And The Bone Marrow. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63(6):706-18.
48. Keskin A. Multipl Myelomda Nörolojik Sorunlar ve Tedavi Yaklaşımları. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2008;1(1):69-74.
49. Ündar L. Multipl Miyelom: Tanı. 35 Ulusal Hematoloji Kongresi; Antalya 2009.
50. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement And Guidelines Regarding The Current Role Of İmaging Techniques in The Diagnosis And Monitoring Of Multiple Myeloma. Leukemia. 2009;23(9):1545-56.
51. Dinter DJ, Neff WK, Klaus J, Bohm C, Hastka J, Weiss C, et al. Comparison Of Whole-Body MR İmaging And Conventional X-Ray Examination İn Patients With Multiple Myeloma And İmplications For Therapy. Annals of hematology. 2009;88(5):457-64.
52. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in The Assessment Of Bone İnvolverment İn Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Preliminary Results. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2006;33(5):525-31.
53. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013.
54. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma: Medical Scientific Advisory Group To The Myeloma Foundation Of Australia; 2015.
55. Mikhael JR. A Practical Approach To Relapsed Multiple Myeloma. ASH Education Program Book. 2014;2014(1):262-7.

56. Jakubowiak A, editor Management Strategies For Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives. Seminars in Hematology; 2012: Elsevier.
57. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved Survival in Multiple Myeloma And The Impact Of Novel Therapies. Blood. 2008;111(5):2516-20.
58. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines For Supportive Care In Multiple Myeloma 2011. British Journal of Haematology. 2011;154(1):76-103.
59. Gupta M, Pal RAGK, Tikoo D. Multiple Myeloma: The Disease And Its Treatment. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2013:103-21.
60. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic Abnormalities and Survival in Multiple Myeloma: The Experience Of The Intergroupe Francophone Du Myelome. Blood. 2007;109(8):3489-95.
61. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical Implications of t (11; 14)(q13; q32), t (4; 14)(p16. 3; q32), and -17p13 in Myeloma Patients Treated with High-dose Therapy. Blood. 2005;106(8):2837-40.
62. Zhan F, Huang Y, Colla S, Stewart JP, Hanamura I, Gupta S, et al. The Molecular Classification of Multiple Myeloma. Blood. 2006;108(6):2020-8.
63. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, et al. Prognostic Value of Pretreatment Serum β -2 Microglobulin in Myeloma: A Southwest Oncology Group Study. Blood. 1990;75(4):823-30.

64. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
65. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations For The Treatment Of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(18):2347-57.
66. Wang Q, Wang Y, Ji Z, Chen X, Pan Y, Gao G, et al. Risk Factors For Multiple Myeloma: A Hospital-Based Case–Control Study In Northwest China. *Cancer Epidemiology*. 2012;36(5):439-44.
67. Berger U, Maywald O, Pfirrmann M, Lahaye T, Hochhaus A, Reiter A, et al. Gender Aspects In Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Results From Randomized Studies. *Leukemia*. 2005;19(6):984-9.
68. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, Cassileth PA, Tallman MS, Paietta E, et al. Long-Term Survival In Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*. 1997;80(S11):2205-9.
69. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma In Patients Younger Than Age 50 Years Presents With More Favorable Features And Shows Better Survival: An Analysis Of 10 549 Patients From The International Myeloma Working Group. *Blood*. 2008;111(8):4039-47.
70. Lee H, Kong S-Y, Sohn JY, Shim H, Youn HS, Lee S, et al. Elevated Red Blood Cell Distribution Width As A Simple Prognostic Factor In Patients With Symptomatic Multiple Myeloma. *BioMed Research International*. 2014;2014.
71. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction Of Survival Using Absolute Lymphocyte Count For Newly Diagnosed

Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Study. *British Journal of Haematology*. 2008;141(6):792-8.

72. Merchionne F, Procaccio P, Dammacco F. Long-Term Survival in Multiple Myeloma: A Single-Center Experience. *Clinical and Experimental Medicine*. 2008;8(3):133-9.

73. Chretien M-L, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age Is A Prognostic Factor Even Among Patients With Multiple Myeloma Younger Than 66 Years Treated With High-Dose Melphalan: The IFM Experience On 2316 Patients. *Haematologica*. 2014;99(7):1236-8.

74. Romano A, Parrinello N, Consoli M, Marchionni L, Forte S, Conticello C, et al. Neutrophil To Lymphocyte Ratio (NLR) Improves The Risk Assessment Of ISS Staging In Newly Diagnosed MM Patients Treated Upfront With Novel Agents. *Annals of hematology*. 2015;94(11):1875-83.

75. Shin S-J, Roh J, Kim M, Jung MJ, Koh YW, Park C-S, et al. Prognostic Significance of Absolute Lymphocyte Count/Absolute Monocyte Count Ratio at Diagnosis in Patients with Multiple Myeloma. *Korean Journal of Pathology*. 2013;47(6):526-33.

76. Chen Y, Rodriguez MA, Feng L, Bi W, Zhang L, Wang M. Peripheral Absolute Neutrophil, Monocyte and Lymphocyte Counts and Clinical Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2014;124(21):4416-.

77. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).

78. Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. Prognostic Significance Of The Ratio Of Absolute Neutrophil Count To Absolute Lymphocyte Count In Classic Hodgkin Lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138(6):846-54.

79. Kelkitli E, Atay H, Çilingir F, Güler N, Terzi Y, Özatlı D, et al. Predicting Survival For Multiple Myeloma Patients Using Baseline Neutrophil/Lymphocyte Ratio. *Annals of hematology*. 2014;93(5):841-6.
80. Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, Candelario N, Mittal V, Pomerantz S, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Multiple Myeloma: A Retrospective Study. *Blood*. 2015;126(23):1776-.
81. Azab B, Vivekanandarajah A, Naboush A, Sater HA, Farhan M, Patel NJ, et al. Elevated Neutrophil: Lymphocyte Ratio Does Not Predict Survival In Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2013;122(21):5336-.