



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA KEMİK
KOMPLİKASYONU, TROMBOZ VE
ENFEKSİYONA YÖNELİK UYGULANAN
PROFİLAKSİLERİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semih ÖZEROL

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA KEMİK
KOMPLİKASYONU, TROMBOZ VE
ENFEKSİYONA YÖNELİK UYGULANAN
PROFİLAKSİLERİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semih ÖZEROL

Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Üyesi Utku İltar

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabır ve nezaketle ilgilenen değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Utku İltar'a

Bana olan sevgi ve sonsuz güvenleriyle tez çalışma sürecinde de hep yanımda bulunan annem Ümmügöl Özerol, babam Tuncay Özerol, kardeşlerim Abid Samed Özerol ve Elif Özerol'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hastalığın Tanımı	4
2.2. Multipl Myelom Tarihçesi	4
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Patogenez.....	6
2.5. Klinik Belirti Ve Bulgular	9
2.5.1. Multipl myelom ve anemi.....	9
2.5.2. Multipl myelom ve hiperkalsemi	10
2.5.3. Multipl myelom ve kemik tutulumu	10
2.5.4. Multipl myelom ve böbrek yetmezliği.....	11
2.5.5. Multipl myelom ve nörolojik bulgular.....	12
2.5.6. Multipl myelom ve enfeksiyon	12
2.5.7. Multipl myelom ve tromboemboli	13
2.6. Tanı	15
2.7. Evreleme Ve Prognoz	19
2.8. Tedavi	22
2.8.1. Otolog kök hücre nakli'ne uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisi	23
2.8.2. Otolog kök hücre nakli'ne uygun olmayan hastalarda indüksiyon tedavisi	24
2.8.3. Otolog kök hücre nakli	26
2.8.4. Allojenik kök hücre nakli.....	26
2.8.5. İdame tedavisi	26
2.8.6. Nüks multipl myelom tedavisi.....	27
2.8.7. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. VERİ ANALİZİ.....	33
5. BULGULAR.....	34

6. TARTIŞMA.....	47
7. SONUÇLAR :	52
8. ÖZET.....	54
9. ABSTRACT	57
10. KAYNAKLAR.....	59
11. EKLER.....	81
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	81



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MM	Multipl Myelom
IMiD	İmmünmodölatör ilaç
VTE	Venöz tromboembolizm
VKI	Vücut kitle indeksi
CVP	Santral venöz kateter
MİKH	Myelom ilişkili kemik hastalığı
RZV	Rekombinant zoster aşısı
MGUS	Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
OKHN	Otolog kök hücre nakli
SMM	Smoldering multiple myeloma
IGH	Ağır zincir immünglobulin
IGL	Hafif zincir immünglobulin
RANKL	Reseptör aktivatör faktör kappa b ligandı
OPG	Osteoprotegerin
VCAM 1	Vasküler hücre adezyon molekül 1'e
MIP-1a	Makrofaj inflamatuvar protein 1a'nın
IL-6	İnterlökin 6
IL-1β	İnterlökin 1β
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
IL-3	İnterlökin 3
DKK1	Dickkopf1
TNF	Tümör nekroz faktör

BT	Bilgisayarlı tomografi
MR	Manyetik rezonans
PET	Pozitron emisyon tomografisi
VWF	Von Willebrand faktör
ADP	Adenozin difosfat
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı Heparin
DSS	Durie salmon skorlaması
ISS	Uluslararası evreleme sistemi
R-ISS	Revize uluslararası evreleme sistemi
CCI	Charlson komorbidite indeksi
IMWG	Uluslararası myelom çalışma grubu
VRD	Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon
RD	Lenalidomid ve deksametazon
PFS	Progresyonsuz sağkalım
OS	Genel sağkalım
PI	Proteozom inhibitörü
DRD	Daratumumab, lenalidomid ve deksametazon
Dara-VRD	Daratumumab, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon
VTD	Bortezomib, talidomid ve deksametazon
VCD	Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon
KRD	Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
VAD	Vinkristin, doksorubisin (adriamisin), deksametazon
VTD-PACE	Bortezomib, talidomid, deksametazon, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid
MPT	Melfalan, prednizon ve talidomid

CR	Tam yanıt
IRD	İksazomib, lenalidomid, deksametazon
KPD	Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon
DVD	Daratumumab, bortezomib,deksametazon



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Impede VTE skorlaması	15
Tablo 2.2. CRAB-SLİM kriterleri	17
Tablo 2.3. MGUS, SMM ve MM tanı kriterleri	18
Tablo 2.4. Durie Salmon evreleme sistemi.....	19
Tablo 2.5. Uluslararası Evreleme Sistemi(ISS).....	20
Tablo 2.6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi(R-ISS).....	20
Tablo 2.7. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu Tedavi Yanıt Kriterleri.....	29
Tablo 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri	34
Tablo 5.2. Ek Hastalık Öyküsü.....	34
Tablo 5.3. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksiler	35
Tablo 5.4. Tromboemboli Profilaksisi	35
Tablo 5.5. Tedaviler	36
Tablo 5.6. Fraktür Gelişen Hasta Verileri	36
Tablo 5.7. İlk 6 Ayda Tromboemboli ve Enfeksiyon Öyküleri.....	37
Tablo 5.8. Impede Skoru.....	37
Tablo 5.9. Enfeksiyon Detayları	37
Tablo 5.10. Laboratuvar Parametreleri	38
Tablo 5.11. Demografik Özelliklere Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü ...	38
Tablo 5.12. Multipl Myelom Tedavilerine Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli Profilaksisi.....	39
Tablo 5.13. VTE profilaksileri ve İlk 6 Ayda Tromboemboli.....	40
Tablo 5.14. Fraktür ve Operasyon Öyküsüne Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli...	40
Tablo 5.15. Laboratuvar Parametrelerine Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli	41
Tablo 5.16. Impede skoruna Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli	41
Tablo 5.17. Hastalarda izole edilen bakteriyel ajanlar.....	42
Tablo 5.18. Ek Hastalık Öyküsüne Göre İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü	43
Tablo 5.19. Laboratuvar Parametrelerine Göre İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü .	44
Tablo 5.20. Multipl Myelom tedavilerine göre ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsü....	45
Tablo 5.21. Antibakteriyel Profilaksiye Göre İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü....	45

Tablo 5.22. İlk 6 ayda enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon odak dağılımı.....	45
Tablo 5.23. Flukonazol profilaksisi ile ilk 6 ayda gelişen fungal enfeksiyon ilişkisi	46
Tablo 5.24. Kemik koruyucu ajan kullanımına göre fraktür öyküsü	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Miyelom (MM), monoklonal protein üretimi ve uç organ hasarının eşlik ettiği, plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. MM çoğu malignitenin aksine histopatolojik değil, spesifik klinik özellikler gerektiren klinik ve patolojik bir tanıdır (1). Kemik iliği plazma hücre artışı ile birlikte serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığı, anemi, hiperkalsemi, renal fonksiyon bozukluğu ve kemik yıkımıyla kendini gösterir (2). Tüm kanserlerin yaklaşık olarak %1' ini oluşturur(3) . Tüm hematolojik malignitelerinse %10' unu oluşturur (4).

MM erkeklerde kadınlara göre daha yaygın görülür (5). Tanı anında hastaların ortalama yaşı yaklaşık olarak 65' tir(6). Yaşlı popülasyonda daha sık görülür, tanı anında hastaların üçte ikisi 65 yaşın üstündedir (7). MM sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekte, Kuzey Amerika' da, Avrupa' da ve Avustralya/Yeni Zelanda gibi sanayileşmiş ülkelerde daha sık saptanmaktadır (8). Etnik kökene göre de farklı sıklıkta olup, Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz ırka göre daha sık görülmektedir (7). MM' nin etyolojisi bilinmemektedir. Yaş, genetik faktörler, kronik antijen uyarımı, çevresel maruziyet ve mesleki faktörlerin de MM gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (9).

MM yeni geliştirilen pek çok yeni tedavi yaklaşımına rağmen kür sağlanamayan bir hastalıktır. Temel yaklaşım indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi vererek otolog kök hücre nakli yapmak ve mümkün olan en derin yanıtı sağlamaktır. Otolog kök hücre nakli için hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, renal, kardiyak, hepatik, pulmoner fonksiyonları göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle farklı yaş gruplarında farklı tedavi planları yapılmalıdır (10).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, Multipl Myelom (MM) hastaları 9 kat artmış venöz tromboembolizm (VTE) riskine sahiptir. IMiD ilaçlar (örn. lenalidomid) veya ek trombojenik (örn. deksametazon) ilaçlarla tedavi edilen Multipl Myelomlu hastalarında VTE riski daha da fazladır. Yeni gelişen tedavi yöntemleriyle MM ölümcül bir hastalıktan kronik bir hastalığa evrilmiş, bu popülasyonda da ölümlerin en sık sebeplerinden birisi VTE olmuştur. MM a bağlı

ölüm oranları azalmasına rağmen, tanıyı takip eden ilk 1 yıllık süreçte VTE saptanan MM hastaları VTE saptanmayan MM hastalarına göre 3 kat daha fazla mortaliteye sahiptir. Tedavi alan MM hastalarında VTE risk sınıflaması PALUMBO skoru, IMPEDE veya SAVED skorlamalarına göre yapılabilir. IMPEDE skorunda ele alınan kriterler IMiD kullanımı, VKİ, pelvik veya femur kırık öyküsü, epo kullanımı, dokсорubisin kullanımı, deksametazon kullanımı, etnik köken, MM öncesi VTE öyküsü, CVP öyküsü, terapötik LMWH veya warfarin kullanımı, profilaktik LMWH veya aspirin kullanımıdır. IMPEDE skoruna göre yüksek riskli olan hastalara tromboproflaksi önerilmektedir.

Enfeksiyonlar MM da morbiditenin önemli bir sebebi ve erken dönem MM mortalitelerinin yaklaşık %50'nden sorumludur. MM da bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme riski sırasıyla 7 ve 10 kat artmıştır. Pnömoni ve sepsis en sık görülen enfeksiyon tipleridir, en sık sebepleri *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve diğer gram negatif bakterilerdir. Hücresel ve humoral immün yetmezliğe ileri yaş komorbid durumlar da eklenince enfeksiyona duyarlılık artmaktadır. Son yıllarda indüksiyon tedavisinde kullanılan PI, Immunmodulator ilaçlar (IMiD) gibi yeni ajanların tedavi rejimlerine eklenmesi tedavinin erken döneminde görülen enfeksiyon sıklığının artmasına yol açmıştır. Özellikle PI'lerinin kullanılması Varicella Zoster Virüsü reaktivasyonu ile ilişkilidir. IMiD bazlı tedaviler yüksek hastalık yükü olan hastalarda tedavinin ilk ayında enfeksiyon oranını %20'ye kadar yükseltmiştir. Profilaktik önlemlerin (immünizasyon ve profilaktik antimikrobial) alınması gerekmektedir. Yeni teşhis edilmiş tüm MM hastalarında tedavinin ilk 3 ayında levofloksasin 3-4 kür indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda hastalık kontrol altına alınana kadar profilaksi önerilmekte, tedaviye yanıt veren hastalarda ise tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon atakları yaşanmadıkça rutin profilaksi önerilmemektedir. Dirençli MM 2. veya daha sonraki basamaklarda deksametazon alan hastalarda trimetoprim sulfametoksazol profilaksisi önerilmektedir. Antiviral profilaksi asiklovir veya valasiklovir ile sağlanmakta PI'lerinin kesilmesinden sonraki 6 haftalık süreçte profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir. Tedaviye başlanmadan önce pnömokok, rekombinant zoster (RZV) aşısı ve yılda bir influenza aşısı önerilmektedir.

Myelom ilişkili kemik hastalığı (MİKH) malign plazma hücreleri ile kemik mikro çevresindeki etkileşim sonucunda yaygın kemik kaybı ve ile litik kemik lezyonlarının oluşumu ile karakterize durumudur. Osteoblastik aktivitenin önemli ölçüde baskılanması ve osteoklastik aktivitenin artması sonucunda yeni kemik oluşumunun azalması ile sonuçlanır. Tanıda hastaların %60'ında litik lezyonlar, %20'sinde osteopeni görülmektedir. Ayrıca hastalar tedavi ile komplet remisyona ulaşsalar bile önceden gelişmiş litik lezyonların büyük bir kısmı onarılamaz. Kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu gösterilemediği durumlarda bile osteoblastlar üzerindeki supresyon devam etmektedir. Kemik ağrısı ile semptom veren bu hastalar patolojik fraktür, spinal kord bası sendromu gibi yaşam kalitesini düşüren ve mortaliteyi artıran iskelet ilişkili olaylar açısından yüksek risk taşımaktadır. Tedavide kemoteröpatik ajanlar, lokal radyoterapi, cerrahi mühadale ve kemik koruyucu ajanlar kullanılmaktadır. Kemik koruyucu ajanlar; intravenöz bisfosfonatlar ve myelomda kullanımı yakın zamanda onaylanan onaylanan denosumab kemik hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; ülkemizdeki önemli hematoloji merkezlerinden biri olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Multipl Myelom tanısıyla takip edilen hastalarda uygulanan antikoagülan, antibakteriyel , antiviral, antifungal ve kemik koruyucu ajanların etkinliğinin araştırmaktır. Bu nedenle 2014-2022 yılları arasında merkezimizde MM tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) , VTE risk faktörleri , profilaksi uygulanıp uygulanmadığı uygulandıysa profilaktik ajanın türü , VTE gelişip gelişmediği , enfeksiyon risk faktörleri , antimikrobiyal profilaksi uygulanıp uygulanmadığı uygulandıysa antimikrobiyal ajanın türü , geçirilen enfeksiyon çeşidi veya enfeksiyon geçirilmemesi, kemik profilaksisi uygulanıp uygulanmaması ve gelişen patolojik fraktürleri retrospektif olarak incelemeyi ve verileri MİAMED bilgi sisteminden taramayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastalığın Tanımı

MM osteolitik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, renal yetmezlikle karakterize malign bir monoklonal plazma hücre hastalığıdır (11). Matür plazma hücrelerinin bir malignitesi olup plazma hücre diskrazileri spektrumunda yer almaktadır (12).

MM tanısı için kemik iliği biyopsisinde yüzde 10 ve üzeri plazma hücre sayısı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmositoma ek olarak uç organ hasarı (anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonu, renal yetmezlik) varlığı gerekmektedir (11).

MM’ de hafif ve ağır zincir monoklonal immünoglobulinlerin fazla üretimi mevcuttur. Malign plazma hücreleri tarafından salgılanan bu spesifik immünoglobulinler monoklonal özelliklerinden dolayı M protein olarak adlandırılır, hastaların serum ve/veya idrarında bulunur (11). M proteini hastaların serum protein elektroforezinin %82’ sinde saptanır (6). Serum immunfiksasyonu eklendiğinde ise duyarlılık %93’ e yükselir. Serum hafif zincirleri ya da 24 saatlik idrar tetkikiyle de duyarlılık %97’ ye kadar yükselir (13). M protein %50 IgG, %20 IgA, %20 hafif zincir, %2 IgD ve %0,5 IgM yapısındadır (6). MM hastalarının %2-3’ de M protein saptanamaz ve bu durum nonsekretuar myelom olarak adlandırılmaktadır (14).

2.2. Multipl Myelom Tarihçesi

Tarihteki ilk MM vakası 1844’te Solly tarafından tanımlanmıştır. Vakada hasta 39 yaşında bir ev hanımıdır, sırt ağrısıyla başvurur ve ilk başvurudan 4 yıl sonra ölüm gelişir. Post mortem muayenede kırmızı bir maddenin göğüs kemiğini ve her iki femuru kapladığı görülmüş sağ radius, ulna, sol tibia, fibula, her iki femurda kırıklar saptanmış. MM terimi 1873’de Von Rustizky tarafından yapılmıştır. Otopsi esnasında saptadığı 8 ayrı yumuşak kıvamda kırmızımsı renkli tümörü multipl myelom olarak adlandırmıştır (15). 1889’da Kahler, 46 yaşında bir

doktor olan kemik ağrısı, albüminüri, solgunluğu bulunan vakasını tanımlamıştır (16).

1928'de Geschickter ve Copeland, 1848'den bu yana literatürde bildirilen 412 vakayı gözden geçirmiştir. 1939 yılında Longsworth ve arkadaşları MM hastalarına elektroforez uygulayıp 'kilise kulesi' pikini gösterdiler. 1953'te Grabar ve Williams, multipl myelom tanısını kolaylaştıran immünoelektroforezi tanımladı. İmmünofiksasyon veya doğrudan immünoelektroforez 1964'te Wilson tarafından tanımlanmıştır.

Protein elektroforezi, proteinlerin elektrik yüklerine göre farklı oranlarda göç etmesi ilkesine dayanır. İmmünoglobulinler elektroforez sırasında gama bölgesine göç eder ve monoklonal immünoglobulin varlığı, gama bölgesinde normal bireylerde görülmeyen belirgin bir "M-spike" oluşturur .

1937 yılında Tiselius, elektroforez ve adsorpsiyon analizi üzerine yaptığı araştırmalar sayesinde 1948'de Nobel Kimya Ödülünü almıştır. 1961 yılında Waldenstrom, Harvey Lecture serisinde monoklonal vs poliklonal gammopatiler kavramını tanıttı.

MM tedavisi ilk yıllarda ravent, sülükler ve kinin içeriyordu. Üretan, multipl myelom tedavisinde kullanılan ilk ilaçtı ve ilk olarak 1947'de Alwall tarafından kullanılmıştır. Daha sonraları yüksek oranda kanserojen olduğu ve tedavide etkisiz kaldığı kanıtlanmıştır (17).

1962'de kemoterapi ajanı melphalan'ın kullanımı ilk tedavi edici adımdı. Myelom hastalarında etkin yanıt gösteren ilk ilaçtı (18).1986 yılında yüksek doz melfalan indüksiyonu sonrası otolog kök hücre desteği Barlogie ve arkadaşları tarafından önerildi (19). 1990'larda periferik kan kök hücre nakli tanıtıldı ve hematopoetik iyileşme açısından kemik iliği naklinden daha üstün olduğu gösterildi, otolog kök hücre nakli tek bir yüksek doz tedavi ile %20-50 hasta tam remisyon elde etti; ancak, neredeyse tüm hastalar sonunda nüks etti (19).

2.3. Epidemiyoloji

MM tüm kanserlerin %1' ini, tüm hematolojik malignitelerin %10' unu oluşturur (20). Lenfomadan sonra 2. en sık görülen hematolojik malignitedir (21). ABD verilerine göre her yıl 32000 'den fazla kişi MM tanısı almakta, 13000 kişi

bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (22). Hastalık insidansı yaklaşık olarak 4/100000' dir (4). MM insidansı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya' da en yüksek oranda iken, Afrika ve Orta Asya' da en düşük orandadır (23). MM siyah

ırkta beyaz ırka göre 2 kat daha sık görülmekte ve daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (24). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 1.4/1'dir. MM ileri yaş hastalığı olup tanı anındaki ortalama yaş 65 ' tir (6). Tanı anında hastaların sadece %37' si 65 yaş altındadır (7). MGUS MM gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür (5). İleri yaş, pozitif aile öyküsü, erkek cinsiyet, siyah ırk, genetik faktörler MM için diğer risk faktörleridir (18). MM' de ortalama sağkalım yaklaşık olarak 6 yıldır (25). OKHN' ye uygun hasta popülasyonunda ortalama sağkalım yaklaşık 8 yıldır (26). Yaşlı hastalarda ise ortalama sağkalım süresi daha düşüktür ve 75 yaş üstü popülasyonda yaklaşık olarak 5 yıldır (25).

2.4. Patogenez

MM gelişimi MGUS'un öncü patojenik durumu ile başlar. MGUS, hem kan dolaşımında hem de kemik iliğinde bulunan immünoglobulin miktarının ölçülmesiyle, özellikle kemik iliğinde %10'un altında plazma hücresi varlığı ile teşhis edilir. Plazma hücresi içeriği %10'u aştığında SMM veya MM'ye ilerler. MGUS, yılda %1-2'si oranında MM'ye ilerler. MM hücrelerinin tek bir tümör olan plazmasitom oluşturduğu ve daha sonra multipl lezyonlara dönüştüğü düşünülmektedir.

Son yıllarda myelom hücresini ve onun kemik iliği mikro çevresini daha

spesifik ve etkili bir şekilde hedef alan yeni tedavi edici ajanlar için yol gösterici olabilecek, hastalığın biyolojisi ve moleküler patolojisi hakkında yeni bilgiler bulunmuştur (27). Normal şartlar altında olgunlaşmamış bir B lenfosit, immünoglobulin hafif ve ağır zincir genlerinin yeniden düzenlenmesinden sonra kemik iliğinde farklılaşır. IgM yüzey ekspresyonundan sonra saf bir B lenfosit olarak sekonder lenfatik dokulara göç eder, burada antijenle uyarı sonucu proliferasyon ve plazmablastlara farklılaşma gerçekleşir. Plazmablastlar genellikle IgM üreten kısa ömürlü plazma hücrelerine olgunlaşır. Antijenle uyarılan B hücreleri ayrıca immünoglobulin ağır zincir (IgH) ve hafif zincir (IgL) gen dizilerinin aktif hipermutasyonuna uğradıkları lenf düğümlerinin folikül merkezlerine ulaşırlar.

Somatik olarak mutasyona uğrayan IgM pozitif B hücreleri hafıza hücreleri olarak kana geçebilir veya immünoglobulin üretimini IgM' den IgG-IgA-IgD-IgE ' ye çeviren postgerminal merkez plazmablastlara farklılaşabilir. İzotip değişimli B hücreleri daha sonra kemik iliğine göç ederek uzun ömürlü plazma hücreleri oluşturmak için terminal olarak farklılaşır (28). Myelomatöz plazma hücreleri yeniden düzenlenmiş immünoglobulin genlerinin yaygın somatik hipermutasyonuna sahiptir. Hastaların büyük çoğunluğunda postfoliküler B hücresi orijinini gösteren IgM dışı immünoglobulin izotip ekspresyonu tespit edilmektedir (29). MM' deki ilk onkojenik değişikliklerin izotip değişimi ve somatik hipermutasyon süreçleri sırasında germinal merkezde olduğu görülmektedir (30). MGUS ve SMM olgularında da bu mutasyonların görülmesi bu mutasyonların MM patogenezinde gerekli ancak yeterli olmadığını düşündürmektedir. Klonal plazma hücrelerinin uzun ömürlü plazma hücresine tamamen farklılaşmasından sonra kemik iliğinde geç onkojenik olayların geliştiği düşünülmektedir (31). MM hücrelerinin sitogenetik ve moleküler genetik araştırmaları neredeyse tüm MM vakalarında kromozomal anormalliklerinin olduğunu gösterdi (32). Myelom hücreleri ile kemik iliği mikroçevresinde bulunan osteoklastlar, osteoblastlar, stromal hücreler, myelomla ilişkili fibroblastlar arasındaki etkileşimler osteolitik kemik lezyonlarının gelişimi, myelom hücrelerinin büyümesi ve sağkalımı açısından önemlidir (33). Myelom hücreleri aktif kemik rezorpsiyon bölgeleri ile yakın ilişki içindedir. Myelom kemik hastalığı

gelişiminde osteoklastik aktivitede artış ile birlikte osteoblastik aktivitede azalma söz konusudur (34). Kemik iliği stroma hücreleri ve osteoblastlar, reseptör aktivatör faktör kappa b ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) reseptör aktivasyonu üzerinden osteoklastogenezi düzenler (35). RANKL ekspresyonu osteoblastlar tarafından yapılır ve osteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörlerine bağlanarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlar, OPG ise RANKL'ye bağlanarak RANK ile etkileşime girmesini önler tuzak reseptör işlevi görerek osteoklastogenezi uyarma yeteneğini inhibe eder (36). MM hücreleri a4B1 integrin yoluyla kemik iliği stroma hücrelerinde bulunan vasküler hücre adezyon molekül 1'e (VCAM 1) bağlanarak OPG salgılanmasını azaltır, RANKL ekspresyonunu artırır böylece osteolizisi uyarır (37). MM'de kemik destrüksiyonuna katkıda bulunan diğer bir mekanizma da myelom hücreleri tarafından salgılanan makrofaj inflamatuvar protein 1a'nın (MIP-1a) aracılık ettiği mekanizmadır. MIP-1a RANKL'den bağımsız güçlü bir osteoklast indükleyicisidir, hem RANKL hem de interlökin 6 (IL-6) ile uyarılan osteoklast oluşumunu destekler (38). Osteoklastlar myelom hücrelerinin büyümesini sağlayan IL-6 dahil pek çok faktör üretir. MM hücrelerinin kemik iliği stromal hücre adezyonu ile tetiklenen kemik iliği stroma hücrelerinden IL-6 salgılanması, MM hücre proliferasyonunu indükler, aynı zamanda osteoklastogenezi uyarır ve interlökin 1 β (IL-1 β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi sitokinlerle birlikte artmış kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur (39). Osteoblastik aktivitede azalma da MM'de osteolitik kemik lezyonların gelişimine katkıda bulunur. Osteoblastogenezis myelom hücrelerinden interlökin 3 (IL-3) ve Dickkopf1 (DKK1) ve kemik iliği stroma hücrelerinden HGF salgılanması yoluyla inhibe edilir (40). MM'de klasik kanser mutasyonlarının (NRAS, KRAS ve TP53) dışında yeni driver mutasyonları tanımlanmıştır. Bunlar, BRAF, FAM46C, DIS3, XBP1, IRF4 ve PRDM1 transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların yanı sıra çeşitli histon modifiye enzimleri MLL, MLL2, MLL3, UTX, MMSET (WHSC1), WHSC1L1'i ve HOXA-9'a yönelik son çıkarımları içerir (41). COSMIC veri tabanından alınan MM hasta örneklerinin tüm genom

dizilimi, AFF1, c12orf42, CSMD3, LRRC4C, PCDH7, PTPRD, PPFIBP1, RB1 ve ZKSCAN3'teki mutasyonları da tanımladı (42).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

MM' nin tipik klinik bulguları CRAB; hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonlarından oluşmaktadır (43). MM ile takipli hastaların önemli bir kısmında CRAB semptomları dışında klinik belirtiler mevcuttur. Hastalık hiperviskozite semptomları, spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar, nefrotik sendrom veya amiloidoza bağlı bulgular, tekrarlayan enfeksiyonlar, çeşitli organların ekstrapedüller tutulumuna bağlı bulgular ile kendini gösterebilir.

2.5.1. Multipl myelom ve anemi

Anemi MM' li hastalarda sık görülmekte olan bir bulgudur. Başvuru sırasında hastaların ortalama üçte ikisinde görülür (44). Progresif hastalığı olan hastaların neredeyse hepsinde geliştiği görülmüştür (44). Myelom hastalarının çoğunda hastalıklarının bir evresinde anemi gelişir, aneminin şiddeti hastalığın evresi, myelom hücrelerinin proliferatif hızı ve kemik iliğindeki myelom hücrelerinin miktarı ile ilişkili olmaktadır (45). Çoğu hastada anemi normokrom normositer özelliktedir ve retikülosit sayısı düşüktür (46). MM hastalarında anemi birçok faktöre bağlı olarak gelişmektedir. Malign plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu eritropoezi bozarak anemiye neden olmaktadır (47). Kemoterapiye bağlı kemik iliği süpresyonu aneminin diğer bir nedenidir (47). Eritrosit ömrünün azalması, kronik hastalık, böbrek yetmezliğine bağlı azalmış eritropoetin düzeyi anemi gelişiminde rol oynayan faktörlerdir (48). Tümör hücreleri tarafından salgılanan tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), interferon (IFN) gama gibi proinflamatuvar sitokinler demirin retiküloendotelial sistemde, gastrointestinal sistemde, hepatositlerde tutulmasına neden olur ve kullanılmasını engelleyerek eritropoetin üretimini baskılar, eritropoez üzerinde doğrudan inhibitör etki göstererek anemiye neden olur (49). Kanama veya başka sebeplere bağlı demir

eksikliği, beslenme bozukluğuna bağlı b12 ve folik asit eksikliği diğer anemi nedenlerindendir.

2.5.2. Multipl myelom ve hiperkalsemi

Hiperkalsemi MM da en sık görülen metabolik komplikasyondur ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (50). Myelom hastalarında hiperkalseminin nedeni tümör hücrelerinin neden olduğu kemik yıkımıdır. Myelom hücreleri veya kemik iliği mikroçevresinde bulunan hücreler RANKL, MIP-1a, TNF gibi güçlü sitokinler salgılayarak osteoklast aktivasyonu ve buna bağlı artmış kemik rezorpsiyonuna neden olarak hiperkalsemiye yol açarlar (51).

2.5.3. Multipl myelom ve kemik tutulumu

MM'da osteoklastik aktivitede artış, osteoblastik aktivitede azalma ile oluşan litik kemik lezyonları sıkça görülmektedir. Myelomda şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırıklar, osteoporoz, hiperkalsemi ve spinal kord basısı ile ilişkili bulgular görülebilir (34). Başvuru sırasında hastaların %80' inde litik kemik lezyonları görülür (6). Kemik ağrısı hastaların %60' ında olmaktadır (52). Aksiyel kemikler özellikle de spinal kord ve proksimal uzun kemikler en sık etkilenir ancak başka herhangi bir kemik de tutulabilir (53). Kemğin yeniden şekillenmesinde önemli olan düzenleyici sistem RANK/RANKL yolağının aktive olmasıdır. RANKL osteoklast öncülleri üzerindeki RANK reseptörlerine bağlanır, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonuna neden olur. Kemik iliği stroma hücreleri ve osteoblastlar RANKL için tuzak reseptör görevi gören ve RANKL' yi inaktive eden OPG salgılar (54). Myelom hücreleri, kemik iliği mikroçevresiyle etkileşime girerek RANKL' nin artmasına ve OPG' nin azalmasına neden olmaktadır. Sonuçta RANKL/OPG oranı yükselir ve osteoklast hiperaktivasyonuna neden olur (55). Osteoblast inhibisyonu nedeniyle azalmış kemik yapımı myelom kemik hastalığı gelişiminde etkilidir. Wnt/DKK1 sinyal yolağı osteoblast aktivasyonunu sağlar. Myelom hücreleri ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından salgılanan DKK1, Wnt yolağını bloke ederek osteoblast aktivasyonunu engeller (56). Kemik

iliğinde yüksek DKK1 ekspresyonu daha şiddetli myelom kemik hastalığı ile ilişkilidir (57).

Myelom ile ilişkili kemik hastalığını saptamak amacıyla düşük doz tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir. Myelom kemik hastalığının değerlendirilmesi ve izlenmesinde difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) daha fazla önem kazanmaktadır.

Tedavide kemoteröpatik ajanlar, lokal radyoterapi, cerrahi mühadale ve kemik koruyucu ajanlar kullanılmaktadır. Kemik koruyucu ajanlar; intravenöz bisfosfonatlar ve myelomda kullanımı yakın zamanda onaylanan onaylanan denosumab kemik hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

2.5.4. Multipl myelom ve böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği MM hastalarında sık görülen organ hasarlarından biri ve önemli bir morbidite nedenidir. Başvuruda hastaların %50' sinde böbrek yetmezliği, %20' sinde ciddi akut böbrek hasarı vardır (58). Şiddetli akut böbrek hasarı çoğunlukla yüksek immünoglobulin serbest hafif zincirlerine bağlı myelom cast nefropatisi (myelom böbreği) sebebiyle gelişmektedir (58). Serbest hafif zincirler multipl myelomda 4 farklı klinikopatolojik tabloya neden olmaktadır: Myelom cast nefropatisi (myelom böbreği), primer amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı ve fanconi sendromu (59). Monoklonal hafif zincirler nefron, glomerül, tübül, intertisyum ve kan damarlarının çeşitli segmentlerinde renal hasara neden olur. Cast nefropatisinde özellikle renal tübüller, daha az sıklıkta glomerüller hasarlanır. Böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında hiperkalsemi, dehidratasyon, nefrotoksik ilaçların kullanımı (antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatur ilaçlar), kontrast madde kullanımı yer alır. Genellikle bu faktörler hafif zincirlerin toksik etkilerini artırır nadiren böbrek yetmezliğinin primer nedenidir (59).

2.5.5. Multipl myelom ve nörolojik bulgular

MM' de nörolojik bulgular hem hastalık hem de tedavi kaynaklı olmaktadır. Hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi etkilenebilir. Nörolojik bulgular en sık spinal kord basısına bağlı ağrı ile kendini gösterir. Omurilik veya kauda ekinanın basısı hastalık seyri sırasında hastaların en az %5' inde görülür (60). Şiddetli sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük veya felce yol açabilir. Kranyal sinir tutulumu myelomda nadir görülür ve sıklıkla progresif hastalık sırasında ortaya çıkar. Dura ve leptomeninkslerin tutulumu nadiren görülür. Hiperviskozite nedenli baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, nistagmus, işitme kaybı, ataksi, parestezi veya diplopi görülebilir (60). Periferik nöropati tanı esnasında hastaların %1- %20' sinde saptanır (61). MM tedavisinde kullanılan bortezomib, talidomid, vinkristin ve sisplatinin periferik nöropati yan etkileri olabilmektedir.

2.5.6. Multipl myelom ve enfeksiyon

Enfeksiyon MM hastalarında erken ölümlerin %50' sine yol açan mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir (62). MM 'lu hastalar myelomu olmayan hastalara göre artmış bakteriyel ve viral enfeksiyon riski altındadır (63). MM da bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme riski sırasıyla 7 ve 10 kat artmıştır (63). Hemofilus influenza, streptokokus pnömonia, gram negatif basiller ve virüsler (influenza ve herpes zoster) myelom olgularında en sık görülen enfektif ajanlardır. Enfeksiyon odağı çoğunlukla pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları şeklindedir (63, 64).

MM' li hastalarda enfeksiyon paternleri ve enfeksiyon için risk faktörleri MM tedavisinin değişmesiyle birlikte değişmiştir, 2000' li yılların ortalarında tanı alan ve tedavi gören hastalar bu dönemden önce tanı alan hastalara göre enfeksiyon riski açısından daha yüksek risk altındadır (63). O dönemden itibaren OKHN için uygun olan hastalara indüksiyon tedavisinde immünmodülatör ilaçlar ve proteozom inhibitörlerinin kullanımı rutine girmiştir (65). Mevcut tedavilerin

enfeksiyon riski üzerindeki etkisi belirsizdir, PI ve immünmodülatör ilaçların kullanımı ile artan enfeksiyon riski açısından çelişkili veriler mevcuttur (66, 67).

MM' de görülen enfeksiyon riskindeki artış hasta, hastalık ve tedavi ile ilgili çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır (65). Myeloma bağlı immünolojik bozukluklar ve tedaviye bağlı immün sisteminin baskılanması enfeksiyon riskinde artışa neden olur. MM ile ilişkili immün yetmezlik tablosuna hipogammaglobulinemi gibi B hücre işlev bozukluğunun yanı sıra T hücresi, dendritik hücre ve NK hücre anormallikleri de yol açmaktadır (68). Aktif hastalığı olan hastaların büyük bir kısmında CD19(+) B lenfositlerin baskılanması nedeniyle hipogammaglobulinemi mevcuttur (69). Nötropeni, kemik iliği infiltrasyonu veya myelom tedavisine bağlı olarak da görülebilir (70, 71). Böbrek yetmezliği, sigara, kateterizasyon, vertebrada çökme, aşırı demir yüklenmesi ve opiat ilaçların kullanımı MM' de enfeksiyonlara duyarlılığı arttırmaktadır (67, 72). Özellikle PI'lerinin kullanılması Varisella Zoster Virüsü reaktivasyonu ile ilişkilidir (73).

Yeni teşhis edilmiş tüm MM hastalarında tedavinin ilk 3 ayında levofloksasin 1x500mg profilaktik olarak önerilmektedir. 3-4 kür indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda hastalık kontrol altına alınana kadar profilaksi önerilir, tedaviye yanıt veren hastalarda ise tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon atakları yaşanmadıkça rutin profilaksi önerilmemektedir (74). P.jirovecii ye bağlı pnömoni mortal seyrettiğinden dirençli MM, 2. veya daha sonraki basamaklarda deksametazon alan hastalarda trimetoprim sulfometoksazol profilaksisi 1x2tb/gün veya 1x2tb haftada 3 gün şeklinde önerilmektedir (75). Antiviral profilaksi asiklovir veya valasiklovir ile sağlanmakta PI'nin kesilmesinden sonraki 6 haftalık sürece kadar profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir (64). Tedaviye başlanmadan önce pnömokok , rekombinant zoster(RZV) aşısı ve yılda bir influenza aşısı önerilmektedir (76-79).

2.5.7. Multipl myelom ve tromboemboli

MM tanılı hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) genel popülasyona göre 9 kat artmıştır (80). Tanıyı takip eden ilk 1 yıllık süreçte VTE saptanan MM hastaları VTE saptanmayan MM hastalarına göre 3 kat daha fazla mortaliteye

sahiptir (81, 82). Venöz tromboz oluşumunda hastaya, hastalığa özgü faktörler, tedavi çeşidi, prokoagülan ve antikoagülan faktörlerdeki değişiklikler, fibrinoliz dahil pek çok faktör etkilidir. MM' li hastalarda tromboz gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri vardır bunların arasında ileri yaş, obezite, immobilizasyon, tromboz öyküsü yer alır. VTE açısından diğer risk faktörleri arasında yeni tanı durumu, kromozom 11' de anormallikler, hafif zincir hastalığı ve yüksek crp düzeyi yer almaktadır (83). MM hastalarında tromboembolik olayların çoğunun tedavinin erken döneminde gözlemlendiği ve bunların yüksek tümör yükü ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (84). MM tedavisinde çok ajanlı kemoterapinin kullanılmasıyla beraber artan bir VTE oranı rapor edilmiştir. Bu durum özellikle yüksek doz deksametazon içeren kombinasyon tedavileri, çok ajanlı kemoterapi rejimleri, doksorubisin ve talidomid içeren tedavilerde görüldü (85). Sonraki çalışmalarda lenalidomid tedavisi gören hastalarda da bu durumun oluştuğu gözlemlendi. Talidomid ve lenalidomid gibi immünmodülatör ajanların tedavi içerisinde yer alması tromboza yatkınlık oluşturur. Talidomid Faktör 8 ve VWF düzeylerinde artışa neden olarak tromboza yatkınlık oluşturur (86). Yüksek doz deksametazon P-selektin, Faktör 8 ve VWF düzeylerini arttırarak tromboz yatkınlığı oluşturur (87). Doksorubisin endotel hücreleri, monositler üzerine etki ederek ve plazma trombin düzeyini arttırarak tromboza yatkınlık oluşturmaktadır (88). Bortezomib ADP ile uyarılan trombosit agregasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir ve bu antitrombotik etki bortezomib tedavisi alan hastalarda düşük VTE insidansını kanıtlayabilir (89). MM hastalarında hiperkoagülabileteye meyil yaratan Faktör 8, VWF düzeylerinde artış ve aktive Protein C' ye karşı kazanılmış direnç gibi pıhtılaşma değişiklikleri görülmüştür (86, 90).

Tedavi alan MM hastalarında VTE risk sınıflaması PALUMBO skoru, IMPEDE veya SAVED skorlamalarına göre yapılabilir. IMPEDE skorunda ele alınan kriterler IMiD kullanımı, VKI, pelvik veya femur kırık öyküsü, epo kullanımı, doksorubisin kullanımı, deksametazon kullanımı, etnik köken, MM öncesi VTE öyküsü, CVP öyküsü, terapötik LMWH veya warfarin kullanımı, profilaktik LMWH veya aspirin kullanımıdır (91). MM hastalarında yüksek VTE insidansı nedeniyle esas olarak indüksiyon tedavisi sırasında ayrıca idame tedavisi

alan yüksek riskli hastalarda tromboz profilaksisi önerilmektedir (92).Proflakside coraspin, DMAH, warfarin veya YOAK lar kullanılmaktadır (93).

Tablo 2.1. Impede VTE skorlaması

Değişken	Kısaltma	Puan
İmmunmodülatör İlaç	I	4
Vücut Kitle İndeksi >25kg/M2	M	1
Pelvik, Kalça,Femur Fraktürü	P	4
Eritropoetin Situmule Edici Ajan	E	1
Dokсорubisin	D	3
Deksametazon		
Yüksek Doz		4
Düşük Doz		2
Etnik Köken Asya/Pasifik Irk	E	-3
Multipl Myelom Tanısından Önce Venöz Tromboemboli Öyküsü	V	5
Tunelli/Santral Venöz Kateter Öyküsü	T	2
Tromboproflaksi Varlığı:Terapotik Düşük Moleküler Ağırıklı Heparin Veya Varfarin	E	-4
Tromboproflaksi Varlığı:Proflaktik Düşük Moleküler Ağırıklı Heparin Veya Aspirin		-3

2.6. Tanı

Hastaların en sık başvuru semptomları halsizlik, kemik ağrısı ve tekrarlayan enfeksiyonlardır (6). Tanı anında hastaların %70' inde anemi, dörtte birinde kalsiyum yüksekliği, hemen hemen yarısında da serum kreatinin yüksekliği bulunur. Hastaların %80' inde radyografide iskelet sisteminde anormallikler mevcuttur (94).

M proteini MM' nin temel özelliklerinden birisidir ve serum protein elektorforezinde %82, immünfiksasyon ile %93 düzeyinde saptanabilir (6). MM

' li hastaların %20' sinde M proteinin ağır zincir ekspresyonu bulunmaz ve hafif zincir myelom olarak tanımlanır. Hafif zincir myelom hastalarında M proteini idrarda her zaman saptanırken serumda immunfiksasyonla bile saptanmayabilir. Bu yüzden M proteini araştırılırken mutlaka serum ve idrarda protein elektroforezi ve immunfiksasyon çalışılmalıdır. MM' li hastaların %3' ünde ise serum ve idrar immunfiksasyonunda M proteini saptanamaz bu durum nonsekretuar myelom olarak kabul edilir. MM tanısı için gerekli olan tetkikler; tam kan sayımı, periferik yayma, serum kalsiyum ve kreatinin düzeyleri, albümin, LDH ve beta2 mikroglobulin düzeylerini içerecek şekilde geniş biyokimyasal test, serum ve idrarda protein elektroforezi ve immunfiksasyon testi, serum immünoglobulin düzeyleri, serum serbest hafif zincir testi ve kemik iliği incelemesinden oluşmaktadır. Kemik iliği biyopsisi, tanı için önemlidir immünohistokimya ve/veya akış sitometrisini, FISH analizini ve sitogenetiği içermektedir. FISH problemleri ile del 13, del 17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16) ve 1q21 amplifikasyonunun varlığını tespit edilmelidir . Ayrıca litik kemik lezyonlarını saptamak amacıyla düşük doz tüm vücut BT, tüm vücut MR veya PET/BT çekilmelidir (95). Bu görüntülemelerin yapılamadığı durumlarda en azından tüm vücut düz radyografisi çekilmelidir (96).

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu 2014 yılında MM tanı kriterlerini güncelledi (20). MM tanısı için gerekli olan mevcut uç organ hasarı belirteçlerine yani CRAB (hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonu) bulgularına ek olarak SLİM kriterleri olarak adlandırılan 3 spesifik biyobelirteç eklendi. SLİM kriterleri kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranının $\geq$ %60 olması, serum serbest hafif zincir oranının $\geq$ 100 olması ve MR görüntülemesinde birden fazla fokal lezyon varlığından oluşmaktadır (20). Bu belirteçlerin tamamı myelom tanımlayıcı olay olarak adlandırılmaktadır. MM tanı kriterlerinin güncellenmesi hastalığın tanısının erken koyulmasına ve uç organ hasarı gelişmeden tedavi başlanmasına olanak sağlamaktadır.

Tablo 2.2. CRAB-SLİM kriterleri

C:KALSIYUM YÜKSEKLİĞİ: Serum kalsiyumunun üst limitinin en az 1mg/dl üstünde artması veya serum kalsiyumunun 11mg/dl'nin üstünde olması
R:RENAL HASAR:Serum kreatininin 2mg/dl'nin üzerinde olması veya GFR'nin 40ml/dk'nın altında olması
A:ANEMİ: Hemoglobin düzeyinin 10g/dl'nin altında olması veya normalin 2g/dl altına düşmesi
B:KEMİK(BONE) LEZYONU: Tüm vücut PET veya BT de 5mm'den büyük bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı
S:Kemik iliğinde %60 veya daha fazla klonal plazma hücre varlığı
Lİ:100 veya daha fazla etkilenen/etkilenmeyen FLC oranı(ilgili FLC seviyesi en az 100mg/l olmalıdır)
M:Tüm vücut MR da birden fazla fokal lezyon

MM tanısı kemik iliği biyopsisinde %10 ve üzeri plazma hücre sayısı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmositoma ek olarak bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay varlığını gerektirir (97).

MM ayırıcı tanısına MGUS, SMM, primer amiloidoz ve soliter plazmositom girmektedir. MM' yi MGUS ve SMM' den ayıran en önemli özellik uç organ hasarının varlığıdır (11).

MGUS, myelom öncülü premalign bir plazma hücre bozukluğudur ve 50 yaş üzeri popülasyonun %3-4' ünde mevcuttur (98). MGUS çoğunlukla asemptomatiktir çoğunlukla tesadüfi bir laboratuvar bulgusu olarak saptanır.

Yeni tanı MM hastalarının sadece %10' unda önceden MGUS öyküsü vardır. Bununla birlikte yapılan çalışmalar MM' nin hemen her zaman MGUS' tan geliştiğini saptadı. MM' ye ilerleme riski yılda yaklaşık %1' dir (99). SMM, MGUS ve MM arasında bir ara aşamadır ve MM' ye ilerleme riski yılda yaklaşık %10' dur (100).

Eğer kemik iliğinde klonal plazma artışı varsa ve %10'un altında ise 'Minimal ilik tutulumu ile seyreden Soliter Plazmasitom' adını alır. Tek plazmositom dışında ek lezyon yoktur ve end organ hasarı görülmemektedir.

Tablo 2.3. MGUS, SMM ve MM tanı kriterleri

MGUS	SMM	MM
IgM dışı MGUS (IgG & IgA) Serum M proteini <3 g/dl Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10 İdrar M proteini <500 mg/gün IgM MGUS Serum M proteini IgM <3g/dl Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10 B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması Hafif Zincir MGUS Anormal serum serbest hafif zincir oranı (<0.26 veya >1.65 son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerlerin 0.37-3.1 olarak kullanılması uygundur İmmunfiksasyonda immunoglobulin ağır zincir karşılığının olmaması Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10 İdrar M proteini <500 mg/gün Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın bulunmaması ve amiloidozun eşlik etmemesi *Bütün kriterler her üç alt tip için de karşılanmalıdır	Serum M proteini >3 g/dl veya idrar M proteini >500 mg/gün ve/veya Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 ve Amiloidozun eşlik etmemesi ve Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın bulunmaması	Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstrapredüller plazmasitom ve En az bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay varlığı *SLİM kriterlerinden en az birinin varlığı veya CRAB bulgularından en az birinin varlığı

Plazma hücreli lösemi en agresif plazma hücresi neoplazmidir. Ortalama tanı yaşı 55'tir, genellikle ekstrapredüller tutulum gösterir ve vakaların altıda birine kadar fizik muayenede hepatosplenomegali veya lenfadenopati saptanır. Hastalar laboratuvar olarak MM'ye kıyasla daha yüksek β 2-mikroglobulin ve LDH seviyelerine ve daha düşük hemoglobin ve albümin seviyelerine sahiptir (101). Plazma hücreli lösemi tanısı semptomatik MM tanısı konan hastalarda periferik kanda plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması ile konulmaktadır (102).

2.7. Evreleme ve Prognoz

MM' li hastalarda ortalama sağkalım yaklaşık 5 ile 7 yıl olmasına rağmen hastaya ait faktörlere, tümör yüküne, sitogenetik anomalilere ve tedaviye verilen yanıtlara göre sağkalımda farklılıklar mevcuttur (103). DSS 1975 yılında tümör yükünü belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (25). Hastalar anemi, hiperkalsemi, serum ve idrar M protein düzeyi ve kemik lezyonlarına göre evre 1,2 veya 3 olarak sınıflandırıldı. Ayrıca serum kreatinin düzeyi $<2\text{mg/dl}$ olanlar evre A, $\geq 2\text{ mg/dl}$ olanlar evre B olarak sınıflandırıldı (11).

Tablo 2.4. Durie Salmon evreleme sistemi

EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
Hemoglobin $>10\text{ gr/dl}$ Kalsiyum değerinin normal veya $<12\text{mg/dl}$ olması Normal kemik grafileri veya soliter kemik plazmositomu Düşük serum veya idrar M proteini (IgG $<5\text{ gr/dl}$, IgA $<3\text{ gr/dl}$, 24 saatlik idrarda hafif zincir miktarı $<4\text{gr/gün}$ *Bütün kriterler karşılanmalı	Evre 1 ve 3 kriterlerinin karşılanmadığı durumlar	Hemoglobin $<8.5\text{ gr/dl}$ Kalsiyum değerinin $>12\text{ mg/dl}$ Radyografide >3 litik kemik lezyonu Artmış serum veya idrar M proteini (IgG $>7\text{ gr/dl}$, IgA $>5\text{ gr/dl}$, 24 saatlik idrarda hafif zincir miktarı $>12\text{ gr/gün}$) *Yukardaki kriterlerden herhangi birinin varlığı gerekmektedir
Alt sınıflandırma: kreatinin $<2\text{ mg/dl}$ ise A, kreatinin $> 2\text{ mg/dl}$ ise B		

DSS MM' de standart evreleme sistemi olarak yıllarca kullanıldı. Ancak bu evreleme sisteminde radyografilerdeki litik lezyon sayısının gözlemciye bağlı olması daha objektif bir evreleme sistemi geliştirilmesine neden oldu. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu serum albümin ve beta2 mikroglobulin düzeyleriyle oluşturulan ve ISS olarak adlandırılan yeni bir evreleme sistemi geliştirdi. ISS evre 1; serum albümin $\geq 3.5\text{gr/dl}$ ve beta2 mikroglobulin $<3.5\text{ mg/l}$ (ortalama sağkalım 62 ay), ISS evre 2; evre 1 ve evre 3 kriterlerinin karşılanmadığı durumlar (ortalama sağkalım 44 ay), ISS evre 3; beta2 mikroglobulin $\geq 5.5\text{ mg/l}$ (ortalama sağkalım 29 ay) olarak belirlendi (104).

Tablo 2.5. Uluslararası Evreleme Sistemi(ISS)

EVRE	KRİTER
EVRE 1	Serum beta2 mikroglobulin <3.5 mg/l ve albümin ≥3.5 gr/dl
EVRE 2	Serum beta2 mikroglobulin <3.5 mg/l ve albümin <3.5 gr/dl veya beta2 mikroglobulin >3.5 mg/l ve <5.5 mg/l
EVRE 3	Serum beta2 mikroglobulin ≥5.5 mg/l

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu ISS' nin tanı gücünü arttırmak amacıyla FISH ile saptanan yüksek risk sitogenetik anormallikler (t(4;14), t(14;16), 17p delesyon) ve serum LDH düzeyiyle birlikte R-ISS' yi geliştirdi (105).

Tablo 2.6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi(R-ISS)

EVRE	KRİTER
EVRE 1	Evre 1 ISS, normal LDH ve standart risk sitogenetik anormallikler
EVRE 2	Evre 1 ve 3 kriterlerinin karşılanmadığı durumlar
EVRE 3	Evre 3 ISS, yüksek risk sitogenetik anormallikler veya yüksek LDH düzeyi
*Yüksek risk sitogenetik anormallikler: t(4;14), t(14;16), 17p delesyon *Standart risk sitogenetik anormallikler: yüksek risk sitogenetik anormalliklerinin olmaması	

Yıllar boyunca çok sayıda tanısal belirteç tanımlanmıştır. Bu belirteçler hastaya ait faktörler, tümör evresi ve hastalık yükü, tümör biyolojisi ve tedavi yanıtı ile ilgili faktörleri içermektedir. Tanısal faktörlerin çoğu yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesinden önce alkileyici bazlı tedavi ve transplant bazlı tedavi ile tedavi edilen hastaların kohortlarından elde edilmiştir. Bununla birlikte birçoğu yeni ajanlar kullanıma girdikten sonra da geçerliliğini korumaktadır (106).

Prognozu etkileyen hastaya ait faktörler; yaş, performans durumu ve komorbidite varlığıdır (107). Bunlar içinde en önemlisi yaştır. Avrupa, ABD ve Japonya'dan hem geleneksel hem de yeni ajanlarla tedavi edilen geniş bir kohortta, artan her 10 yıllık yaşta sağkalımda kademeli bir azalma saptanmıştır (108). Hastaların tanı sırasında var olan komorbid hastalıkları tedavi toleransını sınırlandırabilir ve bu şekilde prognoz üzerinde olumsuz etkiye neden olabilir.

Charlson komorbidite indeksi (CCI) koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, demans, kronik akciğer hastalığı, bağ doku hastalığı, peptik ülser, karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, hemipleji, kronik böbrek hastalığı, solid tümör, lösemi, lenfoma ve AIDS gibi komorbiditeleri puanlayarak 10 yıllık sağkalım için tahminlerde bulunmaktadır.

Tümör ile ilgili faktörler içerisinde plazma hücre proliferasyonunu gösteren plazma hücre labeling indeksi, dolaşımda plazma hücrelerinin varlığı ve plazmablastik morfoloji yer alır (109-111). En önemli tümöral faktörler ise genetik anormallikler ve gen ekspresyon profilleridir. Konvansiyonel sitogenetik çalışmalar, MM' li hastaların sadece üçte birinde anormal bir karyotip saptamaktadır (112). Konvansiyonel sitogenetik ile saptanan hipodiploidi ve kromozom 13 delesyonu düşük sağkalımı öngörmekte iken günümüzde kromozom 13 delesyon varlığı artık kötü prognoz göstergesi olarak kabul görmemektedir (107, 113, 114). FISH yöntemiyle %90 kromozomal anormallikler saptanmaktadır (112). Pek çok veri interfaz FISH tekniği ile tespit edilen kromozomal anormalliklerin (başlıca t(4;14), t(14;16) ve 17p delesyon) hastalığın genetik özelliklerini yansıtan güçlü prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (114, 115). Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) 351 hasta ile yapılan bir çalışmada t(4;14), t(14;16) ve 17p delesyon varlığını kötü prognoz ve kısa sağkalımla ilişkilendirdi (114). Ayrıca yüksek serum LDH düzeyi de kötü prognozla ilişkilendirildi (116). Hiperdiploidi ve t(11;14) varlığı ise daha iyi sonuçlarla ilişkili bulundu (117). Yüksek riskli sitogenetik anormallikler; 17p delesyon, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1p delesyon ve hipodiploididen oluşmaktadır (118). 13q delesyon, t(11;14) ve hiperdiploidi ise standart risk olarak kabul görmektedir (119). 1q amplifikasyonun yüksek riskli sitogenetik anormalliklerden biri olarak değerlendirilmesi ise tartışmalıdır (120). Serum albümin <3 g/dL, Serum kreatinin $\geq$ 2 mg/dL, Plalet sayısı <150,000/microL, Beta-2 mikroglobulin >4 mg/L, Serum kalsiyum $\geq$ 11 mg/dL, Hemoglobin <10 g/dL, Kemik iliği plazma hücresi yüzdesi yüzde $\geq$ 50 olması da kötü prognostik risk faktörleridir (6).

Hastalığın evresi ve tümör yükü de prognostik belirteçlerdendir. Son zamanlarda MR ve PET/BT ile tespit edilen hastalığın yaygınlığının tümör yükü ile doğru orantılı olduğu ve prognostik faydası olduğu gösterilmiştir (121).

Tedavi yanıtı prognoz açısından önemli göstergelerdendir. Çoğu çalışmada tam remisyonun iyileşmiş genel sağkalım açısından önemli olduğu gösterilmiştir (122). Gen ekspresyon profiline göre düşük riskli hastalığı olan hastalarda, uzun süreli sağkalım açısından tam yanıt elde etmenin gerekli olmadığını iddaa eden çalışmalar da mevcuttur (123). Arkansas grubu tam yanıt elde etmekten çok tam yanıtın devam edilebilir olmasının sağkalım açısından önemli olduğunu göstermiştir (124, 125). Anormal plazma hücrelerinin flow sitometrisi ile tespit edilemediği immünofenotipik remisyonun, tam yanıtta daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (126). Tedaviden sonra MR veya PET/BT ile hastalığın tespiti yüksek nüks riski ile ilintilidir. Erken nüks kötü prognostik faktörlerden birisidir (95).

2.8. Tedavi

MM tedavisi yeni ilaçların kullanıma girmesiyle randomize çalışmalardan ortaya çıkan verilerle hızla gelişmeye devam etmektedir. Hastalık seyri boyunca tedavi seçimi yaş, performans durumu, komorbiditeler ve kök hücre nakline uygunluk gibi birçok değişkenden etkilenir (127). Tedavinin en önemli aşamaları indüksiyon tedavisi, kök hücre nakli (uygunsa), idame tedavisi ve nüks tedavisidir. Birkaç randomize çalışma MM' de OKHN' nin geleneksel kemoterapiye kıyasla daha üstün olduğunu göstermiştir (128-130). Bu nedenle OKHN MM' de standart tedavi haline gelmiştir. MM OKHN için en yaygın endikasyonu oluşturmaktadır (131). Pek çok yeni tedavi ajanına rağmen günümüz şartlarında en önemli tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte çoğu çalışma OKHN için uygunluğu 65 yaşından küçük hastalarla sınırlamıştır. MM'da tanı sırasında medyan yaş 65' tir ve hastaların üçte ikisi 65 yaşın üstündedir. Bu yaş kısıtlaması hastaların büyük bir kısmı için OKHN' ye erişimi sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte birkaç nakil merkezi 65 yaşından büyük ve seçili MM hastalarında OKHN' nin uygulanabilirlik ve güvenliğini bildirmiştir (132-134). Nakile uygun hastalar

yaklaşık 4 kür indüksiyon tedavisi alır, sonrasında kök hücre toplama ve OKHN gelir. İndüksiyon tedavisine iyi yanıt veren standart riskli MM'li seçilmiş hastalar gecikmiş OKHN' yi tercih edebilir; bu tedavi stratejisinde, kök hücreler 4 kür indüksiyon tedavisinin ardından toplanır ve ileride kullanılmak üzere dondurulur. Nakile uygun olmayan hastalar ise genelde 12-18 ay tedavi edilir. İndüksiyon tedavisi ve/veya OKHN' yi takiben, idame tedavisine dikkat edilmelidir. İdame tedavisi ve tedavi süresi seçimini, genelde yüksek riskli sitogenetik özelliklerin varlığı veya yokluğu belirler (97). MM' de tedavi seçimini belirleyen iki ana faktör OKHN' ye uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır.

MM tedavisinde kullanılan ana grup ilaçlar alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immünmodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteozom inhibitörlerinden (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) oluşur. Daratumumab ve isatuksimab, CD38' i hedefleyen monoklonal antikorlardır ve MM tedavisinde zamanla daha fazla önem kazanmaktadır. Diğer tedavi seçeneklerinden bazıları SLAMF7 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor olan elotuzumab, histon deasetilaz inhibitörü olan panobinostat ve exportin 1 inhibitörü olan selinexordür (127).

2.8.1. Otolog kök hücre nakli'ne uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisi

OKHN adayları olan hastalarda, yeterli kök hücre mobilizasyonunu engelleyebilecek melfalan gibi alkilleyici ajanları kullanmamak gerekir (135). Bu hastalarda 3-4 kür indüksiyon tedavisi sonrası kök hücre toplama işlemi yapılır. OKHN adayları hastalar için tercih edilen indüksiyon tedavisi bortezomib, lenalidomid ve deksametazondur (VRD). VRD uzun süreden beri kullanılan, iyi tolere edilen yüksek tam yanıt oranları ile ilişkili bir rejimdir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada VRD rejimi lenalidomid ve deksametazon (RD) içeren rejime kıyasla daha üstün progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sağladı (25). Yeni tanı MM hastalarında VRD'nin önemli bir alternatifi daratumumab, lenalidomid ve deksametazondur (DRD). Maliyet ve uzun vadeli verilere dayanarak VRD, DRD' ye tercih edilmektedir (136). DRD önceden

nöropatisi olan veya VRD' ye intoleransı olan hastalarda uygun bir alternatif tedavi yöntemidir. Yüksek riskli hastalarda VRD rejimine daratumumab eklenmesi (Dara-VRD) önerilmektedir (127). Yapılan randomize bir faz 2 çalışmasında Dara-VRD, VRD ile kıyaslandığında daha iyi yanıt göstermiştir (137). Başka bir alternatif tedavi rejimi bortezomib, talidomid ve deksametazondur (VTD). Lenalidomidin başlangıç tedavisi için onaylanmadığı ülkelerde VRD yerine VTD kullanılmaktadır. Yapılan randomize bir çalışmada VTD bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCD) içeren rejimden daha üstün bulunmuştur (138). Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRD) indüksiyon tedavisi olarak önerilmiyor. ECOG tarafından yapılan randomize bir çalışmada standart riskli MM tanılı hastalarda KRD' nin VRD' ye anlamlı bir üstünlüğü bulunmadı (139). KRD daha maliyetlidir ve VRD'den daha yüksek ciddi kardiyak, renal ve pulmoner toksisite riski vardır. Hafif zincir cast nefropatisine bağlı akut böbrek yetmezliği ile başvuran MM hastalarında bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCD) tercih edilmelidir (140). Vinkristin, doksorubisin (adriamisin), deksametazondan oluşan VAD rejimi iv uygulanan bir rejim ayrıca santral kateter kullanımı gerekmektedir bu yüzden artmış kateter ile ilişkili sepsis ve tromboz riski bulunmaktadır. Tek başına deksametazonun VAD rejimindeki aktivitenin çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Vinkristin'in nörotoksik olduğu için, her ikisi de nörotoksik potansiyele sahip olan talidomid ve bortezomibin daha sonraki kullanımını sınırlayabilir, bu da hastalık seyrinde erken dönemde vinkristinden kaçınmak gerektiğini düşündürür. Günümüzde VAD rejimi indüksiyon tedavisinde önerilmemekte (94). Primer plazma hücreli lösemi veya ekstrapedüller hastalığı olan hastalarda, hastalık kontrolünü hızlıca sağlamak için başlangıçta bortezomib, talidomid, deksametazon, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid (VTD-PACE) gibi çoklu ajan kombinasyon kemoterapisine ihtiyaç duyulabilir (141).

2.8.2. Ototog kök hücre nakli'ne uygun olmayan hastalarda indüksiyon tedavisi

Yetmiş yaşından büyük hastaların çoğu düşük performans skoru, ek hastalık varlığı nedeniyle yüksek doz kemoterapi ve sonrasında OKHN' ye uygun değildir. Bu popülasyon kişiselleştirilmiş tedaviye ihtiyaç duyar. Yaşlı MM hastaları ilaç

yan etkilerine karşı daha hassastır ve genellikle tam ilaç dozlarını tolere edemezler. Düşük doz tedaviler bu hasta grubunda daha güvenilir olmaktadır. Hassas durumdaki yaşlı hasta popülasyonu için en iyi tedavi yaklaşımını tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır çünkü bu hastaların sonuçlarının kötü olmasının sebebi toksiteyi azaltmak için yaygın olarak kullanılan dozaj azaltmalarının bir sonucu olabilir.

OKHN' ye uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için iki ana seçenek vardır bunlar VRD ve DRD' dir. Kök hücre hasarı, sekonder miyelodisplastik sendrom ve akut lösemi ile ilgili çekinceler nedeniyle melfalan bazlı rejimler önerilmemektedir.

VRD RD ile karşılaştırıldığında genel sağkalımda iyileşmeye sağladığı gösterilmiştir ve başlangıç tedavisi için tercih edilmektedir (25). VRD 8-12 kür uygulanır ardından idame tedavisine geçilir. Kırılğan olan hastalarda lenalidomid ve deksametazon dozu düşürülmelidir. Lenalidomidin başlangıç tedavisi için onay almadığı ülkelerde nakil uygun hastalarda olduğu gibi nakil uygun olmayan ve kırılğan olmayan hastalarda da VTD alternatif bir tedavidir. MM' de nakil için uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisinde VRD' ye ana alternatif tedavi DRD' dir. Yapılan randomize bir çalışmada DRD ile tedavi edilen MM hastalarında RD ile tedavi edilen hastalara göre PFS' de belirgin iyileşme gösterdiği görülmüştür (142). DRD'nin ana dezavantajı, üçlü rejimin yalnızca sınırlı bir süre (8-12 döngü) kullanıldığı VRD'den farklı olarak hastalık progresyonuna kadar tedavide üç ilacın tümünün kullanımının gerektirmesi ve uzun dönemde daha maliyetli olmasıdır (136). Yetmiş beş yaş ve üzeri veya kırılğan olan hastalar üçlü rejimi tolere edemeyebilir (143). Bu hastalarda ikili rejim, özellikle de standart riskli olanlar için RD başlangıç tedavisi için ideal bir tercih olmaktadır. Randomize bir çalışmada RD melfalan, prednizon ve talidomide (MPT) kıyasla daha üstün bulunmuştur (144). RD başlangıç tedavisi olarak seçildiyse progresyona kadar devam edilmesi önerilmektedir (144). Mali durumdan dolayı mümkün değilse VCD gibi sınırlı süreli (12-18 ay) bir üçlü terapi alternatif bir seçenek olabilir.

2.8.3. Otolog kök hücre nakli

OKHN MM' de küratif bir tedavi değildir fakat tam yanıt (CR) oranlarını artırır ve ortalama sağkalımı yaklaşık 12 ay uzatır (129, 130). OKHN' de ölüm oranı çok düşüktür (%1-2) ve hastaların büyük bir kısmında ayaktan nakil yapılabilir (145). OKHN için en sık kullanılan hazırlık rejimi melfalan 200 mg/m² ' dir. Performans skoru daha düşük, 70 yaş ve üzeri veya organ disfonksiyonu olan hastalarda ise melfalan 140 mg/m² önerilmektedir. OKHN' ye uygunluk yaş, performans durumu ve komorbid hastalıklara bağlıdır. ABD' de performans durumu iyi ve minimal komorbiditesi olan hastalara 75 yaşına kadar OKHN yapılmaktadır (146). Avrupa ise yaş sınırı konusunda daha katı olmakla beraber 70 yaşına kadar OKHN yapılmaktadır (147). OKHN' nin erken yapılması tercih edilir ancak standart riskli MM' li hastalarda hasta seçimine bağlı olarak ilk relapsa kadar nakil ertelenebilir (148). Üç randomize çalışmada, OKHN' nin indüksiyon tedavisinden hemen sonra yapılması veya nakilin ilk relapsa kadar ertelenmesi durumunda sağkalımın benzer olduğunu gösterilmiştir (149, 150).

MM' de OKHN tek nakil olarak veya ilk nakil sonrası 6 ay içinde ikinci nakil yapılması şeklinde yapılabilir buna tandem nakil denir. ABD' de yapılmış olan randomize bir çalışmada tandem nakilin faydası gösterilememiştir (151). Avrupa merkezli randomize bir çalışmada ise tandem nakilin sağkalım konusunda fayda sağladığı gösterilmiştir (152).

2.8.4. Allojenik kök hücre nakli

Allojenik kök hücre nakli MM'de hala araştırma aşamasındadır. Bu yüzden kullanımı öncelikle klinik araştırmalarla ve ilk nükste olan yüksek riskli daha genç MM'li hastalarla(<60 yaş) sınırlandırılmalıdır (127).

2.8.5. İdame tedavisi

Lenalidomidin OKHN' yi takiben idame tedavisi olarak kullanılması OS ve PFS' de iyileşme sağlamıştır, çoğu hastada önerilen idame tedavisi lenalidomiddir (153). SWOG çalışmasının sonuçlarına göre OKHN uygulanmamış

ama VRD gibi üçlü bir kemoterapi rejimi uygulanmış hastalarda da lenalidomid idamesi önerilir (25). Lenalidomid kullanımında miyelodisplastik sendrom da dahil sekonder malignite riskinde 2-3 kat artış olmaktadır (154). Yüksek riskli hastalarda ise bortezomib bazlı idame önerilir. Bir randomize çalışmada nakil sonrası idame olarak iki haftada bir uygulanan bortezomib, talidomid idamesinden daha iyi genel sağkalım sağlamıştır (155). Bortezomibi tolere edemeyen hastalarda, iksazomib plasebo kontrollü randomize bir çalışmada fayda sağladığı gösterilmiş olan alternatif bir tedavi yöntemidir (156).

İdame tedavinin süresi ile ilgili yeterli veri yoktur. ECOG tarafından devam eden randomize bir çalışmada iki yıl ile sınırlandırılmış lenalidomid idamesi ve progresyona kadar devam eden lenalidomid idame tedavisi karşılaştırılmakta, mevcut veriler progresyona kadar idame tedavisi önermektedir.

2.8.6. Nüks multipl myelom tedavisi

MM çoklu remisyon ve relaplarla karakterize bir hastalıktır ve neredeyse tüm hastalar sonunda nüks eder. Modern tedavi rejimlerinden sonra ilk nüks, tanıdan 3-4 yıl sonra ortaya çıkar. Nükseden myelom hastalarında remisyon süresi her rejimde giderek azalır (157). Tedavide pek çok etkili rejim mevcuttur. Tedavi seçimi ilacın erişilebilirliği, önceki tedaviden alınan yanıt, nüksün agresifliği, OKHN için uygunluk gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Tedaviye başlamak için en ideal zaman tartışılmaktadır. Myelomla ilişkili uç organ hasarı geliyorsa veya hızlı paraprotein artışı durumunda tedaviye hemen başlanmalıdır (158). Uygun hastalarda daha önce OKHN yapılmadıysa veya OKHN ile remisyon süresi idame tedavisi almayan hastalarda 18 ayı, idame tedavisi alan hastalarda 36 ayı aştıysa mutlaka nakil açısından değerlendirilmelidir (159). Genelde üçlü rejim tercih edilir. Her nükste hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilacı içeren bir rejim kullanılmalıdır. Yaşlı kırılğan hastalara ikili rejim düşünülebilir. Hastanın tüm tedavileri kesilmiş ve 6 ay sonrasında nüks gelişmesi durumunda başlangıçta MM ' yi kontrol altına alan tedavi rejimi yeniden başlatılabilir. İlk nükste lenalidomide dirençli olmayan hastalarda DRD, KRD, iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRD), elotuzumab, lenalidomid, deksametazon gibi üçlü rejimler kullanılabilir. Bu rejimlerin her birinin randomize çalışmalarda RD' ye kıyasla daha üstün olduğu

gösterilmiştir (160-163). RD'ye kıyasla ilerleme riskini en fazla azaltan ve tolere edilebilirliğine bağlı olarak tercih edilen seçenek DRD'dir. Daratumumabın, infüzyonla ilişkili yan etkileri azaltan subkutan formu da bulunmaktadır. Daratumumab temin edilemiyorsa veya hasta daha önce daratumumab tedavisi almışsa KRD tercih edilebilen alternatif bir tedavidir. Kırılğan hastalar için oral IRD relaps için alternatif bir ilk tercih olabilir (127). Lenalidomide dirençli hastalarda ilk nükste pomalidomid bazlı veya bortezomib bazlı kombinasyonlar tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Pomalidomid bazlı kombinasyonlar arasında daratumumab, pomalidomid,deksametazon, karfilzomib, pomalidomid, deksametazon (KPD), isatuksimab, pomalidomid, deksametazon ve elotuzumab, pomalidomid, deksametazon yer almaktadır. Bortezomib bazlı kombinasyonlar ise daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVD), VCD ve bortezomib, pomalidomid, deksametazon yer alır. Bu rejimlerin hiçbiri randomize çalışmalarda birbiriyle karşılaştırılmamıştır. Yeni teşhis edilen hastalardaki gibi nüks hastalıkta da VRD ve VTD tercih edilebilir.

Bir ilaca dirençli hastaların aynı gruptaki diğer ilaçlara da dirençli olma ihtimali yüksektir ancak bu durumun iki önemli istisnası bulunur. Pomalidomid, lenalidomide dirençli hastalarda etkindir (164). Karfilzomib, bortezomibe dirençli hastalarda etkindir (165).

Sonraki nükslerde hastada dirençli olmayan en az iki yeni ilaç içeren, ilk nükste önerilen rejimler kullanılabilir. Diğer tedavi rejimleri ise bir proteozom inhibitörü içeren rejime panobinostat eklenmesi veya selinexor içeren bir rejim kullanılmasıdır. Dirençli durumlarda bendamustin veya antrasiklin içeren tedavi rejimleri de kullanılabilir.

Uygun donörü olan genç yüksek riskli hastalar için allojenik transplantasyon da bir tedavi seçeneğidir (166). Seçilmiş hastalarda remisyon sağlamak için bir veya iki kür VTD PACE gibi çoklu ilaç rejimi ardından üçlü rejimle tedaviyi devam ettirmek de bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

2.8.7. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme

Tedavi yanıtları Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından belirlenmiştir ve bu şekilde standardize edilmiştir (tablo2.7)

Tablo 2.7. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu Tedavi Yanıt Kriterleri

MÜKEMMEL TAM YANIT	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi Kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerinin yokluğunun gösterilmesi
TAM YANIT	Serum ve idrarda immünoelektroforezde negatif saptanması Kemik iliğinde plazma hücrelerinin %5'in altında sayılması Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması
ÇOK İYİ KISMİ YANIT	Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünoelektroforezde saptanması veya Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/gün olması
KISMİ YANIT	Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200mg/gün olması veya Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılamıyor ise M proteini yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincir arasındaki farkta %50 azalmanın gösterilmesi M proteini ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise kemik iliği plazma hücre oranının %50 veya daha fazla azalma göstermesi (başlangıç kemik iliği plazma hücre oranı >30 olmalı) Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında ≥ 50 azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir
MİNİMAL YANIT	Serum M proteininde $>\%25$ - $<\%49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>\%50$ - $<\%90$ azalma olması ve Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 azalma olması
STABİL HASTALIK	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progressif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

PROGRESİF HASTALIK	Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde >%25 artış varlığı; Serum M proteini (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dl) veya İdrar M proteini (mutlak artış ≥ 200 mg/gün) veya Ölçülebilir M proteini olmayanlarda serbest hafif zincirler arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dl) Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış >%10) Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonları ve plazmositomların boyutlarının artması Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış
-----------------------	---

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada 1 Ocak 2014-31 Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Hematoloji biriminde takip edilen 18 yaşından büyük 100 Multipl Myelom hastası değerlendirildi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, VKİ) , VTE risk faktörleri , profilaksi uygulanıp uygulanmadığı uygulandıysa profilaktik ajanın türü , VTE gelişip gelişmediği , enfeksiyon risk faktörleri , antimikrobiyal profilaksi uygulanıp uygulanmadığı uygulandıysa antimikrobiyal ajanın türü , geçirilen enfeksiyonun türü, kemik kırığı gelişip gelişmediği, kırığın hangi lokalizasyonda olduğu, tanı kırık arası süre ve kemik koruyucu ajan uygulanıp uygulanmadığı hastane elektronik bilgi sisteminde yer alan hasta epikrizleri, doktor progresleri , hasta rapor ve reçete bilgi sisteminden elde edildi.

Tanıdan sonraki ilk 6 ay içerisinde venöz tromboemboli varlığı araştırıldı ve not edildi .VTE risk faktörlerinin (geçirilmiş tromboemboli, obezite(VKİ >30), kardiyak hastalık, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, akut enfeksiyon, fraktür öyküsü , operasyon, eritropoetin, pıhtılaşma bozuklukları, yüksek/düşük doz deksametazon, çoklu ajan kemoterapi) VTE üzerine etkileri araştırıldı .VTE profilaksisinde kullanılan ajanlar(aspirin, düşük moleküler ağırlıklı heparin(DMAH), warfarin ve yeni nesil oral antikoagülan(YOAK)) not edildi. Impede skorlamasına göre hastalarda venöz tromboemboli riski belirlendi.

Tanıdan sonraki ilk 6 ay içerisinde geçirilen enfeksiyonun tespiti için hastanemiz bilgi sisteminden kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden alınan kültürler, akciğer görüntülemesi, tam kan sayımı, tam idrar analizi, akut faz reaktanı ve kan biyokimya kayıtları değerlendirildi. Merkezimizde kan kültürleri otomatize sistem (BACTEC) ile çalışılmıştır. Bakteriyemi, periferik kandan ya da kateterden alınan kan kültüründen etken kabul edilen bir mikroorganizma üremesi olması durumunda pozitif kabul edildi.İdrar yolu enfeksiyonu tanısı klinik ve idrar kültürü sonuçları birlikte değerlendirilerek koyuldu. Pnömoni tanısı semptom, fizik muayene ve akciğer görüntülemesiyle koyuldu. Kateter enfeksiyonu; kateter çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu veya kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

olması durumunda pozitif kabul edildi. GİS kaynaklı enfeksiyon semptom, fizik muayene, dışkı yayma, dışkı kültürü değerlendirilerek teşhis edildi. Tanıdan sonraki 6 hafta içerisinde exitus olması erken ölüm olarak değerlendirildi. Enfeksiyon odakları ve kültür sonuçlarına göre izole edilen bakteriyel ajanlar karşılaştırıldı. Enfeksiyona eşlik eden yüksek ateş ateşli dönem olarak değerlendirildi. Enfeksiyon risk faktörlerinin; uygulanan multipl myelom tedavisinin türü (PI, IMiD, PI ile beraber IMiD, diğerleri), ileri yaş (65 yaş ve üzeri), komorbid durumlar (diyabet, pulmoner hastalık, kardiyak hastalık), paraprotein alt tipi (IgG ve IgG dışı) kayıt edildi. Enfeksiyon profilaksisinde kullanılan ajanlar (antiviral, kinolon, trimetoprim/sulfametoksazol, uygulanmışsa aşının türü; Pnömonokok, RZV, Influenza) not edildi.

Patolojik fraktürün tespiti hastanemiz bilgi sisteminden yardımcı görüntüleme yöntemleri ile yapıldı. Kemik koruyucu ajanların (bisfosfanat ve denosumab) kullanıp kullanılmadığı ve patolojik fraktür gelişip gelişmediği eğer gelişmiş ise fraktür gelişen lokalizasyon ayrıca patolojik fraktürün geliştiği zaman aralığı kayıt edildi.

4. VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik özelliklerinin gösterildiği Tablo 5.1.'e bakıldığında, hastaların en gencinin 45, en yaşlısının ise 87 yaşında olduğu anlaşılmaktadır. Ortanca yaş 66'dır. Çalışmaya katılanların %57'si erkektir.

Tablo 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler (n=100)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaşı (yıl)	65,6±8,24	66(61-70,5)	45-87
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	43	43,0	
Erkek	57	57,0	

Hastaların 59'unda IgG, 41'inde ise IgG dışı myelom alt tipi görülmüştür.

En fazla görülen ek hastalık %35 ile DM olmuştur. Kardiyak hastalık ile pulmoner hastalık %23'lük oranları ile DM'yi takip etmişlerdir. KBH ise en az görülen ek hastalıktır (Tablo 5.2.).

Tablo 5.2. Ek Hastalık Öyküsü

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
DM	35	35,0
Kardiyak Hastalık	23	23,0
Pulmoner Hastalık	23	23,0
KBH	16	16,0

Antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksiler ile ilgili dağılımlar Tablo 10'dadır. En sık kullanılan profilaksiler Antiviral ve TMP-SMX profilaksileridir (%97). %80'lik kullanım oranına sahip olan Flukonazol Profilaksisinden sonra %63 ile Kinolon Profilaksisi gelmektedir.

Tablo 5.3. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksiler

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antiviral Profilaksi	97	97,0
TMP-SMX Profilaksi	97	97,0
Flukonazol Profilaksi	80	80,0
Kinolon Profilaksi	63	63,0

Tromboemboli profilaksisine ilişkin dağılımlara bakıldığında ise, antiagregan profilaksisinin diğerlerine göre daha fazla tercih edildiği görülmektedir (%81). Profilaksi için DMAH kullanımı %22’lik bir orana sahipken, YOAK profilaksisi yalnızca 3, Warfarin ise yalnızca 1 hasta tarafından kullanılmıştır (Tablo 5.4.).

Tablo 5.4. Tromboemboli Profilaksisi

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antiagregan Profilaksi	81	81,0
DMAH Profilaksi	22	22,0
YOAK Profilaksi	3	3,0
Warfarin Profilaksi	1	1,0

Bisfosfanat Profilaksisinin %95 ile yoğun kullanımının dikkat çektiği kemik koruyucu ajanlarda diğer seçenek olan Denosumab profilaksisi hastaların %4’ü tarafından kullanılmıştır.

Tedaviler Tablo 5.5.’de gösterilmektedir. Düşük doz deksametazon tüm hastalara uygulanmıştır. İMİD (%94), Çok Ajan KT (%93) ve PI (%93) kullanım oranları %90’ın üzerinde olan tedaviler olmuştur. PI ve İMİD’in birlikte kullanımı ise %88’lik bir orana sahiptir. Epo %9’luk bir kullanım oranına ulaşmıştır. Tabloda yer almayan diğer tedavilerin kullanım sıklıkları ise %17’dir.

Tablo 5.5. Tedaviler

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Düşük Doz Deksametazon	100	100
İMİD Kullanımı	94	94,0
Çok Ajan KT	93	93,0
PI Kullanımı	93	93,0
PI ve İMİD Kullanımı	88	88,0
Eritropoetin Kullanımı	9	9,0
Diğer Tedaviler	17	17,0

Fraktür öyküsüne sahip olan 50 hastada fraktürlerin %42'si ilk 3 ayda, %40'ı ise 12 ay ve üzeri bir zaman diliminde gerçekleşmiştir. Spinal kord fraktürü (%66) ve kot fraktürü (%52) en sık görülen fraktürler olmuştur. Tablo 5.6'da yer alan diğer fraktür türleri %12 ve altında değerler alırken, femur fraktürü hastaların hiçbirinde görülmemiştir.

Tablo 5.6. Fraktür Gelişen Hasta Verileri

Değişkenler (n=50)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fraktür Oluşma Süreci		
İlk 3 ay	21	42,0
3-6 ay	3	6,0
6-12 ay	6	12,0
12 ay ve üzeri	20	40,0
Spinal Kord Fraktürü	33	66,0
Kot Fraktürü	26	52,0
Kalça Fraktürü	6	12,0
Humerus Fraktürü	3	6,0
Femur Fraktürü	0	0,0
Diğer Fraktürler	4	8,0

Hastaların hiçbirinde erken ölüm durumu yaşanmamıştır.

İlk 6 ayda tromboemboli görülme oranı %13 iken, hastaların yarısı enfeksiyon geçirmiştir (Tablo 5.7.).

Tablo 5.7. İlk 6 Ayda Tromboemboli ve Enfeksiyon Öyküleri

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tromboemboli	13	13,0
Enfeksiyon	50	50,0

Impede skoru dağılımlarının yer aldığı Tablo 5.8.'e bakıldığında, Impede skoru 3'ün altında olan hiçbir katılımcının olmadığı anlaşılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmının (%81) Impede skoru 8 ve üstünde iken, skorun 4-7 aralığında kaldığı hastaların oranı %19'dur.

Tablo 5.8. Impede Skoru

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Impede Skoru		
<3	0	0
4-7	19	19,0
>8	81	81,0

Fungal enfeksiyonların görülme sıklığı %6'dır. VZV enfeksiyonu hastaların %7'sinde görülürken, Rhinovirüs ve CMV enfeksiyonları yalnızca 1 hastada görülmüştür (Tablo 5.9.).

Tablo 5.9. Enfeksiyon Detayları

Değişkenler (n=100)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fungal Enfeksiyon	6	6,0
VZV Enfekte	7	7,0
Rhinovirüs Enfekte	1	1,0
CMV Enfekte	1	1,0

Laboratuvar parametrelerine ilişkin değerler Tablo 17'de verilmiştir. Hemoglobinin ortalama $10,55 \pm 2,21$ olarak ölçülürken, ortalama değerler Lökosit'te $6653,8 \pm 2538,11$; Trombosit'te $223,59 \pm 98,56$; Lenfosit'te $1996,6 \pm 1059,17$; Kreatinin'de $1,61 \pm 1,72$; GFR'de $69,64 \pm 34,59$; Albümin'de $3,87 \pm 0,83$; Kalsiyum'da $9,79 \pm 1,68$; LDH'de $220,59 \pm 90,38$; B2 Mikroglobulin'de $8,75 \pm 13,15$ ve IgG'de $2348,64 \pm 2547,4$ olmuştur.

Tablo 5.10. Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler (n=100)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Hemoglobin	10,55±2,21	10,5(8,8-12)	5,1-15,4
Lökosit	6653,8±2538,11	6165(4925-7920)	2390-19660
Trombosit	223,59±98,56	219(162,5-283,5)	33-762
Lenfosit	1996,6±1059,17	1770(1365-2560)	280-6780
Kreatinin	1,61±1,72	0,94(0,71-1,44)	0,24-9,6
GFR	69,64±34,59	78(46-97)	5-150
Albümin	3,87±0,83	3,87(3,4-4,37)	1,65-8,51
Kalsiyum	9,79±1,68	9,44(8,95-10,22)	3,31-16,09
LDH	220,59±90,38	201,5(158-261)	103-652
B2 Mikroglobulin	8,75±13,15	4,18(2,59-8,03)	1,49-80
IgG	2348,64±2547,4	1075(498,5-4095)	6-9460

Çalışmanın bu bölümünde, hastalar ilk 6 ayda tromboemboli öyküleri olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Çeşitli parametrelerin ilk 6 ayda tromboemboli üzerinde anlamlı bir etkisinin olup olmadığına ilişkin yapılan analizlerin sonuçları Tablo 5.11. ile Tablo 5.16. arasında gösterilmektedir.

Tablo 5.11.'de görülen demografik özelliklerden ilk 6 ayda tromboemboli öyküsü varlığına anlamlı şekilde etki eden değişken olmamıştır ($p>0,05$). Örneğin, kadınların %9,3'ünde, erkeklerin ise %15,8'inde ilk 6 ayda tromboemboli gelişmiştir. Ancak bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,513$).

Tablo 5.11. Demografik Özelliklere Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü		p
	Yok (n=87)	Var (n=13)	
Yaşı (yıl)	66(61-71)	64(60-67)	0,508 ^u
VKİ (kg/cm ²)	25,9(23,9-29,4)	26,3(24,6-31,2)	0,515 ^u
Cinsiyet			0,513*
Kadın	39(90,7)	4(9,3)	
Erkek	48(84,2)	9(15,8)	
VKİ			0,690*
18,5-25 arası	34(87,2)	5(12,8)	
25-30 arası	35(89,7)	4(10,3)	
>30	18(81,8)	4(18,2)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

DM'si olan hastalarda ilk 6 ayda tromboemboli öyküsüne rastlama oranı %11,4'tür. Bu durum, DM görülmeyen hastalarda %13,8'lik bir orana sahiptir($p>0,999$).

Tablo 5.12'de hastalara verilen myelom tedavilerinin ilk 6 ayda Tromboemboli öyküsü varlığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Tablo 5.12. Multipl Myelom Tedavilerine Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli Profilaksisi

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü		p*
	Yok (n=87)	Var (n=13)	
Epo Kullanımı			0,091
Yok	81(89)	10(11)	
Var	6(6,7)	3(33,3)	
PI kullanımı			0,590
Yok	7(100)	0(0)	
Var	80(86)	13(14)	
Düşük Doz Dekametazon			na
Yok	0(0)	0(0)	
Var	87(87)	13(13)	
İMİD Kullanımı			0,173
Yok	4(66,7)	2(33,3)	
Var	83(88,3)	11(11,7)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%)

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

na=Karşılaştırılmak istenen bir grupta hiçbir katılımcı olmaması nedeniyle test yapılamamıştır.

Tablo 5.13.'de listelenen profilaksilerin hiçbiri ilk 6 ayda tromboemboli öyküsü varlığı üzerinde anlamlı bir etkiye bulunmamıştır ($p>0,05$). Örneğin, DMAH profilaksisi alan hastalarda tromboemboli görülme sıklığı %22,7'dir. DMAH profilaksisi almayan hastalarda %10,3'lük bir orana sahip olan Tromboemboli öyküsü varlığı istatistiki açıdan DMAH profilaksisinden etkilenmemektedir ($p=0,153$). Benzer şekilde, YOAK profilaksisi görülmeyen hastalarda %87,6'ya kadar çıkan tromboemboliye rastlamama oranı, YOAK profilaksisi alan hastalarda %66,7'ye düşmüştür. Ancak bu düşüş, istatistiki açıdan anlamlı değildir ($p=0,344$).

Tablo 5.13. VTE profilaksileri ve İlk 6 Ayda Tromboemboli

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü		p*
	Yok (n=87)	Var (n=13)	
Antiagregan Profilaksi			>0,999
Yok	17(89,5)	2(10,5)	
Var	70(86,4)	11(13,6)	
DMAH Profilaksi			0,153
Yok	70(89,7)	8(10,3)	
Var	17(77,3)	5(22,7)	
Warfarin Profilaksi			>0,999
Yok	86(86,9)	13(13,1)	
Var	1(100)	0(0)	
YOAK Profilaksi			0,344
Yok	85(87,6)	12(12,4)	
Var	2(66,7)	1(33,3)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Satır Yüzdesi, n(%)

VTE geçiren 13 hastayı Impede skoru açısından inceledik. Hastalarımızın 9'u VTE profilaksisi almıyorken 3'ü antiagregan 1'i ise DMAH profilaksisi almaktaydı. Hastalardan 10'unun Impede skoru 8 ve üzerindeyken 3'ünün Impede skoru 4-7 aralığındaydı.

Tablo 5.14. Fraktür ve Operasyon Öyküsüne Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü		p*
	Yok (n=87)	Var (n=13)	
Kırık Öyküsü			>0,999
Yok	44(88)	6(12)	
Var	43(86)	7(14)	
Operasyon Öyküsü			0,856
Yok	53(88,3)	7(11,7)	
Var	34(85)	6(15)	

*Pearson Ki-kare Testi, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%)

Tablo 5.15. Laboratuvar Parametrelerine Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü		p
	Yok (n=87)	Var (n=13)	
Hemoglobin	10,19±2,23	10,98±2,14	0,073 [†]
PLT	224(164-289)	211(155-243)	0,271 ^μ
GFR	77,5(36-96,5)	78(46-97)	0,849 ^μ
WBC	6310(5340-7950)	5965(4710-7370)	0,329 ^μ
Hemoglobin			0,918*
<10	35(85,4)	6(14,6)	
>10	52(88,1)	7(11,9)	
PLT			>0,999*
<350000	82(86,3)	13(13,7)	
>350000	5(100)	0(0)	
GFR			>0,999*
<30	16(88,9)	2(11,1)	
>30	65(85,5)	11(14,5)	
WBC			>0,999*
<10000	79(86,8)	12(13,2)	
>10000	8(88,9)	1(11,1)	

[†]Mann Whitney U test, *Med(IQR)**Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

İlk 6 ayda tromboemboli varlığı üzerinde etki sahibi olup olmadığı analiz edilen son değişken Impede skorudur. Impede skoru 4 ile 7 arasında olan hastalarda tromboemboli oranı %15,8'dir. Impede skoru 10'un üzerine çıktığında ise hastaların %12,3'ünde tromboemboli görülmektedir. Bu dağılımlar istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığı ifade etmemektedir (p=0,708).

Tablo 5.16. Impede skoruna Göre İlk 6 Ayda Tromboemboli

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Tromboemboli Öyküsü		p*
	Yok (n=87)	Var (n=13)	
Impede Skoru			0,708
4-7 arası	16(84,2)	3(15,8)	
>10	71(87,7)	10(12,3)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Satır Yüzdesi, *n(%)*

Antiviral profilaksi almayan 3 hasta mevcut olup bu hastalarda takip sürecinde CMV veya VZV enfeksiyonu görülmemiştir. Diğer tüm hastalar antiviral profilaksi almıştır bu hastaların yalnızca birinde CMV ve 7'sinde VZV enfeksiyonu görülmüştür.

Hastalarda en fazla görülen bakteriyel ajanlar sırasıyla Escherichia Coli (35,8), Enterococcus Faecalis (%24,2) ve Klebsiella Pnomonia (%23,2) olmuştur. Staphylococcus Epidermidis ve Psodomanas Aeruginosa %14,7'lik orana sahiptir. Acinetobacter Baumanı %10,5 görülme oranına sahipken Tablo 5.17'de yer alan diğer bakteriyel ajanların görülme sıklıkları %8,4 ve altındadır. Streptococcus Pnomonia ve Proteus Mirabilis ise hiçbir hastada görülmemiştir. Tabloda yer almayan diğer bakteriyel ajanlar ise hastaların %32,6'sında görülmüştür.

Tablo 5.17. Hastalarda izole edilen bakteriyel ajanlar

Değişkenler (n=95)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Escherichia Coli	34	35,8
Enterococcus Faecalis	23	24,2
Klebsiella Pnomonia	22	23,2
Staphylococcus Epidermidis	14	14,7
Psodomanas Aeruginosa	14	14,7
Acinetobacter Baumanı	10	10,5
Staphylococcus Aureus	8	8,4
Staphylococcus Hominis	5	5,3
Streptomanas Maltophilia	4	4,2
Enterobacter Cloacae	3	3,2
Clostridium Difficile	2	2,1
Streptococcus Pnomonia	0	0
Proteus Mirabilis	0	0
Diğer Bakteriyel Ajanlar	31	32,6

Çalışmanın bu bölümünde, bu defa çeşitli değişkenlerin ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsü varlığı üzerinde anlamlı etki sahibi olup olmadıklarına ilişkin yapılan analizlerin sonuçlarına yer verilecektir.

Yaş ve cinsiyetin enfeksiyon sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir ($p>0,05$). Örneğin, kadınlarda ilk 6 ayda enfeksiyon oranı %41,9 iken, bu oran erkeklerde %56,1'dir. İstatistiksel açıdan bu dağılım benzer bulunmuştur ($p=0,226$).

Myelom tipi ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsü üzerinde herhangi bir anlamlı etkiye sahip değildir ($p=0,104$). IgG dışı myelom tipinde %61 olan enfeksiyon oranı, IgG’de %42,4 olarak ölçülmüştür.

Tablo 5.18’de görülen ek hastalıkların var olup olmaması, ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsü varlığını etkilememektedir ($p>0,05$). Örneğin, Kardiyak hastalığı olan hastaların %43,5’inde ilk 6 ayda enfeksiyon görülmüşken, Kardiyak hastalığı olmadığı durumda bu oran %51,9 olmuştur. Oranlar arasındaki farkın istatistiki açıdan bir anlamı yoktur ($p=0,635$).

Tablo 5.18. Ek Hastalık Öyküsüne Göre İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü		p*
	Yok (n=50)	Var (n=50)	
DM			0,675
Yok	31(47,7)	34(52,3)	
Var	19(54,3)	16(45,7)	
Kardiyak Hastalık			0,635
Yok	37(48,1)	40(51,9)	
Var	13(56,5)	10(43,5)	
Pulmoner Hastalık			>0,999
Yok	38(49,4)	39(50,6)	
Var	12(52,2)	11(47,8)	

*Pearson Ki-kare Testi, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%)

Tablo 5.19.’da görülen laboratuvar parametreleri içerisinde yalnızca Hemoglobin değeri ilk 6 ayda enfeksiyon görülme durumu üzerinde etkili görünmektedir ($p=0,049$). İlk 6 ayda enfeksiyon öyküsü olan hastaların Hemoglobin değeri ($10,12\pm2,23$), enfeksiyon öyküsü olmayan hastaların değerine ($10,99\pm2,13$) göre anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Tabloda yer alan diğer parametreler ve bu parametrelere ait gruplarda ise anlamlı bir etki görülmemiştir ($p>0,05$). Örneğin, Hemoglobin değeri her ne kadar etkili görünse de Hemoglobine ilişkin yapılan gruplandırmada anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır ($p=0,104$). Hemoglobin değeri 10’un üzerinde olan hastaların %42,4’ünde, Hemoglobin değeri 10’un altında olan hastaların ise %61’inde ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsüne rastlanmıştır. Bu oranlar istatistiki açıdan benzer bulunmuştur.

Tablo 5.19. Laboratuvar Parametrelerine Göre İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü		p
	Yok (n=50)	Var (n=50)	
Albümin	3,97(3,4-4,4)	3,8(3,37-4,3)	0,844 ^u
LDH	197(156-263)	206(162-258)	0,667 ^u
Hemoglobin	10,99±2,13	10,12±2,23	0,049^t
Kreatinin	0,97(0,72-1,43)	0,92(0,7-1,53)	0,735 ^u
Kalsiyum	9,41(9-9,97)	9,46(8,7-10,31)	0,855 ^u
Lenfosit	1700(1370-2280)	1870(1250-2730)	0,275 ^u
Albümin			>0,999*
<3,5	13(48,1)	14(51,9)	
≥3,5	37(50,7)	36(49,3)	
LDH			0,833*
≤240	32(48,5)	34(51,5)	
>240	18(52,9)	16(47,1)	
Hemoglobin			0,104*
<10	16(39)	25(61)	
>10	34(57,6)	25(42,4)	
Kreatinin			0,803*
≤2	41(51,2)	39(48,8)	
>2	9(45)	11(55)	
Kalsiyum			0,150*
≤11	46(53,5)	40(46,5)	
>11	4(28,6)	10(71,4)	
Lenfosit			>0,999*
<1000	6(50)	6(50)	
≥1000	44(50)	44(50)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*^tIndependent Samples T test, *Ort±SD**Pearson Ki-kare Testi, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

Tablo 5.20.'de yer alan 3 tedavi türünün ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsü üzerinde anlamlı etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$). Örneğin, PI ve İMİD'in birlikte uygulandığı hastalarda ilk 6 ayda enfeksiyon görülme oranı %51,1'dir. Bu iki tedavinin birlikte uygulandığı hastalardan enfeksiyon öyküsünün olmaması oranı ise %41,7'dir. Analiz sonuçlarına göre, enfeksiyon görülme durumları bu tedavi türünün olması veya olmaması durumunda benzerlik sergilemektedir ($p=0,758$).

Tablo 5.20. Multipl Myelom tedavilerine göre ilk 6 ayda enfeksiyon öyküsü

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü		p*
	Yok (n=50)	Var (n=50)	
PI Kullanımı			>0,999
Yok	3(42,9)	4(57,1)	
Var	47(50,5)	46(49,5)	
İMİD Kullanımı			>0,999
Yok	3(50)	3(50)	
Var	47(50)	47(50)	
PI ve İMİD Kullanımı			0,758
Yok	5(41,7)	7(58,3)	
Var	45(51,1)	43(48,9)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%)

İlk 6 ayda enfeksiyon öyküsü üzerinde herhangi bir etkisinin görülmediği bir diğer değişken grubu antibakteriyel profilaksi olmuştur ($p>0,05$). Örneğin, kinolon profilaksisi alan hastalarda ilk 6 ayda enfeksiyon görülme sıklığı (%54) ile bu profilaksiyi almayan hastalarda ilk 6 ayda enfeksiyon görülme sıklığı (%43,2) istatistiki açıdan benzerdir ($p=0,407$).

Tablo 5.21. Antibakteriyel Profilaksiye Göre İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü

Değişkenler (n=100)	İlk 6 Ayda Enfeksiyon Öyküsü		p*
	Yok (n=50)	Var (n=50)	
Kinolon Profilaksi			0,407
Yok	21(56,8)	16(43,2)	
Var	29(46)	34(54)	
TMP-SMX Profilaksi			>0,999
Yok	2(66,7)	1(33,3)	
Var	48(49,5)	49(50,5)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%)

Tablo 5.22. İlk 6 ayda enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon odak dağılımı

	n=50
Solunum Yolları Odak	34(51,5)
Ürogenital Odak	20(48,8)
Cilt ve Yumuşak Doku Odak	20(48,8)
Gastrointestinal Odak	15(57,7)
Bakteriyemi Odak	29(52,7)
Katater Odak	14(60,9)
Diğer Odaklar	2(33,3)

Tablo 5.23’de görülen analiz sonuçları, flukonazol profilaksisi varlığının ilk 6 ayda fungal enfeksiyon öyküsü üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (p=0,597). Flukonazol profilaksisi kullanan hastaların %5’inde ilk 6 ayda fungal enfeksiyon saptanmıştır. Flukonazol profilaksisi kullanmayan hastaların ise %10’unda ilk 6 ayda fungal enfeksiyon görülmüştür.

Tablo 5.23. Flukonazol profilaksisi ile ilk 6 ayda gelişen fungal enfeksiyon ilişkisi

Değişkenler (n=100)	Flukonazol Profilaksisi		p*
	Yok (n=20)	Var (n=80)	
İlk 6 ayda Fungal Enfeksiyon Öyküsü			0,597
Yok	18(90)	76(95)	
Var	2(10)	4(5)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, n(%)

Tablo 5.24. Kemik koruyucu ajan kullanımına göre fraktür öyküsü

Değişkenler (n=100)	Fraktür Öyküsü		p*
	Yok (n=50)	Var (n=50)	
Kemik koruyucu ajan kullanımı			0,117
Yok	4(100)	0(0)	
Var	46(47,9)	50(52,1)	
Bisfosfanat Profilaksi			0,362
Yok	4(80)	1(20)	
Var	46(48,4)	49(51,6)	
Denosumab Profilaksi			>0,999
Yok	48(50)	48(50)	
Var	2(50)	2(50)	

*Pearson Ki-kare Testi, Fisher Exact Test, Satır Yüzdesi, n(%)

6. TARTIŞMA

MM; genellikle ileri yaşlarda tanı almaktadır ve erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür (167). MM'da tanı anındaki medyan yaş 65-74'tür (168). Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hastaların %57 si erkektir. Ortalama yaş 66 (61-70,5) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda tedaviden sonraki ilk 6 aylık dönemde enfeksiyon görülme sıklığı %50 iken Latin Amerikada non transplantlı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada bu oran %36 olarak bildirilmiştir(169).Yine aynı çalışmada tedavi sonrası erken dönemde mortalite oranı %8.5 ve bu ölümlerin neredeyse yarısının enfeksiyon kaynaklı olduğu bulunmuştur(169). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda erken ölüm gözlenmemiştir.

Çalışmamızda ilk 6 ayda kinolon profilaksisi alan ve almayan grupta enfeksiyon sıklığı benzer bulunmuştur (%54' karşı %43, p:0.407). Önceki çalışmalarda kinolon profilaksisi alanlar plasebo ile karşılaştırıldığında bu oran sırasıyla %17.9 ve %22.7 olarak bildirilmiştir (170). Çalışmamızdaki hastaların nerdeyse tamamı (n=97) TMP-SMX profilaksisi almaktaydı. Vesole ve ark. Tarafından yapılan 212 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada ilk 2 ayda profilaktik ciprofloksasin ve TMP-SMX kullanımının bakteriyel enfeksiyon sıklığı üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (171). 977 hastanın katıldığı bir faz3 çalışmada ise profilaktik levofloksasin kullanımının azalmış febril epizotlar ve azalmış ölümle ilişkili olduğu bildirilmiştir (74). Teh ve ark. TMP-SMX kullanımının azalmış bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (172). Çalışmamızda en sık gördüğümüz enfeksiyon odağı %66 ile solunum yolları olup, önceki çalışmalarda da en sık rastlanan enfeksiyon odağı solunum yolları olmuştur (Vesole ve ark, Drayson ve ark, Oken ve ark) (170). Yine çalışmamızda izole edilen enfeksiyon ajanları önceki çalışma sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamızda ilk 6 ayda fungal enfeksiyon görülme sıklığı %6 olarak saptandı. Profilaksi kullanmayan hastalarda %10 olarak görülen fungal enfeksiyon oranı profilaksi kullanan hastalarda %5 olarak saptandı. Çalışmalarda invaziv fungal enfeksiyon oranı %2.4 ün altında bulunmuş ve daha çok hastalık

progresyonu esnasında gelişmiştir (173-176). Bove ve ark. yaptığı çalışmada tanıdan sonraki 6 aylık süreçte çalışmaya alınan hiçbir hastada invaziv fungal enfeksiyon görülmemiştir (169). Çalışmamızdaki hastalarda görülen fungal enfeksiyonlar hastalığın ilerleyen dönemleri de ele alındığında %35 lere kadar çıkmakta çoğunlukla invaziv fungal enfeksiyonu takiben ölüm gerçekleşmekte bunun hastalık progresyonu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz, profilaksi kullanımının ilk 6 ayda görülen fungal enfeksiyon oranını düşürdüğü göz önünde bulundurunca antifungal profilaksi kullanımını öneriyoruz.

Çalışmamızda PI, IMID ve her ikisinin beraber kullanıldığı gruplarda ilk 6 ayda enfeksiyon oranında anlamlı fark izlenmemiştir. Literatürde PI ve IMID kullanımının enfeksiyon riski ile bağlantısı tartışmalıdır (169). Brioli ve ark. yaptığı çalışmada PI ve IMID kullanımını enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir(177). Yine 2021’de yapılan bir çalışma 4 kür ve üzeri PI kullanımının enfeksiyon riskini artırdığını ancak IMID kullanımının artan enfeksiyon riski ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (178). Bove ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise IMID kullanımının artan enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir (169).

PI’lerinin VZV insidansını artırdığı bilinmektedir ancak hastalarımızın neredeyse tamamının bu açıdan antiviral profilaksi almış olması kohortumuzda VZV artışını önlemiş olabilir.

MM hastalarında, VTE insidansı artmıştır ve bu durum hem malignitenin kendisiyle hem de uygulanan tedaviyle ilişkili görünmektedir. Özellikle bir IMID içeren rejimlerle tedavi edilen MM hastalarında ve özellikle tedavinin ilk 6 ayında VTE oranı yüksektir (179). Çalışmamızda ilk 6 ayda tromboemboli görülme oranı %13 olarak saptanmıştır. Sanflippo ve ark. nın yaptığı çalışmada bu oran %6’dır(180). Tromboprofilaksi amaçlı olarak çalışmamızda antiagreganların antikoagulanlara kıyasla 4 kat daha fazla tercih edilmiş olması dikkat çekmiştir. Çalışmamızda tromboemboli gelişmiş olan 13 hastanın 9’unun tromboproflaksisi alıyorken 3’ünün antiagregan ve birinin DMAH ile profilaksi alıyorken VTE gelişmiş olması dikkat çekmiştir. Bu hastaların 10’unun Impede skoru 8 ve üzerindeyken 3’ünün Impede skoru 4-7 aralığındaydı.

Çalışmamızda ilk 6 ayda tromboemboli riski üzerinde etkisi olup olmadığı analiz edilen diğer bir değişken Impede skorudur. Impede skoru 4'ün altında olan hasta yoktur. Impede skoru 4-7 aralığında olan hastaların oranı %19 iken skor >8 olan hasta oranı %81 dir. Impede skoru 4-7 arasında olan hastalarda tromboemboli oranı %15,8 iken skor >8 olan hastalarda %12,3'tür.2019 da Sanfilippo ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada skora göre sırasıyla <3,4-7,>8 olacak şekilde sırasıyla %3.3, %8.3 ve %15.2 olarak saptanmıştır (180).Çalışmamızda Impede skoru 8 ve üzeri olan hastaların %20'si antiagregan ve DMAH proflaksilerini beraber, %70'i ise sadece antiagregan proflaksi almıştır. Skor 4-7 arasında olan hastaların ise %10'u antiagregan ve DMAH proflaksilerini beraber, %80'i sadece antiagregan proflaksi almıştır. Her iki grubun %10'u VTE proflaksisi almamıştır. Çalışmamızda Impede skoru daha yüksek olan grupta VTE oranının daha düşük saptanmamızın nedeninin daha fazla oranda DMAH proflaksisi kullanımından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda demografik özelliklerden ilk 6 ayda tromboemboli varlığına anlamlı şekilde etki eden değişken olmamıştır. Önceki çalışmalarda yaş ve cinsiyetin VTE üzerine etkisi bulunamamıştır(181).

Çalışmamızda kemik kırığı veya operasyon öyküsünün ilk 6 ayda tromboemboli üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Literatürde kemik kırığı ve operasyon öyküsünün VTE riskini artırdığına dair (182) ve etkilemediğine dair (180) çalışmalar bulunmaktadır. Bu farklı sonuçlar postop veya kemik kırığı sonrası uygulanmış olması muhtemel olan antikoagülan proflaksiye bağlı olabilir.

Literatürde VTE riskinin en fazla tanımı takip eden ilk 6 ay içerisinde olduğu bildirilmiştir, Lenalidomid ile tedavi edilen 9000 den fazla hastayı içeren bir meta-analiz çalışmasında tek ajan Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda diğer ajanlarla kombine Lenalidomide göre daha az tromboembolik olay saptanmıştır (183). Yine IMiD lerin pegile lipozomal doksorubisin, vinkristin, deksametazon ile kombine verildiği bir çalışmada proflaksi almayan 19 hastanın 11 inde(%58) VTE gelişmiştir (184). Yapılan bir faz3 çalışmasında lenalidomid+ düşük doz deksametazon(160mg/ay) ve lenalidomid+yüksek doz deksametazon(480mg/ay) 445 hasta karşılaştırılmıştır, VTE gerçekleşme oranları sırasıyla %12 ve %26

olarak yüksek doz deksametazon kullanımında VTE belirgin artmış olarak saptanmıştır (70). EPO kullanımının da yine VTE riskinde artışa sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (185). Lenalidomid+düşük doz deksametazon alan hastalarda PI'lerinin eklendiği bir çalışmada özellikle karfilzomib ile tromboembolik olayların arttığı (%6 lardan %13 lere kadar yükselmiştir) iksazomib ve bortezomib ile değişmediği gösterilmiştir (186). Çalışmamızda kullanılan miyelom tedavilerinin tromboembolik olaylar üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir. VTE gelişen 13 hastayı kullanılan miyelom tedavileri ve VTE profilaksileri açısından inceledik. Hastaların 9'u VTE profilaksisi almıyorken 3'ü antiagregan 1'i ise DMAH profilaksisi almaktaydı. Hastaların VTE geliştiği esnada aldıkları miyelom tedavi rejimleri: 7 hastada VCD, 1 hastada VRd, 3 hastada Rd, 1 hastada bortezomib+dokсорubisin+düşük doz deksametazon ve 1 hastada bortezomib+ düşük doz deksametazon kullanılmıştı. 2 hasta ise EPO kullanan KBH hastasıydı. Bu hastalardan tedavi rejiminde IMiD olan 4 hasta VTE profilaksisi alıyorken tedavi rejiminde Bortezomib olan 9 hasta VTE profilaksisi almıyordu. IMiD harici Multipl Myelom tedavisi alan hastalarda VTE profilaksisinin gözden kaçabileceği bu konuda daha dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

DM'si olan hastalarda ilk 6 ayda Tromboemboli öyküsüne rastlama oranı %11,4'tür. Bu durum, DM görülmeyen hastalarda %13,8'lik bir orana sahiptir. Analiz sonuçlarına göre, DM'nin ilk 6 ayda tromboemboli öyküsü varlığı üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Çalışmamızda kemik koruyucu profilaksiyi hastaların tamamına yakını almıştır. Cochrane 2017 sistematik çalışmasında bisfosfanatların plasebo ve tedavisiz izlem ile karşılaştırılması yapılmış ve bisfosfanatlarla tedavi edilen her 1000 hasta için 94 hastada daha az vertebra fraktürü yine 1000 hasta için 104 hastada daha az litik kemik lezyonu yaşandığı ancak genel sağ kalıma faydası olmadığı gösterilmiştir (187). Denosumabın da bisfosfanatlarla benzer fayda sağladığı çalışmalarla gösterilmiştir (188). Meydana gelen fraktürlerin önemli bir kısmı ilk 3 ayda gerçekleşmiştir. Bu hastaların önemli bir kısmı spinal kord fraktürü olup hastaların takibinde kırık riskinin önceden öngörülerek seçilen hastaların kırık riski yüksek kemiklerine cerrahi stabilizasyon(kifoplasti,vertebroplasti gibi)

uygulanması önem arz eder. İlk 3 ay ve 12. aydan sonra kırık oranının artışının tümör yükü ve hastalık progresyonuna bağılı olduğunu düşünüyoruz.



7. SONUÇLAR :

Multipl Myelom tanısıyla takip edilen 100 hasta retrospektif olarak incelendi.

Ortalama yaş 65 ve hastaların %57 si erkek, en fazla eşlik eden komorbid hastalık %35 ile DM idi.

Erken ölüm hiçbir hastada gözlenmedi.

Hastaların %97'si antiviral ve TMP-SMX, %80'i flukonazol %63'ü kinolon antimikrobiyal profilaksi olarak almaktaydı.

İlk 6 ayda hastaların %50 si enfeksiyon geçirdi. Bu hastaların %94'ü ise hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, %93'ü ateşli dönem geçirdi.

Fungal enfeksiyonlar hastaların %6, VZV ise %7 lik kısmında görülürken CMV ve Rhinovirus sadece 1'er hastada görüldü.

Hastalarda en fazla izole edilen bakteriyel ajanlar %35 ile E.Coli ve %24 ile E.Faecalis olmuştur.

Solunum yolları %34 ve ürogenital sistem %20 ile en sık görülen enfeksiyon odakları olmuştur.

Değerlendirilen demografik veriler, laboratuvar parametreleri ,miyelom tedavisinde kullanılan ajanlar ve enfeksiyon profilaksisinde kullanılan ajanların geçirilen enfeksiyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalarımızın neredeyse tamamının bu açıdan antiviral profilaksi almış olması kohortumuzda VZV artışını önlemiştir.

Hastaların %81'i antiagregan, %22'si DMAH, %3'ü YOAK, %1'i warfarin VTE profilaksisi olarak almaktaydı.

İlk 6 ayda hastaların %13'ünde VTE saptandı.

Impede skoruna göre orta riskli hastalar %19, yüksek riskli hastalar %81 oranında görülürken düşük riskli hasta yoktu.

VTE geçiren 13 hastamızın 9'u VTE profilaksisi kullanmıyorken 3'ü antiagregan ve 1'i DMAH profilaksisi alıyordu. Hastaların 10'unun Impede skoru

yüksek riskliydi. Hastaların VTE geliştiği esnada aldıkları miyelom tedavi rejimleri: 7 hastada VCd, 1 hastada VRd, 3 hastada Rd, 1 hastada bortezomib+doksorubisin+düşük doz deksametazon ve 1 hastada bortezomib+düşük doz deksametazon kullanılmıştı

Değerlendirilen demografik veriler, laboratuvar parametreleri ,miyelom tedavisinde kullanılan ajanlar ve VTE profilaksisinde kullanılan ajanların VTE üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Düşük doz deksametazon ise tüm hastalarda kullanılan bir tedavi türü olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Hastaların %95'i bisfosfanat, %4'ü denosumab kemik koruyucu ajan olarak almaktaydı.

Gelişen fraktürlerin %42'si ilk 3 ayda %40 ı 12 ay ve üzerinde gerçekleşti bunun tümör yükü ve hastalık progresyonuna bağlı olduğunu düşünüyoruz. Spinal kord fraktürü %66 ve kot fraktürü %52 ile en sık görülen iki fraktür bölgesi olmuştur. Hastalarımızın çoğunda kemik koruyucu ajan kullanıldığı için profilaksi etkinliği açısından istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

8. ÖZET

Amaç: Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, Multipl Myelom hastaları 9 kat artmış venöz tromboembolizm riski, sırasıyla 7 ile 10 kat bakteriyel ve viral enfeksiyon görülme riski ayrıca tanı anında hastaların %60'ında litik kemik lezyonları ile karşı karşıyadır. Bu çalışmada amacımız; Multipl Myelom tanısıyla takip edilen hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturan VTE, enfeksiyöz ve kemik ilişkili komplikasyonlara yönelik uygulanan antikoagülan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve kemik koruyucu ajan etkinliğini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Multipl Myelom tanısıyla takip edilen 100 hastanın demografik özellikleri (yaş,cinsiyet) , VTE risk faktörleri , profilaksi uygulanıp uygulanmadığı uygulandıysa profilaktik ajanın türü , VTE gelişip gelişmediği , enfeksiyon risk faktörleri , antimikrobiyal profilaksi uygulanıp uygulanmadığı uygulandıysa antimikrobiyal ajanın türü , geçirilen enfeksiyon ajanı, enfeksiyon odağı , kemik profilaksisi uygulanıp uygulanmaması ve gelişen patolojik fraktürleri retrospektif olarak inceledik ve verileri hastanemiz MİAMED bilgi sisteminden taradık.

Bulgular: Çalışmamızda tedaviden sonraki ilk 6 aylık dönemde enfeksiyon görülme sıklığı %50, ilk 6 ayda kinolon profilaksisi alan ve almayan grupta enfeksiyon sıklığı benzer bulunmuştur (%54' karşı %43). Hastaların nerdeyse tamamı (n=97) TMP-SMX profilaksisi almaktaydı. Çalışmamızda en sık gördüğümüz enfeksiyon odağı %66 ile solunum yolları, en sık görülen bakteriyel ajan %34'lük oran ile E.Coli'dir. İlk 6 ayda fungal enfeksiyon görülme sıklığı %6 olarak saptandı. Profilaksi kullanmayan hastalarda %10 olarak görülen fungal enfeksiyon oranı profilaksi kullanan hastalarda %5 olarak saptandı. PI, IMID ve her ikisinin beraber kullanıldığı gruplarda ilk 6 ayda enfeksiyon oranında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda ilk 6 ayda tromboemboli görülme oranı %13 olarak saptanmıştır.Tromboprofilaksi amaçlı olarak çalışmamızda antiagreganlar,

antikoagulanlara kıyasla 4 kat daha fazla tercih edilmiştir. Impede skoru 4-7 aralığında olan hastaların oranı %19 iken skor >8 olan hasta oranı %81 dir. Impede skoru 4-7 arasında olan hastalarda tromboemboli oranı %15,8 iken skor >8 olan hastalarda %12,3'tür. Çalışmamızda tromboemboli gelişmiş olan 13 hastanın 9'u tromboproflaksisi almıyorken 3'ü antiagregan ve biri DMAH ile proflaksi alıyordu. Bu hastaların 10'unun Impede skoru 8 ve üzerindeyken 3'ünün Impede skoru 4-7 aralığındaydı. Çalışmamızda düşük doz deksametazon tüm hastalara uygulanmıştır. İMİD (%94), Çok Ajan KT (%93) ve PI (%93) kullanım oranları %90'ın üzerinde olan tedaviler olmuştur. PI ve İMİD'in birlikte kullanımı ise %88'lik bir orana sahiptir. Epo yalnızca %9'luk bir kullanım oranına ulaşmıştır. VTE geçiren 13 hastayı kullanılan miyelom tedavileri ve VTE proflaksileri açısından incelediğimizde hastaların 9'u VTE proflaksisi almıyorken 3'ü antiagregan 1'i ise DMAH proflaksisi almaktaydı. Hastaların VTE geliştiği esnada aldıkları miyelom tedavi rejimleri: 7 hastada VCD, 1 hastada VRd, 3 hastada Rd, 1 hastada bortezomib+doksorubisin+düşük doz deksametazon ve 1 hastada bortezomib+ düşük doz deksametazon kullanılmıştı. 2 hasta ise EPO kullanan KBH hastasıydı. Bu hastalardan tedavi rejiminde IMID olan 4 hasta VTE proflaksisi alıyorken tedavi rejiminde Bortezomib olan 9 hasta VTE proflaksisi almıyordu. IMID harici Multipl Myelom tedavisi alan hastalarda VTE proflaksisinin gözden kaçmaması konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Hastaların %95'i bisfosfanat, %4'ü denosumab kemik koruyucu ajan olarak almaktaydı. Gelişen fraktürlerin %42'si ilk 3 ayda %40 ı 12 ay ve üzerinde gerçekleşmiş, spinal kord fraktörü %66 ve kot fraktörü %52 ile en sık görülen iki fraktür bölgesi olmuştur. Meydana gelen fraktürlerin önemli bir kısmı ilk 3 ayda gerçekleşmiştir. Bu hastaların önemli bir kısmı spinal kord fraktörü olup hastaların takibinde kırık riskinin önceden öngörülerek seçilen hastaların kırık riski yüksek kemiklerine cerrahi stabilizasyon (kifoplasti, vertebroplasti gibi) uygulanması önem arz etmektedir. İlk 3 ay ve 12. aydan sonra kırık oranının artışı tümör yükü ve hastalık progresyonuna bağlı olduğunu düşündük.

Sonuç: Multipl Myelom hastalarında enfeksiyon açısından proflaksiye rağmen enfeksiyon riski yüksektir. Tromboproflaksi açısından hastalar iyi değerlendirilmelidir tromboproflaksi ihtiyacının gözden kaçırılması halinde

tromboemboli riski yüksektir. Miyelom ilişkili patolojik fraktürler özellikle indüksiyon tedavisinin uygulandığı ilk 3 aylık süreçte daha yüksektir. Hastalar bu açıdan bilgilendirilmeli, kırık riski skorlamalarla belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, Antimikrobiyal Profilaksi, VTE Profilaksi, Kemik koruyucu ajan kullanımı



9. ABSTRACT

Objective: In comparison to the general population, Multiple Myeloma patients face a 9-fold increased risk of venous thromboembolism (VTE), 7 to 10 times higher risk of bacterial and viral infections, and encounter lytic bone lesions in 60% of cases at diagnosis. This study aims to investigate the effectiveness of anticoagulant, antibacterial, antiviral, antifungal, and bone-preserving agents applied for VTE, infectious, and bone-related complications in patients diagnosed with Multiple Myeloma.

Method: Our study is a retrospective cross-sectional analysis. We examined the demographic characteristics (age, gender), VTE risk factors, prophylaxis application and type, occurrence of VTE, infection risk factors, antimicrobial prophylaxis application and type, infectious agent, infection focus, bone prophylaxis application, and the occurrence of pathological fractures in 100 patients monitored for Multiple Myeloma at the Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital between January 2014 and December 2022. We retrospectively reviewed and scanned the data from our hospital's MIAMED information system.

Findings: In the first 6 months post-treatment, the infection frequency was 50%, and there was a similar infection frequency (54% vs. 43%) between groups receiving and not receiving quinolone prophylaxis. Almost all patients (n=97) received TMP-SMX prophylaxis. The most common infection focus in our study was respiratory tract (66%), and the most common bacterial agent was E. Coli (34%). The fungal infection frequency in the first 6 months was 6%, with a rate of 10% in patients not using prophylaxis compared to 5% in those using prophylaxis. There was no significant difference in infection rates in groups using PI, IMID, or both.

The thromboembolism rate in the first 6 months of our study was 13%, and antiplatelets were preferred 4 times more than anticoagulants for thromboprophylaxis. Patients with an Impede score >8 had an 81% rate, while those with a score of 4-7 had a 19% rate. The use of low-dose dexamethasone was universal, and the rates of PI, IMID, and both were over 90%. Epo had a usage rate

of only 9%. In 13 patients who experienced VTE, 9 did not receive VTE prophylaxis, 3 received antiplatelets, and 1 received DMAH prophylaxis. Treatment regimens during VTE development were VCd (7 patients), VRd (1 patient), Rd (3 patients), bortezomib+doxorubicin+low dose dexametasone (1patient) and bortezomib+low dose dexametasone(1 patient). 2 of 13 patients were using EPO which had chronic renal failure. In this regimen, 4 patients with IMiD in the treatment regimen received VTE prophylaxis, while 9 patients with Bortezomib in the treatment regimen did not receive VTE prophylaxis. More care should be taken to ensure that VTE prophylaxis reserved for those receiving non-IMiD Multiple Myeloma treatment is not overlooked.

95 percent of patients received bisphosphonates and 4 percent of patients received denosumab as bone-preserving agents. Fractures occurred within the first 3 months in 42% and after 12 months in 40%, with spinal cord (66%) and vertebral (52%) fractures being the most common. The increase in fracture rate after the 3rd month and 12th month is believed to be related to tumor burden and disease progression. A significant portion of the fractures occurred in the first 3 months. A significant number of these patients have spinal cord fractures, and it is important to predict the fracture risk in the follow-up of the patients and apply surgical stabilization (such as kyphoplasty, vertebroplasty) to the bones of selected patients with high fracture risk.

Conclusion: Despite prophylaxis, Multiple Myeloma patients have a high risk of infection. Thorough evaluation is crucial for thromboprophylaxis, as overlooking the need may lead to a high risk of thromboembolism. Myeloma-related pathological fractures, especially during the first 3 months of induction therapy, are higher. Patients should be informed, fracture risk should be assessed through scoring, and necessary precautions should be taken.

Keywords: Multiple Myeloma, Antimicrobial Prophylaxis, VTE Prophylaxis, Bone-preserving Agent Use

10. KAYNAKLAR

1. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(8):479-91.
2. Munshi NC, Anderson KC. New strategies in the treatment of multiple myeloma. *Clinical cancer research*. 2013;19(13):3337-44.
3. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(27-28):470-6.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
5. Landgren O, Weiss B. 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.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 2003: Elsevier.
7. Howlader N. Seer cancer statistics review, 1975-2008, national cancer institute, Bethesda, md. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site. 2011.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108.
9. Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;110(4):896-905.
10. Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer*. 2019;125(15):2534-43.

11. Kyle R, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9.
12. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: a population study. *Cancer*. 2019;125(14):2435-44.
13. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al., editors. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.
14. Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, Greenberg AJ, Larson DR, Kyle RA, et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2015.
15. v. Rustizky J. Multiples myelom. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1873;3(1-2):162-72.
16. Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. 2021.
17. Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases. *The Lancet*. 1947;250(6472):388-9.
18. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer*. 2007;120(S12):1-39.
19. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298-301.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538-e48.

21. Wang S, Xu L, Feng J, Liu Y, Liu L, Wang J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis. *Frontiers in oncology*. 2020;9:1513.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
23. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1221-7.
24. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(25):5501-6.
25. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
26. Goldschmidt H, Lokhorst H, Mai E, van der Holt B, Blau I, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383-90.
27. Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2003;4(9):557-64.
28. Calame KL. Plasma cells: finding new light at the end of B cell development. *Nature immunology*. 2001;2(12):1103-8.
29. Bakkus M, Heirman C, Van Riet I, Van Camp B, Thielemans K. Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation. 1992.
30. Seifert M, Scholtysik R, Küppers R. Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. *Lymphoma: Methods and Protocols*. 2013:1-25.

31. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335-48.
32. Zandecki M, Lai J-L, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *British journal of haematology*. 1996;94(2):217-27.
33. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(20):1041-6.
34. Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone*. 2008;42(6):1007-13.
35. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL). *Experimental hematology*. 2004;32(8):685-91.
36. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kühne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(6):2094-8.
37. Michigami T, Shimizu N, Williams PJ, Niewolna M, Dallas SL, Mundy GR, et al. Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and α 4 β 1-integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(5):1953-60.
38. Choi SJ, Oba Y, Gazitt Y, Alsina M, Cruz J, Anderson J, et al. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1- α blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(12):1833-41.
39. Roodman G, Kurihara N, Ohsaki Y, Kukita A, Hosking D, Demulder A, et al. Interleukin 6. A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(1):46-52.
40. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(8):585-98.

41. Bergsagel P, Kuehl W, Ferrarini M. Decoding the pathophysiology and the genetics of multiple myeloma to identify new therapeutic targets. *J Clin Oncol*. 2013;23:2997.
42. Amend SR, Wilson WC, Chu L, Lu L, Liu P, Serie D, et al. Whole Genome Sequence of Multiple Myeloma-Prone C57BL/KaLwRij Mouse Strain Suggests the Origin of Disease Involves Multiple Cell Types. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127828.
43. Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57.
44. Kyle RA, editor *Multiple myeloma: review of 869 cases*. Mayo Clinic Proceedings; 1975.
45. Fosså A, Brandhorst D, Myklebust JH, Seeber S, Nowrousian MR. Relation between S-phase fraction of myeloma cells and anemia in patients with multiple myeloma. *Experimental hematology*. 1999;27(11):1621-6.
46. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma*. 2003;4:S23-S9.
47. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(7):484-9.
48. MacLennan IC, Drayson M, Dunn J. Current issues in cancer: multiple myeloma. *BMJ*. 1994;308(6935):1033-6.
49. Beguin Y. Erythropoiesis and erythropoietin in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 1995;18(5-6):413-21.
50. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(1):1-6.
51. Oyajobi BO, Mundy GR. Pathophysiology of myeloma bone disease. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. 2004;2:74-88.
52. Al-Farsi K. Multiple myeloma: an update. *Oman medical journal*. 2013;28(1):3.

53. Shortt CP, Carty F, Murray JG, editors. The role of whole-body imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of multiple myeloma. *Seminars in musculoskeletal radiology*; 2010: © Thieme Medical Publishers.
54. Han Y, You X, Xing W, Zhang Z, Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone—the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone research*. 2018;6(1):16.
55. Rasch S, Lund T, Asmussen JT, Lerberg Nielsen A, Faeco Larsen R, Østerheden Andersen M, et al. Multiple myeloma associated bone disease. *Cancers*. 2020;12(8):2113.
56. Kristensen IB, Christensen JH, Lyng MB, Møller MB, Pedersen L, Rasmussen LM, et al. Expression of osteoblast and osteoclast regulatory genes in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma: only up-regulation of Wnt inhibitors SFRP3 and DKK1 is associated with lytic bone disease. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(4):911-9.
57. Palma BD, Guasco D, Pedrazzoni M, Bolzoni M, Accardi F, Costa F, et al. Osteolytic lesions, cytogenetic features and bone marrow levels of cytokines and chemokines in multiple myeloma patients: Role of chemokine (C-C motif) ligand 20. *Leukemia*. 2016;30(2):409-16.
58. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Diseases*. 2016;1(4):241-57.
59. Dimopoulos M, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-93.
60. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005;18(4):673-88.
61. Holt S. Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments: Nova Publishers; 2014.
62. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients

entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(36):9219-26.

63. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hulterantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *haematologica*. 2015;100(1):107.
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.
65. Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, Thursky KA, Worth LJ, Slavin MA. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection. *Blood Reviews*. 2014;28(2):75-86.
66. König C, Kleber M, Reinhardt H, Knop S, Wäsch R, Engelhardt M. Incidence, risk factors, and implemented prophylaxis of varicella zoster virus infection, including complicated varicella zoster virus and herpes simplex virus infections, in lenalidomide-treated multiple myeloma patients. *Annals of hematology*. 2014;93:479-84.
67. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(8):1211-25.
68. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2007;138(5):563-79.
69. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors. *British journal of haematology*. 1998;100(1):176-83.
70. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple

- myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29-37.
71. Kolbe K, Domkin D, Derigs H, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky W. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1997;19(2):143-7.
 72. Miceli M, Dong L, Graziutti M, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone marrow transplantation.* 2006;37(9):857-64.
 73. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau J-L, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(29):4784-90.
 74. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(12):1760-72.
 75. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(9):2397-404.
 76. Gonsalves WI, Godby K, Kumar SK, Costa LJ. Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *American journal of hematology.* 2016;91(1):101-8.
 77. Dagnev AF, Ilhan O, Lee W-S, Woszczyk D, Kwak J-Y, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *The Lancet infectious diseases.* 2019;19(9):988-1000.

78. Sweiss K, Calip GS, Galvin JP, Rondelli D, Patel P. High rates of varicella zoster virus antibody seroconversion after administration of the adjuvanted, recombinant varicella zoster vaccine in multiple myeloma patients undergoing active treatment. *Blood*. 2019;134:3081.
79. Branagan AR, Duffy E, Albrecht RA, Cooper DL, Seropian S, Parker TL, et al. Clinical and serologic responses after a two-dose series of high-dose influenza vaccine in plasma cell disorders: a prospective, single-arm trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17(5):296-304. e2.
80. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(24):4991-8.
81. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Schulman S, Landgren O. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *haematologica*. 2012;97(10):1603.
82. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
83. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, Jacobson J, Eddleman P, Fink L, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clinical lymphoma*. 2003;4(1):32-5.
84. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(6):2272-.
85. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma. *Expert review of anticancer therapy*. 2007;7(3):307-15.
86. Minnema M, Fijnheer R, De Groot P, Lokhorst H. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in

- multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(3):445-9.
87. Jilma B, Cvitko T, Winter-Fabry A, Petroczi K, Quehenberger P, Blann AD. High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(10):797-801.
 88. Swystun L, Shin L, Beaudin S, Liaw P. Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(4):619-26.
 89. Avcu F, Ural AU, Cetin T, Nevruz O. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thrombosis research*. 2008;121(4):567-71.
 90. Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *British journal of haematology*. 2006;134(4):399-405.
 91. Fang LJ, Yao XD, Lu MQ, Chu B, Shi L, Gao S, et al. [Comparison of the predictive value of Padua and the IMPEDE assessment scores for venous thromboembolism in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A single institution experience]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2023;44(5):395-400.
 92. Palumbo A, Rajkumar S, Dimopoulos M, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-23.
 93. Plasma Cell Disease Group CSoHCMA, Thrombosis, Hemostasis Group CSoHCMA. [Expert consensus on the prevention and treatment of multiple myeloma related venous thromboembolism in China (2022)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;43(9):726-31.

94. Rajkumar SV, Kyle RA, editors. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2005: Elsevier.
95. Kumar S, Mahmood S, Lacy M, Dispenzieri A, Hayman S, Buadi F, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. Bone marrow transplantation. 2008;42(6):413-20.
96. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. British journal of haematology. 2013;162(1):50-61.
97. Rajkumar SV, Kumar S, editors. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier.
98. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. New England Journal of Medicine. 2006;354(13):1362-9.
99. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. New England Journal of Medicine. 2002;346(8):564-9.
100. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2582-90.
101. Usmani SZ, Nair B, Qu P, Hansen E, Zhang Q, Petty N, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. Leukemia. 2012;26(11):2398-405.
102. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood cancer journal. 2021;11(12):192.

103. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):617-9.
104. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(15):3412-20.
105. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(26):2863.
106. Chng W, Dispenzieri A, Chim C, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):269-77.
107. Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk stratification in multiple myeloma, part 1: characterization of high-risk disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(8):489-503.
108. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Bladé J, Miguel JS, Kyle RA, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(9):1599-605.
109. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma [see comments]. 1993.
110. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(7):2276-9.
111. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology—an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

- myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;91(7):2501-7.
112. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. 1995.
113. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(7):2229-38.
114. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *AACR*; 2004.
115. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best practice & research Clinical haematology*. 2007;20(4):625-35.
116. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Annals of internal medicine*. 1991;115(12):931-5.
117. Munshi NC, Avet-Loiseau H. Genomics in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(6):1234-42.
118. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-21.
119. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(18):4696-700.
120. Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, Lonial S, Nooka AK. High-risk multiple myeloma: definition and management. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17:S80-S7.

121. Waheed S, Mitchell A, Usmani S, Epstein J, Yaccoby S, Nair B, et al. Standard and novel imaging methods for multiple myeloma: correlates with prognostic laboratory variables including gene expression profiling data. *Haematologica*. 2013;98(1):71.
122. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre-and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5775-82.
123. Haessler J, Shaughnessy Jr JD, Zhan F, Crowley J, Epstein J, Van Rhee F, et al. Benefit of complete response in multiple myeloma limited to high-risk subgroup identified by gene expression profiling. *Clinical cancer research*. 2007;13(23):7073-9.
124. Hoering A, Crowley J, Shaughnessy Jr JD, Hollmig K, Alsayed Y, Szymonifka J, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in Total Therapy protocols. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(7):1299-305.
125. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, Van Rhee F, Pineda-Roman M, Hollmig K, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*. 2008;113(2):355-9.
126. Paiva B, Vidriales M-B, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(10):4017-23.
127. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood cancer journal*. 2020;10(9):94.

128. Palumbo A, Bringhen S, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Massaia M, et al. Multiple myeloma: comparison of two dose-intensive melphalan regimens (100 vs 200 mg/m²). *Leukemia*. 2004;18(1):133-8.
129. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(2):91-7.
130. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(19):1875-83.
131. Passweg J, Baldomero H, Peters C, Gaspar H, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(6):744-50.
132. Winn AN, Shah GL, Cohen JT, Lin P-J, Parsons SK. The real world effectiveness of hematopoietic transplant among elderly individuals with multiple myeloma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(8):djv139.
133. Wildes TM, Finney JD, Fiala M, Gao F, Vij R, Stockerl-Goldstein K, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplant in older adults with multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(8):1075-82.
134. El Cheikh J, Kfoury E, Calmels B, Lemarie C, Stoppa A-M, Bouabdallah R, et al. Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2011;4(1):30-6.
135. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Haas R. Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *British journal of haematology*. 1997;98(3):736-55.

- 136.Kapoor P, Rajkumar SV. MAIA under the microscope—bringing trial design into focus. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(6):339-40.
- 137.Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(8):936-45.
- 138.Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(21):2569-74.
- 139.Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(10):1317-30.
- 140.Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(24):2365-6.
- 141.Barlogie B, Anaissie E, Van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *British journal of haematology*. 2007;138(2):176-85.
- 142.Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(22):2104-15.
- 143.Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma

- patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(13):2068-74.
144. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(10):906-17.
 145. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, Dispenzieri A, Buadi FK, Elliott MA, et al., editors. Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clinic Proceedings*; 2008: Elsevier.
 146. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *British journal of haematology*. 2001;114(3):600-7.
 147. Straka C, Liebisch P, Salwender H, Hennemann B, Metzner B, Knop S, et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica*. 2016;101(11):1398.
 148. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(7):652-9.
 149. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):929-36.
 150. Facon T, Mary J, Harousseau J, al e, Attal M, Bosly A, Michaux J, et al., editors. Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM). Preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM protocol). *Blood*; 1996: WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA

151. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (len) and dexamethasone (RVD) consolidation with len maintenance (ACM), tandem autohct with len Maintenance (TAM) and autohct with len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702-StaMINA Trial). *Blood*. 2016;128(22):LBA-1.
152. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, Zamagni E, Montefusco V, Dozza L, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017;130:401.
153. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(10):895-905.
154. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1782-91.
155. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(24):2946-55.
156. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10168):253-64.
157. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al., editors. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings; 2004: Elsevier.

158. Bladé J, Rosiñol L, Fernandez de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(10):1532-40.
159. Gertz M, Lacy M, Inwards D, Chen M, Pineda A, Gastineau D, et al. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 1999;23(3):221-6.
160. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
161. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1621-34.
162. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(14):1319-31.
163. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*. 2017;178(6):896-905.
164. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(12):1826-32.
165. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(14):2817-25.

- 166.Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30(5):1005-17.
- 167.Clancy E. ACS Report Shows Prostate Cancer on the Rise, Cervical Cancer on the Decline. *Renal & Urology News*. 2023:NA-NA.
- 168.Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
- 169.Bove V, Riva E, Vásquez J, Peña C, Seehaus C, Samanez C, et al. Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America. *JCO Global Oncology*. 2022;8:e2200068.
- 170.Mohyuddin GR, Aziz M, McClune B, Abdallah AO, Qazilbash M. Antibiotic prophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *European journal of haematology*. 2020;104(5):420-6.
- 171.Vesole D, Oken M, Heckler C, Greipp P, Katz M, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. 2012;26(12):2517-20.
- 172.Teh BW, Harrison SJ, Slavin MA, Worth LJ. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *European journal of haematology*. 2017;98(2):149-53.
- 173.Robertson JD, Nagesh K, Jowitt S, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer*. 2000;82(7):1261-5.
- 174.Stoma I, Karpov I, Iskrov I, Lendina I, Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020;38(30):4713-6.

175. Teh BW, Teng JC, Urbancic K, Grigg A, Harrison SJ, Worth LJ, et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica*. 2015;100(1):e28.
176. Valković T, Gačić V, Ivandić J, Petrov B, Dobrila-Dintinjana R, Dadić-Hero E, et al. Infections in hospitalised patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factors. *Turkish journal of hematology*. 2015;32(3):234.
177. Brioli A, Klaus M, Sayer H, Scholl S, Ernst T, Hilgendorf I, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Annals of Hematology*. 2019;98:713-22.
178. Lim C, Sinha P, Harrison SJ, Quach H, Slavin MA, Teh BW. Epidemiology and risks of infections in patients with multiple myeloma managed with new generation therapies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021;21(7):444-50. e3.
179. Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, Marneni N, Mejia Garcia A, Anwer F, et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2020;126(8):1640-50.
180. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1176-84.
181. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41:3-14.
182. Lipe B, Baker H, Weckbaugh B, Webb C, Brown A, Mahnken J, et al. Validation of a thrombosis risk assessment model in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
183. Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, Marneni N, Mejia Garcia A, Anwer F, et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based

- regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2020;126(8):1640-50.
184. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1568-74.
185. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2079-80.
186. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
187. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD003188.
188. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-81.

11. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

