



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

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
MULTİPL MYELOM HASTALARINDA NAKİL
SIRASINDAKİ ENFEKSİYON SIKLIĞI VE NEDEN OLAN
ETKENLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren Cennet ALİMOĞLU

Antalya, 2023



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

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
MULTİPL MYELOM HASTALARINDA NAKİL
SIRASINDAKİ ENFEKSİYON SIKLIĞI VE NEDEN OLAN
ETKENLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren Cennet ALİMOĞLU

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Orhan Kemal YÜCEL

‘Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

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

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Orhan Kemal YÜCEL'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileri ve sonsuz güvenleriyle hep yanımda olan hayattaki en büyük şansım annem Selvi DEMİR'e, babam Halil DEMİR'e,

Yaşamamın anlamı olan ve varlığıyla güç veren sevgili eşim Dr. Bahadır ALİMOĞLU'na

... sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. MULTİPL MYELOM	2
2.1. Multipl Myelom Tarihçesi	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Risk Faktörleri	5
2.4. Patogenez	5
2.5. Multipl Myelom’da Tanı	7
2.6. Plazma Hücreli Lösemi	10
2.7. MM Evrelemesi	11
2.8. Prognoz, Sitogenetik	12
2.9. Tedavi	13
2.10. Otolog Hematopetik Kök Hücre Nakli	18
2.10.1. OHKHN Endikasyonları	19
2.10.2. Otolog Kök Hücre Nakli Aşamaları	19
2.10.3. Engrafman	20
2.10.4. Nakil Sonrası Enfeksiyon	20

2.10.5. Oral Mukozit	21
2.10.6. İshal	21
2.10.7. Pnömoni	21
Nodüler Lezyonlar	21
Difüz infiltrasyonlar	21
2.10.8. Febril Nötropeni	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Veri Analizi	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	39
7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	42
9. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CMV	Sitomegalovirüs
CR	Tam Yanıt
CRAB	Hiperkalsemi, Renal Hasar, Anemi, Kemik Lezyonları
CRP	C Reaktif Protein
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid ve Düşük Doz Deksametazon
GVHD	Greft-Versus-Host Hastalığı
HKH	Hematopoetik Kök Hücreler
IMWG	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, International Myeloma Working Group
İFE	İmmünoфикsasyon Elektroforezi
LDH	Laktat Dehidrogeneaz
M Proteini	Monoklonal Protein
MDE	Myeloma Defining Events
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
MM	Multipl Myelom
OHKHN	Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PCL	Plazma Hücreli Lösemi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım

PR	Kısmi Yanıt
R-ISS	Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
SD	Stabil Hastalık
SMM	Smoldering Multipl Myelom
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VGPR	Çok İyi Kısmi Yanıt
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Düşük Doz Deksametazon

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Protein elektroforezi	4
2.2. Patogenez	6
4.1. Genel sağkalım eğrisi	35
4.2. Febril nötropeni gelişme durumuna göre genel sağkalım hızları	35

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. CRAB, end-organ hasarı	7
2.2. SLiM kriterleri, end-organ hasarına ilerleme ile ilişkili biyobelirteç (24)	8
2.3. MGUS tanısı	8
2.4. MGUS asemptomatik olmasına rağmen bazı komplikasyonlarla ilişkilidir (26)	8
2.5. MM tanısında önerilen laboratuvar testleri	9
2.6. Kemik iliği aspiratı ve biyopsisi	10
2.7. Smoldering multipl myelom (SMM) için tanı kriterleri	10
2.8. Soliter plazmasitom için tanı kriterleri	10
2.9. IMWG ölçülebilir hastalık tanımı	11
2.10. R-ISS evreleme sistemi	11
2.11. IMWG yanıt kriterleri	13
2.12. Multipl myelom tedavi algoritması	15
4.1. Hasta özellikleri	27
4.2. FEN gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	29
4.3. Febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyon odağı	30
4.4. Febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyon odağı	31

4.5.	Febril nötropeni gelişen hastalarda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar	32
4.6.	Febril nötropeni gelişen hastalarda kullanılan antimikrobiyal tedaviler	33
4.7.	Febril nötropeni gelişmesi için risk faktörleri	34
4.8.	Genel sağkalım hızlarının değerlendirilmesi ve log rank test sonuçları	34



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myelom (MM) plazma hücrelerinin görece nadir görülen habis bir hastalığıdır. Tüm maligniteler arasında %1, hematolojik maligniteler arasında %10 sıklıktaadır. Tanı anında ortalanca yaş altmış dokuzdur.

Hastalığın yapısı heterojendir, bu nedenle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı planlanmalıdır. Yeni tanı alan veya nüks MM hastalarının tedavisi için proteazom inhibitörleri, immün modölatörler, monoklonal antikorlar gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Otolog kök hücre nakli (OKHN) yüksek doz kemoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir.

MM hastalarında tedavi kararını verirken başlangıç aşamasında hastanın otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) adayı olup olmadığı tespit edilmelidir. OHKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. MM Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır.

OHKHN yapılan hastalarda hazırlama rejimi olarak kullanılan kemoterapötikler ile hastalar derin nötropeniye girer. Derin nötropeni dönemi engraftman oluncaya kadar sürmektedir. Bu dönem enfeksiyonlar açısından en riskli dönemdir. Bu dönemde anti-bakteriyel, anti-fungal ve anti-viral profilaksi rutin uygulanmasına rağmen enfeksiyöz sorunlar maalesef görülebilmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle merkezimizde 2010-2020 yılları arasında MM tanısıyla OHKHN yapılan hastaların nakil ünitesinde geçirdiği süreçte ortaya çıkan enfeksiyonları, enfeksiyon odağı ve etkenlerini; anti-mikrobiyal tedavi ve süresini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık. Hastaların cinsiyet, transplantasyon anındaki yaşı, nakile girdiği sıradaki hastalık durumu, hazırlama rejimi, verilen CD34 miktarı, viabilite, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı gibi parametrelerini hasta arşivi ve MİAMED bilgi sisteminden taramayı amaçladık.

2. MULTİPL MYELOM

Multipl myelom, lenfoid seriden gelişen plazma hücrelerinden kaynaklanan nispeten nadir görülen malign bir hastalıktır. Plazma hücreli malignitelerin en sık görülenidir. Klonal plazma hücre neoplazmı olan MM; MGUS ve SMM olarak adlandırılan premalign formlardan transforme olabilir. MGUS ve SMM asemptomatik seyirlidir. Plazma hücre diskrazilerinin semptomatik malign formları ise MM ve plazma hücre lösemisidir (1).

Plazma hücreleri bağışıklık sisteminizin bir parçasıdır. Normal plazma hücreleri enfeksiyonlara karşı immunoglobulin adı verilen antikorları üretir. MMda anormal plazma hücreleri “paraprotein” olarak bilinen tek bir antikor tipi üretir. Multipl myelomun farklı tipleri ve alt tipleri vardır. Bunlar üretilen immünglobulin tipine bağlıdır. Her bir immünglobulin iki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşmaktadır. Ağır protein zincirleri beş çeşittir. (G, A, D, E, M) Hafif zincirler ise kappa (κ) ve lambda (λ) olmak üzere iki çeşittir. M protein, hastaların %50’sinde IgG, %20’sinde IgA ve yine %20’sinde hafif zincir şeklindedir (2).

MM yetişkinlerde kemik iliğinin aktif olduğu omurga, kafatası, pelvis, göğüs kafesi ve omuzlar gibi bölgeleri tutar. Anemi, kemik ağrısı, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyon, renal hasarlanma, hiperkalsemi ile prezente olabilir.

MM klonal plazma hücre artışını içermekle birlikte hedef organ hasarı da içermelidir, bu hedef organ hasarı CRAB (hiperkalsemi, böbrek hasarı, anemi, kemik lezyonları) şeklinde tanımlanmaktadır.

MM’da önemli ölçüde erken morbidite ve mortalite vardır. Bu erken mortalite genellikle enfeksiyonla ilişkilidir ve genellikle tanı anında veya tanıdan kısa bir süre sonra ortaya çıkar. MM tanısı sonrası profilaktik antimikrobiyal tedavinin başlanması gereklidir. Enfeksiyon riskini arttıran sebepler; normal plazma hücre fonksiyonlarının, lenfosit fonksiyonlarının bozulması, hipogammaglobulinemi ve tedaviye bağlı nötropenidir.

MM yeni geliştirilen pek çok 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, ek hastalıkları, renal, kardiyak, hepatik, pulmoner fonksiyonları göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle farklı yaş gruplarında farklı tedavi planları yapılmaktadır (3).

2.1. Multipl Myelom Tarihçesi

Tarihte belgelenen ilk MM vakası 1844'te Solly tarafından tanımlanmıştır. Sadece klinik bilgilere dayanan 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 (4).

MM terimi 1873'de Von Rustizky tarafından yapıldı. Otopsi esnasında saptadığı 8 ayrı yumuşak kıvamda kırmızımsı renkli tümörü multipl myelom olarak adlandırdı (5)1889'da Kahler, 46 yaşında bir doktor olan kemik ağrısı, albüminüri, solgunluğu bulunan vakasını tanımladı (6).

1928'de Geschickter ve Copeland, 1848'den bu yana literatürde bildirilen 412 vakayı gözden geçirdi.

1939 yılında Longsworth ve arkadaşları MM hastalarına elektroforez uygulayıp 'kilise kulesi' pikini gösderdiler. 1953'te Grabar ve Williams, multipl myelom tanısını kolaylaştıran immünoelektroforez 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 (Şekil 2.1).

1937 yılında Tiselius, elektroforez ve adsorpsiyon analizi üzerine yaptığı araştırmalar sayesinde 1948'de Nobel Kimya Ödülünü almıştır.

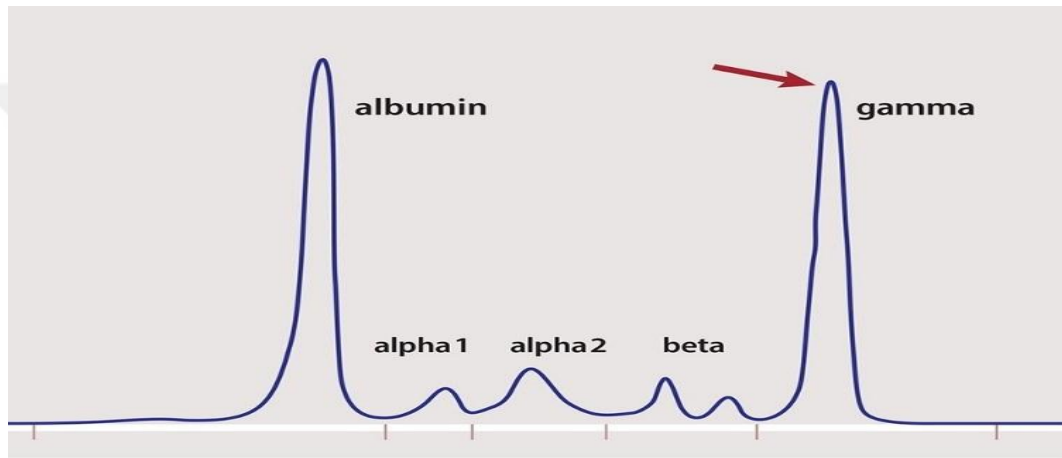
1961 yılında Waldenstrom, Harvey Lecture serisinde monoklonal vs poliklonal gambopatiler kavramını tanıttı.

MM tedavisi ilk yıllarda ravent, sülükler ve kinin içeriyordu. Üretan, multipl myelom tedavisinde kullanılan ilk ilaçtı ve ilk olarak 1947'de Alwall tarafından kullanıldı. Daha sonraları yüksek oranda kanserojen olduğu ve tedavide etkisiz kaldığı kanıtlandı (7).

1962'de kemoterapi ajanı melphalan'ın kullanımı ilk tedavi edici adımdı. Myelom hastalarında etkin yanıt gösteren ilk ilaçtı (8).

1986 yılında yüksek doz melfalan indüksiyonu sonrası otolog kök hücre desteği Barlogie ve ark. tarafından önerildi (9).

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 (10).



Şekil 2.1. Protein elektroforezi

2.2. Epidemiyoloji

MM, tüm malignitelerin yaklaşık %1 ila 2'si ve hematolojik malignitelerin de yaklaşık %17'sinden sorumludur. Erkek cinsiyette ve Afro-Amerikan kökenli bireylerde daha yaygındır. ABD'de her yıl 34.000 MM tanısı konulmakta ve MM nedeni 13.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Kanada ve AB verileriyle de benzer insidans bildirilmiştir. Dünya genelinde yılda yaklaşık 180.000 vaka ve MM kaynaklı 117.000 ölüm bildirilmiştir.

MM yaşlı bireylerin hastalığıdır ortalama tanı yaşı 69'dur, hastaların yalnızca %10'u 50 yaşından küçüktür. Erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 1.4/1'dir.

ABD verilerine göre Afro-Amerikanlar ve Siyahi bireylerde görülme sıklığı Beyaz popülasyonlardakinin iki ila üç katıdır.

MGUS prevelansı 50 yaş ve üstünde %3.5'tir. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Afrika kökenlilerde 3 kat fazla saptanmaktadır (11).

2.3. Risk Faktörleri

Artmış vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olarak MM riski artmaktadır, obezite MM kaynaklı mortaliteyi arttırmaktadır (12).

Portakal gazına maruz kalmış bireylerde MGUS'un MM'a dönüşme riski artmaktadır (13).

MM vakalarının oldukça az kısmı ailesel geçiş göstermektedir. Yaklaşık olarak 1000 hastada 3 kadar.

Birleşik Krallık ve Almanya'da yapılan birleşik analizde (UK-GWAS ve German-GWAS) 3p22.1'de rs1052501 ilişkisi ve 7p15.3'te rs4636103 ilişkisi genom çapında anlamlılığa ulaştığı bildirilmiştir (14).

2.4. Patogenez

MM'de malign plazma hücreleri düşük proliferasyona sahiptir ve genellikle in vivo tümör büyümesini sürdürememiştir, bu da öncü hücrelerin malign hücre proliferasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu anormal öncül B hücrelerinin lenf düğümlerinden kaynaklandığı ve terminal plazma hücresi farklılaşmasına elverişli bir mikro ortam sağlayan kemik iliğine göç ettiği düşünülmektedir (15).

MM gelişimi MGUS'un asemptomatik, 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 evrildiği düşünülmektedir (16).

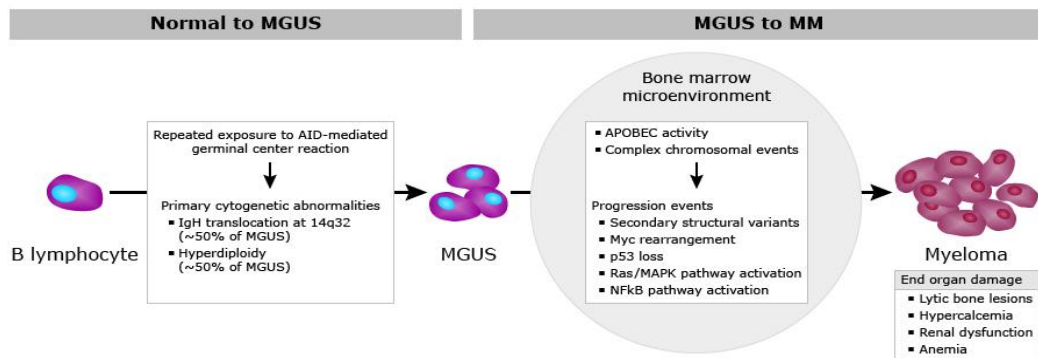
MM, plazma hücreli lösemi olarak bilinen agresif, kemik iliğinden bağımsız bir hastalığa ilerleyebilir. PCL'de MM hücreleri çoğalır ve dolaşıma yayılır. Plazma hücreleri, periferik kanda beyaz kan hücrelerinin yüzde ≥ 5 'i şeklinde olur.

MM'de klasik kanser mutasyonlarının (NRAS, KRAS ve TP53) dışında yeni driver mutasyonları tanımlamıştır. 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 (17). COSMIC veri tabanından alınan MM hasta örneklerinin tüm genom dizilimi, AFF1, c12orf42,

CSMD3, LRRC4C, PCDH7, PTPRD, PPFIBP1, RB1 ve ZKSCAN3'teki mutasyonları da tanımladı (18).

MM patofizyolojisinde plazma hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasında farklı mediatörler aracılığıyla etkileşim olur ve bu etkileşim sonucunda osteoklastik aktivite artarken, osteoblastik aktivite azalır (19,20).

Renal hasarlanma, MM'lu hastalar için başlıca morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Hiperkalsemi gibi geri dönüşümlü faktörler düzeltildikten sonra, bu hastalarda şiddetli böbrek hasarının en sık nedeni, monoklonal immünoglobulin serbest hafif zincirlerin dolaşımdaki yüksek konsantrasyonlarından kaynaklanan tübülointerstisyel patolojidir. Bu endojen proteinler izole proksimal tübül hücre sitotoksitesisi, tübülointerstisyel nefrit ve cast nefropati (myelom böbreği) ile sonuçlanabilir. Daha az sıklıkla, yüksek seviyelerde serbest hafif zincirler immünoglobulin hafif zincir amiloidozuna ve hafif zincir birikimi hastalığına yol açabilir, ancak bu durumlar genellikle akut böbrek hasarından ziyade böbrek yetmezliğinin sinsi ilerlemesi ile ilişkilidir (21).



Şekil 2.2. Patogenez

2.5. Multipl Myelom'da Tanı

Multipl myelom, kemik iliğinde anormal klonal plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize ve kontrolsüz büyüme potansiyeli ile yıkıcı kemik lezyonlarına, böbrek hasarına, anemiye ve hiperkalsemiye neden olan plazma hücre hastalığıdır. Multipl myelomlu hastaların yaklaşık %73'ünde anemi, %79'unda osteolitik kemik hastalığı ve %19'unda akut böbrek hasarı vardır (22).

Kemik ağrıları, yorgunluk, açıklanamayan kilo kaybı şikayetleri bulunan hastalarda hemogram ve rutin biyokimya bakılmalıdır. Anemi, hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, albümin düşüklüğü, globin düzeyinde yükseklik varlığı MM açısından değerlendirmeyi gerektirir. İleri tetkik için serum protein elektroforezi, serum immunfiksasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir düzeyleri, immunoglobulinler istenir.

Proteinüri saptanırsa protein elektroforezi ve 24 saat idrar immunfiksasyon elektroforezi bakılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi, tanı için önemlidir immünohistokimya ve/veya akış sitometrisini, FISH analizini ve sitogenetiği içerir. FISH problemleri, en azından del 13, del 17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16) ve 1q21 amplifikasyonunun varlığını tespit etmelidir (23).

Multipl Myelom tanısı için kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10 ve üstünde olmalı veya biyopsi ile saptanmış ekstramedüller plazmositom bulunmalı bunlara ek olarak en az bir myelom tanımlayıcı olay (MDE) varlığı gerekmektedir. Myelom tanımlayıcı olaylar; CRAB belirti-bulguları ve SLIM kriterleridir.

Tablo 2.1. CRAB, end-organ hasarı

C: Kalsiyum yüksekliği: Serum kalsiyumunun üst limitinin en az 1 mg/dL (>0.25 mmol/L) üstünde artması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin (>2.75 mmol/L) üstünde olması,
R: Renal hasar: Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde(>177mol/L) olması veya GFR'nin 40 mL/dk'nin altında olması
A: Anemi: Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması veya normalin 2 g/dL altına düşmesi
B: Bone lesions: Tüm vücut PET veya BT'de 5 mm'den büyük bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı

Tablo 2.2. SLiM kriterleri, end-organ hasarına ilerleme ile ilişkili biyobelirteç (24)

S: Kemik iliğinde yüzde ≥ 60 klonal plazma hücre varlığı
Li: 100 veya daha fazla etkilenen/etkilenmeyen FLC oranı (ilgili FLC seviyesi en az 100 mg/L olmalıdır)
M: Tüm vücut MR’da birden fazla fokal lezyon

* MDE değerlendirilirken bakılan, etkilenen hafif zincir düzeyi 10 mg/dL’den fazla olmalıdır. Saptanan tek MDE serbest hafif zincir oranı bozukluğu ise etkilenen hafif zincirin idrarda tespitine de bakılması önerilir (25).

Tablo 2.3. MGUS tanısı

- MDE kriterlerinin bulunmaması
- M proteinlerinin 3 gr/dl’den az olması
- Kemik iliğinde plazma hücrelerinin %10’dan az olması
- İdrar M proteinin <500 mg/24 saat olması
- Amiloidozun olmaması

Tablo 2.4. MGUS asemptomatik olmasına rağmen bazı komplikasyonlarla ilişkilidir (26)

Komplikasyon	Mekanizma	Risk
Kırık	Artmış osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu	1.7 kat
Osteoporoz	Artmış osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu	1.2 kattan fazla
Enfeksiyon	Spesifik antikorlarda azalma ve hipogamaglobulinemi	2.2 kat
Böbrek hastalığı	Monoklonal Ig biriktirme hastalığı, proliferatif glomerülonefrit, hafif zincirli proksimal tubulopati	
Nöropati	Periferik sinirlerin miyelin kılıfında miyelin ile ilişkili glikoproteine (MAG) karşı antikorlar	3.2 kat
Tromboz	Enflamasyonla ilgili: IL-6 dahil olmak üzere artmış inflamatuvar mediatörler	2.1 kat

MGUS prevalansı 50 yaş üstünde %3.5'tur ve bu oran yaşla beraber artmaktadır (27). MGUS takibinin MM sonuçlarında iyileşmelere yol açabileceğine dair kanıtlar vardır, ancak bu kanıtlar sınırlıdır. Ayrıca, MGUS ile ilişkili komplikasyonların önlenabilir ve yönetilebilir olduğuna ve MGUS taramasının yalnızca bu temelde haklı gösterilebileceğine dair kanıtlar vardır. MGUS yılda %1 ihtimalle myeloma ilerleme riski taşır ve sadece önemli morbiditeye değil, aynı zamanda potansiyel tedavilere de sahip olabilecek böbrek yetmezliği, enfeksiyon ve kırık dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Mevcut kılavuzlar, MGUS'un klinik şüphesi olmadan rutin testleri önermemektedir.

MGUS'un MM'a dönüşüm zamanı net olmasa da ilerleme riski en yüksek olanlar; yüksek serum monoklonal protein seviyesi (>15 g/L), tanıdan sonraki ilk yıl içinde monoklonal proteinde ilerleyici bir artışı olan hastalar ve monoklonal proteinin IgA veya IgG olmayan bir alt tipi olanlardır (28).

Tablo 2.5. MM tanısında önerilen laboratuvar testleri

Tam kan ve periferik kan yayması
Elektrolit
Kreatinin
Laktat Dehidrojenaz (LDH)
β 2-mikroglobulin (B2M)
C reaktif protein (CRP)
Serum albümin düzeyi ve total protein
Serum ürik asit düzeyi
Vitamin B12, ferritin gibi nutrisyonel faktörler
M proteinli serum elektroforezi
Kantitatif immüoglobulinler (IgG, IgA, IgM, IgD)
Serumda serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı
Serum immüofiksasyon elektroforezi (IFE)
İdrar testleri: İdrar proteini elektroforezi ve 24 saat idrar immüofiksasyon elektroforezi, 24 saat idrarda total protein miktarı ve total hafif zincirler

Tablo 2.6. Kemik iliği aspiratı ve biyopsisi

İmmünohistokimya +/- akış sitometrisi
Metafaz sitogenetiği
Plazma hücreli FISH (del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), 1q21 amplifikasyonu

*Böbrek tutulumu açısından, sadece hafif zincirli nefropatisi myelom tanımlayıcı bir olay olarak kabul edilir.

Tablo 2.7. Smoldering multipl myelom (SMM) için tanı kriterleri

M protein değerinin 3 gr/dl'den fazla olması veya İdrar M Proteini $\geq$ 500 mg/ 24 saat ve/veya kemik iliğinde plazma hücrelerinin %10-60 arasında bulunması
MDE bulunmaması
Amiloidoz olmaması

Tablo 2.8. Soliter plazmasitom için tanı kriterleri

Kemik veya yumuşak doku biyopsisi ile kanıtlanmış tek plazmasitom bulunması ve
Primer lezyon dışında ek tutulumun olmaması ve
End-organ hasarının bulunmaması ve
Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması gerekmektedir.

*Eğer kemik iliğinde klonal plazma artışı varsa ve %10'un altında ise 'Minimal ilik tutulumu ile seyreden Soliter Plazmasitom' adını alır.

2.6. Plazma Hücreli Lösemi

PCL en agresif plazma hücresi neoplazmidir. Prezantasyonu MM'den önemli ölçüde farklıdır, medyan tanı yaşı 55'tir ve genellikle ekstramedüller tutulum gösterir ve vakaların altıda birine kadar hepatosplenomegali veya lenfadenopati saptanır. Hastalar MM'ye kıyasla daha yüksek β 2-mikroglobulin ve LDH seviyelerine ve daha düşük hemoglobin ve albümin seviyelerine sahiptir (29). PCL

tanısı semptomatik MM tanısı konan hastalarda periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması ile konulur (30).

Tablo 2.9. IMWG ölçülebilir hastalık tanımı

Serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması veya
24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya
Serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile).

2.7. MM Evrelemesi

Durie-Salmon Evreleme Sistemi; hemoglobin düzeyi, serum kalsiyum düzeyi, kemik lezyonu varlığı, M protein düzeyi, elektroforezde hafif zincir düzeyi, myelom hücre sayısı, serum kreatinin düzeyi ile hesaplanır. Diğer bir evreleme sistemi olan Uluslararası Evreleme Sistemidir (ISS) ise serum β -2 mikroglobulin düzeyleri ve serum albümin düzeyi ile hesaplanır.

Revize edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS), Durie-Salmon, Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG)-2014 evreleme sistemi dâhil olmak üzere önceki sistemlerin yerini almıştır (31).

Tablo 2.10. R-ISS evreleme sistemi

Evre 1 (Tüm kriterler)	Evre 2	Evre 3
- B2M $< 3,5$ mg/L - Serum albümini $\geq 3,5$ g/dL - LDH'ın normal aralıkta olması - FISH: standart risk	Evre 1 ve 3'ü sağlamayan evre	- B2M $\geq 5,5$ mg/L ve - FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler veya yüksek LDH varlığı

*FISH yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı

*FISH standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

R-ISS, 11 uluslararası çalışmadan birine kayıtlı yeni teşhis edilmiş MM'li 3060 hastaya dayanarak geliştirilmiş. R-ISS evre I Ortanca sağkalıma erişilememiş, R-ISS evre II için 83 ay, R-ISS evre III için 43 ay progresyonsuz sağkalım saptanmıştır (32).

2.8. Prognoz, Sitogenetik

Metafaz sitogenetiği uzun yıllardır MM hastalarında tanısal değerlendirmede önemlidir.

MM'da tümör klonunda gözlenen kromozomal değişiklikler güçlü prognostik etkenlerdir. MM'de en önemli prognostik değişiklikler t(4;14) ve del(17p)'dir. Bortezomib, t(4;14) translokasyon ile başvuran hastaların sonuçlarını iyileştirebilse de, bu hastalar hala standart riskli sitogenetik hastalarına göre daha kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda hiçbir iyileşme sağlanamamış del(17p) hastaları için durum daha da dramatiktir. Tedavi ne olursa olsun, hem t(4;14) hem de del(17p) daha kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (33).

Hiperdiploidi, MM' da iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Hiperdiploidi, tipik olarak tek numaralı kromozomların trizomilerine bağlı olarak MM'da meydana gelir (34).

Kötü prognoz öngörülen hasta profili; 70 yaş üstü hasta grubu, ECOG 3,4 hasta grubudur. (ECOG 3: Sadece sınırlı kişisel bakım yeteneğine sahiptir; uyanma saatlerinin %50'sinden fazlası yatağa bağımlıdır, ECOG 4: tamamen yatağa bağımlı hasta grubunu tanımlar).

Serum albümin <3 g/dL, Serum kreatinin ≥ 2 mg/dL, Plalet sayısı $<150,000/\text{microL}$, Beta-2 mikroglobulin >4 mg/L, Serum kalsiyum ≥ 11 mg/dL, Hemoglobin <10 g/dL, Kemik iliği plazma hücresi yüzdesi yüzde ≥ 50 olması kötü prognoz gösteren risk faktörleridir (35).

Tablo 2.11. IMWG yanıt kriterleri

Tam Yanıt (CR): İFE negatifliği Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında saptanması Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen yok olması
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR): Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat İFE'de saptanabiliyor olması veya Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması
Kısmi Yanıt (PR): 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 200 mg/24 saat altına inmesi veya • Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya • Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve • Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.
Stabil Hastalık (SD): CR, VGPR, PR kriterlerini karşılamayan progrese olmamış hasta grubu

2.9. Tedavi

MM tanısı alan tüm hastalarda tedavi verilmesi gerekmektedir, etkin tedavi verilmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 6 ay kadardır (36).

Tanı sonrası hastanın performans durumu, eşlik eden komorbitelerin belirlenmesi, hastalık yönetimini güçleştirebilecek eşlik eden koşullar belirlenmeli OHKHN'e uygunluk açısından değerlendirilmelidir. MM tedavisinde otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi, uygun hastalarda, halen standart tedavi yaklaşımıdır. Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), yoğun kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi ile kanser tedavisini takiben kemik iliğini yeniden

oluşturmak için bir hastanın kendi hematopoetik hücrelerinin kullanılmasını ifade eder.

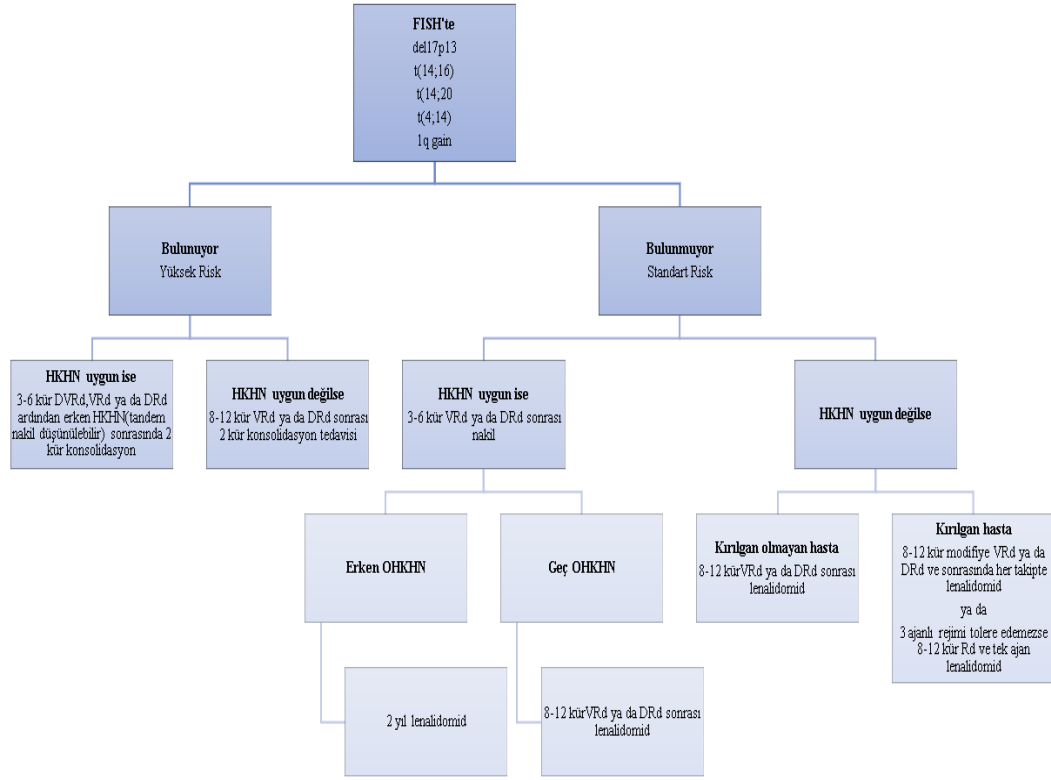
OHKHN uygunluk açısından ülkeler ve birimler arasında farklı yaklaşım bulunmaktadır. Avrupa Birliği'nde genel yaklaşım 65 yaş altı hastalara uygulanması yönündedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kesin bir yaş sınırı kullanılmaz. Bunun yerine, kararlar "fizyolojik yaşa" göre alınır.

OHKHN öncesi değerlendirmede; komorbid hastalıklar, geçirilmiş enfeksiyonlar, beden kitle indeksi, vücut yüzey alanı, psikolojik uygunluk, alkol ve madde kullanımı, allerji durumu, performans durumu (ECOG ya da Karnofsky skoru) değerlendirilmeli. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil geniş biyokimya, HIV, HBV, HCV, VZV, CMV, HSV açısından seroloji, ABO tipleme, reproduktif çağıdaki kadın hastalarda b-hcg bakılmalıdır. Kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (EF), elektrokardiyogram, AC grafisi, DLCO içeren solunum fonksiyon testleri bakılmalıdır. Merkezi sinir sistemi tutulumu riski yüksek olan hastalar, radyolojik olarak ve lomber ponksiyon ile meningeal tutulum açısından değerlendirilmelidir.

Kardiyak açıdan uygun hastalar genellikle; sol ventrikül $EF \geq 40\%$ olan, New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf I veya sınıf II ve kontrolsüz aritmisi bulunmayan hastaları kapsar. Pulmoner açıdan $\geq 50\%$ DLCO ya sahip hastalar uygun kabul edilebilir ancak solunum fonksiyonları açısından optimal eşik kesinlik kazanmamıştır. Sigara kullanan hastalarda sigara bırakma önerilmelidir. OHKHN öncesi FEV1'i $\geq 80\%$ ve altında olan hastalarda nakil sonrası pulmoner komplikasyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Pulmoner komplikasyonlar, OHKHN sonrası erken ölümlerin önemli bir nedenidir bu nedenle dikkatli bir solunum fonksiyonu değerlendirmesi gerekmektedir (37). OHKHN öncesi hastalar aktif tüberküloz (TB) açısından değerlendirilmelidir. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalar solunum yolu virüsleri açısından test edilmelidir. OHKHN öncesi hastalar SARS-CoV-2(yeni koronavirüs) açısından taranmalıdır. Aktif covid-19 enfeksiyonu bulunan hastalarının OHKHN ertelenmelidir ancak optimal erteleme süresi net değildir.

Siroz hastalarında veno-oklüzif hastalık ilişkili artmış morbidite ve mortalite nedeniyle OHKHN kontrendikedir.

Tablo 2.12. Multipl myelom tedavi algoritması



* DVRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomid ve düşük doz deksametazon; VRd: bortezomib, lenalidomid, düşük doz deksametazon; Rd: lenalidomid artı düşük doz deksametazon; DRd: daratumumab, lenalidomid, düşük doz deksametazon

* Del 17p'li yüksek riskli hastalara çift (tandem) OHKHN önerilmektedir. Tandem nakilde birincisinin tamamlanmasından sonraki 6 ay içinde ikinci bir OHKHN gerçekleştirilir. Yüksek riskli MM'lu hastalar dışında, tandem OHKHN önerilmemektedir (38).

*Yüksek riskli MM: del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q veya p53 mutasyonu bulunan hastalar.

* Standart riskli hastalar: trizomiler, t(11;14), t(6;14)

İndüksiyon Tedavisi ve MM Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İndüksiyon tedavisi OHKHN'nden önce tümör yükünü azaltarak transplantasyon yanıtını arttırmak ve engrafman oluşumunu arttırmak amacıyla verilmektedir. OHKHN 2000'li yıllara kadar indüksiyon tedavisi olarak VAD (Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon) protokolü kullanılmıştır. Daha sonraları

yapılan çalışmalar sonucunda bortezomib, lenalidomid, melfalan ve talidomid içeren indüksiyon protokollerine geçilmiştir.

Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid immünomodülatör ajanlar (IMiD'ler) olarak adlandırılır. IMiD'ler cereblona bağlanır, sereblon E3 ligaz aktivitesini aktive eder, bu da iki spesifik B hücresi transkripsiyon faktörü olan Ikaros ailesi çinko parmak proteinleri Ikaros (IKZF 1) ve Aiolos'un (IKZF3) hızlı ubiquitinasyonu ve bozunmasına neden olur (39) Serbest radikal ilişkili DNA hasarı yaparak sitotoksite yaparlar. Talidomid ciddi teratojendir, indüksiyon tedavisinde VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) şeklinde kullanımı mevcuttur (40). Lenalidomid, anjiogenez inhibisyonu da yaparak etki eden antineoplastik ajandır.

Bortezomib, carfilzomib ve ixazomib proteazom inhibitörü ilaçlardır. Bortezomib, SC veya İV olarak kullanılmaktadır. MM'da indüksiyon ve nüks tedavisinde kullanılmaktadır. Yeni tanı multipl myelomda olduğu gibi, VRd, VCD ve VTd nüks hastalıkta kullanılan rejimlerdir (41) Bortezomibin sağkalımı arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (42) Carfilzomib, lenalidomid ve bortezomib ile tedavi edilmiş hasta gruplarında nükseden refrakter MM tedavisinde kullanılmak için 2013 yılında onaylanan keto-epoksit tetrapeptid proteazom inhibitörüdür. KRd rejiminin etkinliği randomize bir çalışmada gösterilmiştir ve nüks hastalığın tedavisinde önemli bir seçenektir (43) İxazomib, hem nüks, refrakter MM'da hem de yeni tanı MM'da kullanılan oral bir proteazom inhibitörüdür. Haftada bir kez oral uygulama avantajına sahiptir. Bortezomib ile karşılaştırıldığında, daha fazla gastrointestinal yan etkiye sahiptir fakat daha az nörotoksisite riski mevcuttur.

Elotuzumab myelom ve NK hücreleri üzerinde bulunur sinyal lenfositik aktivasyon molekülü F7(SLAMF7)'yi hedefler. Daratumumab ve isatuksimab CD38'i hedef alır. Daratumumab, CD38'i üzerinden etki eden insan immünoglobulin G kappa (IgGκ) monoklonal antikorudur.

Selinexor, exportin 1'i (XPO1) bloklar ve tümör baskılayıcı proteinlerin birikmesini ve aktivasyonunu ve nükleer faktör kappaB'nin inhibisyonunu sağlar. Oral selineksor ve deksametazonun en az bir proteazom inhibitörüne, bir immünomodülatör ajana ve daratumumab'a dirençli hastalarda %26'lık bir yanıt oranına sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (44).

Kortikosteroidler, siklofosfamid, melfalan, doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, kombinasyon tedavilerinde kullanılan ajanlardır. Melfalan guanin nükleotidini alkilliyleyerek ve DNA, RNA sentezini sonlandırarak etki eden bifonksiyonel alkilliyleyici bir ajandır. İndüksiyon tedavisinden ziyade OHKHN öncesi yüksek dozlarda kullanılmaktadır. OHKHN planı olan hastaların kök hücre mobilizasyonunu engelleme ihtimali nedeniyle melfalan ilk planda tercih edilmemektedir.

Kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) hücre tedavisi, nüks refrakter MM'lu hastalarda geliştirilmekte olan bir immünoterapi seçeneğidir. B-hücresi olgunlaşma antijenini (BCMA) hedefleyen yeni bir kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücresi tedavisi olan Idecabtagene vicleucel (ide-cel), çok merkezli çalışmalar sonucunda nüks refrakter multipl myelom için yakın zamanda FDA onayı aldı. Myelom için onaylanan ilk CAR T-cell ürünü olan ide-celin umut verici bir seçenek olduğu düşünülmekte (45). Ciltacabtagene Autoleucel nükseden refrakter multipl myelomda klinik aktivite göstermiştir ancak tedavi edilen hastalarda sitokin salınım sendromu meydana gelmiştir (46).

OHKHN uygun olan hastalarda indüksiyon için 3-4 döngü boyunca verilen VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) ardından OHKHN önerilir. Yüksek risk grubunda Dara-VRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) VRd'ye bir alternatiftir. Seçilen standart risk grubu hastalarda kök hücre toplanabilir, ek indüksiyon tedavisi döngüleri verilebilir ve nakli ilk nükse kadar ertelenebilir. Nakle uygun olmayan hastalar, yaklaşık 8-12 kür VRd ile tedavi edilebilir, ardından idame edilir veya alternatif olarak progresyona kadar DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) ile tedavi edilebilir (47).

Allojenik Transplantasyon

MM'da allojenik ve myeloablatif olmayan allojenik transplantasyon tedavisi tartışılmalıdır yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir (48). Tedavi ilişkili mortalite oranı %10-%20 arası saptanmıştır ve GVHD sıklığı oldukça yüksektir (49). Allojenik transplantasyon mevcut durumda sadece araştırma amaçlı tercih edilmelidir (50).

Myeloablatif allojenik nakil myelomda kür ihtimali olan tek tedavi seçeneğidir fakat yüksek mortalite oranı nedeniyle rutin tedavide önerilmemektedir (51).

2.10. Otolog Hematopetik Kök Hücre Nakli

OHKHN hastanın kendisinden alınan kök hücrenin dimetilsülfoksit (DMSO) veya hidroksietil starch (HES) ile -135 °C mekanik dondurucu, -156 °C buhar ya da -196 °C nitrojen tanklarında muhafaza edilip, yüksek doz kemoterapi ve/veya yüksek doz radyoterapi sonrası kişiye transfüzyonu işlemidir.

Hematopoetik kök hücreler (HKH) lenfoid, myeloid ve megakaryositik serileri oluşturan kendi kendini yenileyebilen, farklılaşabilen çok potansiyelli hücrelerdir. HKH'ların farklılaşmasında genetik transkripsiyon faktörleri, çeşitli büyüme faktörleri ve kemik iliği mikroçevresi etkili olmaktadır. HKH kaynakları; kordonu kanı, periferik kan veya kemik iliğidir. Kordon kanı, kemik iliği veya periferik dolaşıma kıyasla kök hücrelerden daha zengindir. Doğum sonrasında HKH'nin yoğun olarak kemik iliğinde bulunduğu düşünülmektedir. Kemik iliğinde ve kanda bulunan primer CD34+ hücrelerinin gen ekspresyon profili incelendiğinde ilik kaynaklı hücrelerin daha hızlı döngü yaptığı, dolaşımdaki CD34+ hücrelerin daha fazla sayıda sessiz kök ve progenitor hücre oluşturduğu ortaya konmuştur (52). Genel yaklaşımda kemik iliği yetmezliği olan hastaların transplantasyonu için tercih edilen kök hücre kaynağıdır. Aferez ile toplanan mobilize kök hücreler ise hematolojik maligniteler için transplantasyonda sıklıkla kullanılır. Allojenik veya otolog olarak elde edilen HKH kemoterapi ve/veya radyoterapi ile myeloablasyon yapıp hastalara nakledildiğinde kemik iliğinde yerleşir ve hematopezi gerçekleştirir.

Yeni tanı alan uygun multipl myelom hastaları için mevcut tedavi; indüksiyon, yüksek doz melfalan, otolog kök hücre nakli ve koruyucu tedavi yaklaşımıdır. İndüksiyon tedavisinin amacı yeterli hastalık kontrolü elde ederek toksisiteyi en aza indirirken ve nakil için bir köprü olarak yeterli kök hücre oluşumuna olanak sağlarken minimal rezidü hastalık (MRD) elde etmektir. Tam doz melfalan; uygun yaş, performans skoru ve yeterli organ fonksiyonu bulunan hastalarda 200 mg/m² olarak uygulanmaktadır.

Otolog naklin avantajları; donör gerektirmemesi, GVHD riskinin olmaması, greft rejeksiyonu olmaması ve engraftman süresinin daha kısa olmasıdır. Otolog naklin dezavantajlarıysa, greftin malign hücrelerle olası kontaminasyonu ve greftversus-tümör etkisinin olmamasıdır (53).

2.10.1. OHKHN Endikasyonları

- Multipl Myelom
- Hodgkin lenfoma
- Diffüz Büyük B hücreli lenfoma
- Periferik T hücreli lenfoma
- Foliküler lenfoma
- Mantle cell lenfoma
- AML
- Amiloidoz
- Waldenström makroglobulinemisi
- Testiküler germ hücreli kanser

2.10.2. Otolog Kök Hücre Nakli Aşamaları

Otolog kök hücreler toplanmadan önce kök hücrelerin kemik iliğini terk etmeleri ve periferik dolaşıma çıkmalarını uyarmak için kemoterapi veya kök hücre büyüme faktörü uygulanır sonrasında hasta lökofereze alınır ve kök hücreleri içeren bileşen nakile kadar dondurularak saklanır. İkinci bir nakil ihtiyacı olabileceği göz önünde bulundurularak hücre toplanmalıdır. Otolog kök hücre nakli için genellikle $>2.5 \times 10^6$ / kg CD 34+ kök hücre yeterlidir. Hazırlama tedavisi ile vücuttaki tümör yükü ortadan kaldırılan hastaya kendi kök hücresi verilir. 1-4 haftalık ağır sitopeni ardından lökosit ve trombosit engraftmanı beklenir. Genellikle pretransplant dönem geri sayım ile -7. günden 0. güne kadar numaralandırılır. 0. gün transplantasyonun yapıldığı gündür. 0. günden engraftman oluncaya kadar

hastanın immun yanıtı zayıftır ve hasta enfeksiyonlara açıktır. Bu nedenle hasta antifungal ve antiviral profilaksi alırlar.

2.10.3. Engrafman

Engrafman, nakil sonrasında verilen kök hücrelerin kemik iliğinde yeni kan hücreleri üretmeye başladığı süreçtir.

Nötrofil engrafmanı parçalı nötrofil sayısının ard arda ölçümlerde 3 gün $>500/\text{mm}^3$ olduğu ilk gündür.

Trombosit için 7 gün trombosit transfüzyonu yapılmadan değerlendirilen trombosit sayısının ard arda 3 gün $>20000/\text{mm}^3$ olduğu ilk gün kabul edilmiştir.

Hastaya verilen CD34 kök hücre miktarının kısa süreli engrafmanı etkileyebileceği düşünülmekle birlikte hematolojik iyileşme açısından asıl önemli olanın nötrofil engrafmanı zamanı olduğu düşünülmektedir (54).

OHKHN yapılan hastalarda nakil sonrasında pek çok komplikasyon gelişebilmektedir. Gelişen komplikasyonlar farklı organ sistemlerini etkileyebilmekte, yaşam kalitesini azaltıp hastanede yatış süresini uzatmaktadır.

2.10.4. Nakil Sonrası Enfeksiyon

OHKHN sonrasında enfeksiyon gelişimi mortalite ve morbitenin önemli belirleyicileridir. OHKH alıcılarının sık karşılaştıkları enfeksiyonlar nakil sonrası geçen süreye göre üçe ayrılır:

- 1- Pre-engraftman dönem; nakilden nötrofil iyileşmesine kadar geçen süre (yaklaşık 0-30. günler): Bu dönemde başlıca risk faktörleri; cilt, mukozanın bariyerlerini yıkan mukokutanöz hasar ve fagositik aktivitelerin yitimiyle giden nötropenidir.
- 2- Erken post-engraftman dönem; engraftmandan 100. güne kadar geçen süre
- 3- Geç post-engraftman; 100. gün sonrası

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası pre-engrafman döneminde etkenler patojenler bakteriler ve candida türleridir, uzamış nötropeni durumunda aspergillus türleri de görülebilmektedir. Erken post-engrafman döneminde CMV, pneumocystis jirovecii ve aspergillus enfeksiyonları ile karakterizedir. Geç

postengrafman döneminde ise hastalar CMV, respiratuar virüsler ve kapsülsüz bakteri enfeksiyonları açısından risk altındadır (55).

2.10.5. Oral Mukozit

Oral Mukozit, nakil sonrasında önemli bir morbidite nedenidir. OM en sık nakilden sonraki 6. ve 12. günlerde görülür tipik olarak ağrılıdır ve besin alımını etkiler. Şiddetli mukozit nakil sonrası 100 günlük mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (56). Oral mukozitin oluşma mekanizması karmaşıktır ve direkt doku hasarı, inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen radikalleri üretimi, mikrobiyadaki değişiklikler suçlanmaktadır (57). Mukozit gelişiminin önlenmesi için optimal tedavi konusunda farklı yaklaşımlar bulunmakla beraber oral kriyoterapi, fotobiyomodülasyon (lazer tedavisi) ve palifermin profilaksisi seçilebilmektedir.

2.10.6. İshal

OHKHN sonrası; sitopeni ilişkili enfeksiyonlar, non-oral mukozit, hazırlama rejimine bağlı mukozal hasar gibi nedenlerle gelişebilmektedir. CMV koliti kolon biyopsisi ile araştırılması gereken bir diğer önemli ishal etkenidir. Nakil hastalarında bulaşıcı ishalin en yaygın nedenlerinden biri C. difficile ilişkili ishaldir.

2.10.7. Pnömoni

Pnömoni bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan nedenlerden kaynaklanabilir. Ayırıcı tanı, infiltrasyon tipinden oldukça etkilenir. Pulmoner infiltratlar nodüler (veya lokalize) veya yaygın infiltratlara olarak ikiye ayrılabilir.

Nodüler Lezyonlar: Çoğu nodüler lezyona preengrafman döneminde enfeksiyöz etiyolojiler neden olur (58). Hem bakteriyel (gram pozitif ve gram negatif) hem de daha az yaygın olarak küf patojenleri baskındır.

Difüz İnfiltrasyonlar: Pre-engrafman döneminde yaygın infiltrasyon pulmoner ödem veya kondisyon rejiminden kaynaklanan akciğer hasarı gibi bulaşıcı olmayan nedenlerden dolayı daha yaygındır. Bununla birlikte, solunum

yolu virüsleri hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarının nedeni olabilir ve ikincisi yaygın olarak yaygın olarak yaygın veya yamalı infiltratlar olarak kendini gösterir.

Engrafman ile çakışan pulmoner infiltratların (tipik olarak yaygın bir patern) genellikle bulaşıcı olmadığı düşünülür, bunun yerine hemorajik alveolitten veya engraftman sendromu olarak bilinen sitokin kaynaklı enflamatuvar durumdan şüphelenilir. Peri-engraftment solunum sıkıntısı sendromu (PERDS) olarak bilinen engraftman sendromunun pulmoner bileşeni, OHKHN olan hastaların %3 ila 5'inde bildirilmiştir (59). OHKHN sonrası yaklaşık 9 ila 16 gün sonra ateş ve döküntü geliştirdiğinde engrafman sendromu düşünülmelidir.

2.10.8. Febril Nötropeni

Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma Gurubu'nun hazırladığı kılavuzda ise ateş oral veya aksiler olarak bir kez 38.3 C°'den yüksek veya 1 saat süre ile 38.2 C°'olması tanımlanır. Nötropeni ile nötrofil sayısı 500/mm³'den az olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen şartlar olarak ifade edilmiştir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar özellikle engrafman öncesi dönemde uzamış derin nötropeni nedeniyle enfeksiyonlar açısından risk altındadır. Nötropenik hastalarda yeterli inflamatuvar yanıtlar oluşmadığı için, minimum semptom ve belirtilerle ciddi enfeksiyon tabloları ortaya çıkabilir. Bu gibi hastalarda ateş genellikle enfeksiyonun tek belirtisidir. Nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar hızla ilerleyerek sepsise yol açabilir. Febril nötropeniye erken tanımak, sepsis gelişimini ve muhtemel mortaliteyi önlemek için derhal ampirik sistemik antimikrobiyal tedaviyi başlamak kritik öneme sahiptir (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada; 1 Ocak 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan 18 yaşından büyük olan 150 multipl myelom hastasının birinci otolog kök hücre nakline ait verileri nakil ünitesi dosyaları ve hastane veri tabanı taranması suretiyle retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre zarfında başka bir tanı ile otolog hematopoetik kök hücre nakli olan ve/veya verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların; nakil anındaki yaşı, cinsiyeti, nakil öncesi hastalık durumu (CR, VGPR, PR, SD), nakil öncesi hazırlama rejimi, verilen kök hücre miktarı (10^6 hücre/kg), viabilite yüzdesi, nötrofil engraftmanı (gün), trombosit engraftmanı (gün), nakil ünitesinde yatış süresi (gün) gibi parametreler hastane arşivi, hasta dosyaları ve hastane MİAMED sisteminden elde edildi. Bu parametrelerin nakil ünitesinde yattığı süre boyunca febril nötropeni gelişmesi üzerine etkileri araştırıldı. Febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyon odakları kaydedilmiş, kan ve idrar kültürlerinde varsa üreyen etkenler değerlendirilmiştir. Febril nötropeni gelişen hastalarda verilen antimikrobiyal tedaviler ve antimikrobiyal tedavi süreleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların kök hücre nakli sonrası takip süresi (ay) ve sağkalım süreleri (ay) kaydedilmiştir.

Nötrofil engraftman günü parçalı nötrofil sayısının ard arda ölçümlerde 3 gün $>500/\text{mm}^3$ olduğu ilk gün, trombosit engraftmanı için 7 gün trombosit transfüzyonu yapılmadan değerlendirilen trombosit sayısının ard arda 3 gün $>20000/\text{mm}^3$ olduğu ilk gün kabul edilmiştir.

Nakil öncesi yanıt durumu serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezleri, protein elektroforezleri, serum ve idrar M proteini, hafif zincir düzeyleri değerlendirilerek IMWG yanıt kriterlerine göre belirlenmiştir.

Hastada enfeksiyon durumunun tespiti; hastanın klinik verileri, laboratuvar sonuçları ve yardımcı radyolojik görüntülemeler ile yapıldı. Nakil sonrası herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral veya aksiler olarak bir kez $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den yüksek veya 1 saat süre ile $38-38.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ölçüm ateş olarak kabul edildi. Nötrofil sayısı

500/mm³'den az olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen şartlar nötropeni olarak kabul edildi.

Hastaların febril nötropeni kliniğini sağlamasıyla birlikte en az 2 adet kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden alınan kültürler, akciğer görüntülemesi, tam kan sayımı, tam idrar analizi, AFR ve kan biyokimya kayıtları değerlendirildi. Kan kültürlerinin otomatize sistem (BACTEC) ile çalışıldığı saptandı.

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.

Hastaların tamamı nakil ünitesine girişinden itibaren profilaktik antibiyotik (levofloksasin), antifungal (flukonazol) ve antiviral (valasiklovir veya asiklovir) aldı. Ayrıca tüm hastalara protokol kapsamında G-CSF uygulandı. Tüm hastalar Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde HEPA (Yüksek Verimli Partikül Filtresi) filtreli, tek kişilik odalarda izlendi.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 07.12.2022, Karar No: 706) (Ek-1).

3.1. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler medyan (min-max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde veriler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hastalarda febril nötropeni ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok

değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları KaplanMeier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Hasta özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Buna göre, hastaların transplantasyon anındaki yaşlarının ortanca değeri 60 (35-76)’dır. Hastaların 82’si erkek (%55) 68’i kadındı (%45). Hastaların nakil sırasındaki hastalık durumu 22 hasta (%14,7) SD, 52 hasta (%34,7) PR, 47 hasta (%31,3) VGPR, 22 hasta (%14,7) CR’idi. 7 hastanın (%4,7) nakil sırasındaki hastalık durumuna ulaşamadı. 125 hasta (%88,3) Mel 200 hazırlama rejimiyle OHKHN olmuştur. Verilen CD 34 pozitif kök hücre miktarının ortanca değeri 6 (2-20) $\times 10^6/\text{kg}$ verilen kök hücre viabilitesi miktarının ortanca değeri %85 (62-97)’dir, nötrofil engrafman zamanının ortanca değeri 10 gün (5-27), trombosit engrafman zamanının ortanca değeri 12 gün (8-27) ve yatış süresinin ortanca değeri 19 gün (12-38)’dür. Febril nötropeni 108 hastada (%73) meydana gelmiştir.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Değişkenler	Toplam n=150
Transplantasyon anındaki yaşı (yıl), Medyan (min-max)	60 (35-76)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	82 (55,0)
Kadın	68 (45,0)
Nakil sırasındaki hastalık durumu, n (%)	
CR	22 (14,7)
VGPR	47 (31,3)
PR	52 (34,7)
SD	22 (14,7)
Bilinmeyen	7 (4,7)
Hazırlama rejimi, n (%)	
Mel 200	125 (83,3)
Mel 140	14 (9,3)
Mel 140-200	8 (5,3)
Bilinmeyen	3 (2,0)
Verilen CD 34 pozitif kök hücre, $\times 10^6/\text{kg}$, Medyan (min-max)*	6 (2-20)
Verilen kök hücre viabilitesi, %, Medyan (min-max)**	85 (62-97)
Nötrofil engraftman zamanı, gün, Medyan (min-max)***	10 (5-27)
Trombosit engraftman zamanı, gün, Medyan (min-max)***	12 (8-27)
Yatış süresi, gün, Medyan (min-max)***	19 (12-38)
Febril nötropeni, n (%)*	
Yok	40 (27,0)
Var	108 (73,0)

*2 hasta verisine ulaşılamadı.

**3 hasta verisine ulaşılamadı.

***1 hasta verisine ulaşılamadı.

FEN gelişen ve gelişmeyen hastaların oluşturduğu iki grubun hasta özelliklerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediklerine ilişkin yapılan analizin sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmektedir. Febril nötropeni gelişmeyen hastaların medyan yaşı 59 (38-69), febril nötropeni gelişen hastaların medyan yaşı 60 (35-76) olarak saptandı ($p=0,921$). Kadın-erkek dağılımı da her iki grupta benzerdir ($p=0,872$). Nakil sırasındaki hastalık durumu açısından 2 grup karşılaştırıldığında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,066$). Nakil sırasında kullanılan hazırlama rejimleri 2 grup arasında benzerdi ($p=0,105$). Yine CD34 pozitif kök hücre miktarı ($p=0,053$), kök hücre viabilitesi ($p=0,665$), nötrofil engrafman zamanı ($p=0,058$) ve trombosit engrafman zamanı ($p=0,121$) karşılaştırıldığında FEN gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2. FEN gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	FEN Yok 40 (27,0)	FEN Var 108 (73,0)	P
Transplantasyon anındaki yaşı (yıl), Medyan(min-max)	59 (38-69)	60 (35-76)	0,921 μ
Cinsiyet, n (%)			0,872P
Erkek	23 (56,1)	59 (54,6)	
Kadın	18 (43,9)	49 (45,4)	
Nakil sırasındaki hastalık durumu, n (%)			0,066 P
CR	3 (7,3)	19 (17,6)	
VGPR	12 (29,3)	35 (32,4)	
PR	21 (51,2)	31 (28,7)	
SD	3 (7,3)	19 (17,6)	
Bilinmeyen	2 (4,9)	4 (3,7)	
Hazırlama rejimi, n (%)			0,105 P
Mel 200	36 (90,0)	88 (81,5)	
Mel 140	1 (2,5)	12 (12,0)	
Mel 140-200	1 (2,5)	6 (5,6)	
Bilinmeyen	2 (5,0)	1 (0,9)	
Verilen CD 34 pozitif kök hücre, $\times 10^6/\text{kg}$, Medyan (min-max)*	6 (3-9)	5 (2-20)	0,053 μ
Verilen kök hücre viabilitesi, %, Medyan (min-max)**	84 (64-95)	86 (62-97)	0,665 μ
Nötrofil engraftman zamanı, gün, Medyan (min-max)***	10 (8-14)	10 (5-22)	0,058 μ
Trombosit engraftman zamanı, gün, Medyan (min-max)***	12 (9-16)	13 (8-23)	0,121 μ

μ Mann Whitney U test, Medyan (min-max)

P Pearson ki kare test, Fisher exact test.

*2 hasta verisine ulaşılamadı.

**3 hasta verisine ulaşılamadı.

***1 hasta verisine ulaşılamadı.

Febril nötropeni gelişen hastalarda en sık görülen enfeksiyon odakları sırasıyla %20,3 ile GİS, %16,5 ile oral mukozit ve %15,2 ile katater enfeksiyonu olmuştur. Oral mukozit ve GİS'in birlikte görülme sıklığı %11,4 olarak hesaplanırken, ASYE'nin hastaların %10,1'inde enfeksiyon odağı olduğu belirlenmiştir. İYE, ÜSYE gibi diğer enfeksiyon odaklarının görülme sıklıkları

%10'un altında kalmıştır. Tablo 4.3'de FEN gelişen hastaların enfeksiyon odağı alanları ayrıca sunulmuştur.

Tablo 4.3. Febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyon odağı

Odak	Toplam n=79
GİS	16 (20,3)
Oral mukozit	13 (16,5)
Kateter	12 (15,2)
Oral mukozit ve GİS	9 (11,4)
ASYE	8 (10,1)
İYE	7 (8,9)
ASYE ve GİS	3 (3,8)
İYE ve GİS	3 (3,8)
ÜSYE	2 (2,5)
Oral Mukozit ve ASYE	2 (2,5)
Selülit-filebit	1 (1,3)
ÜSYE ve GİS	1 (1,3)
Oral mukozit ve İYE	1 (1,3)
GİS ve kateter	1 (1,3)

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

GİS: Gastrointestinal sistem

Febril Nötropeni gelişen hastaların 68'inde (%63) kan kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremez iken 40 (%27) hastada üreme saptandı. Kan kültüründe üreme olan 40 hasta içerisinde 35 hastada gram pozitif bakteri, 5 hastada gram negatif bakteri üredi. Gram pozitif bakteri üreyen 35 hastanın 30'unda (%85,7) koagülaz negatif stafilokok ürerken, 1 hastada Stafilokokus aureus, 2 hastada (5,7) Enterokokkus faecalis, 1 hastada (2,9) Gram pozitif basil, 1 hastada (2,9) Dermabacter hominis üredi. Gram negatif bakteri üreyen 5 hasta içerisinde, 2

hastada (%40) *Escherichia coli*, 1 hastada (%20) *Klebsiella*, 1 hastada da (%20) *Stenotrophomonas* üredi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyon odağı

Mikroorganizma	n(%)
Kan kültüründe üreyen mikroorganizma (n=108)	
Gram pozitif kok	33 (30,6)
Gram pozitif basil	2 (1,9)
Gram negatif basil	5 (4,6)
Üreme yok	68 (63,0)
Gram pozitif bakteri (n=35)	
Koagülaz negatif stafilokok	30 (85,7)
Stafilokokus aureus	1 (2,9)
Enterokokkus faecalis	2 (5,7)
Gram pozitif basil	1 (2,9)
Dermabaster hominis	1 (2,9)
Gram negatif bakteri (n=5)	
E.coli	2 (40,0)
Acinetobacter	1 (20,0)
Klebsiella	1 (20,0)
Stenotrophomoas	1 (20,0)

Febril nötropeni gelişen 108 hastanın 96'sında(%88,9) idrar kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremesine rastlanmadı. (Tablo 4.5). İdrar kültüründe etken üretilen 7 hastada (%6,5) *Escherichia coli*, 4 hastada (%3,7) *Enterokokkus faecalis*, 1 hastada (0,9) *Klebsiella* saptandı.

Tablo 4.5. Febril nötropeni gelişen hastalarda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	n(%)
İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma (n=108)	
Yok	96 (88,9)
Gram negatif basil, Esherichia coli	7 (6,5)
Gram pozitif kok, Enterokokkus faecalis	4 (3,7)
Gram negatif basil, klebsiella	1 (0,9)

Febril nötropeni gelişen hastalara verilen antimikrobiyal tedavi alternatiflerinin dağılımı Tablo 4.6’da sunulmuştur. Buna göre, %23,4 ile en sık tercih edilen tedavi seçeneği Piperasilin-Tazobaktam ve vankomisinin birlikte kullanımı olmuştur. Meropenem ve vankomisinin birlikte kullanımı %18,9 iken, PiperasilinTazobaktam tek başına kullanımı %15,3’dür. Tabloda yer alan diğer tüm tedavi seçeneklerinin tercih edilme sıklığı %5’in altındadır.

Tablo 4.6. Febril nötropeni gelişen hastalarda kullanılan antimikrobiyal tedaviler

Antimikrobiyal tedavi	n(%)
Piperasilin-Tazobaktam ve Vankomisin	26 (23,4)
Meropenem ve Vankomisin	21 (18,9)
Piperasilin-Tazobaktam	17 (15,3)
Meropenem	5 (4,5)
Meropenem ve Vankomisin ve Flukanazol	4 (3,6)
İmipenem ve Vankomisin	3 (2,7)
İmipenem	3 (2,7)
Daptosimin	3 (2,7)
Linezolid	3 (2,7)
Piperasilin-Tazobaktam ve Flukonazol	3 (2,7)
Piperasilin-Tazobaktam ve Metronidazol	3 (2,7)
Meropenem ve Piperasilin-Tazobaktam	3 (2,7)
Sefepim	2 (1,8)
Piperasilin-Tazobaktam ve Vankomisin ve Metronidazol	2 (1,8)
Daptomisin ve amfoterisin B	2 (1,8)
Ertapenem	1 (0,9)
Amikasin	1 (0,9)
Kolistin	1 (0,9)
Siproflokasasin	1 (0,9)
Amfoterisin B	1 (0,9)
Ampisilin Sulbaktam	1 (0,9)
Meropenem ve Metronidazol	1 (0,9)
Meropenem ve Flukonazol	1 (0,9)
Meropenem ve Piperasilin-Tazobaktam ve Vorikonazol	1 (0,9)
Meropenem ve Vankomisin ve Metronidazol	1 (0,9)
Vankomisin ve Meropenem ve Amfoterisin B	1 (0,9)
Toplam	111 (100,0)

Hastalarda febril nötropeni gelişimini bağımsız olarak etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda verilen kök hücre miktarı (OR: 0,407; %95 CI: 0,189-0,876; p=0,022) febril nötropeni gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde p<0,2 çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise febril nötropeni gelişimi ile ilgili anlamlı bir risk faktörü saptanmadı.

Tablo 4.7. Febril nötropeni gelişmesi için risk faktörleri

Febril nötropeni	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
Değişkenler	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Erkek cinsiyet (ref: kadın)	0,985(0,475-2,042)	0,968		
≥65 yaş (ref: <65 yaş)	1,889(0,715-4,988)	0,199	2,011(0,657-6,155)	0,221
Verilen kök hücre miktarı ≥6 (ref: <6)	0,407(0,189-0,876)	0,022	0,569(0,233-1,390)	0,216
Nakil sırasındaki hastalık durumu CR+VGPR (ref: PR+SD)	1,656(0,778-3,526)	0,191	1,212(0,491-2,993)	0,677
Hazırlama rejimi Mel 200 (ref: diğer)	0,257(0,057-1,162)	0,078	0,362(0,068-1,924)	0,233
Nötrofil engrafman zamanı ≥10 gün (ref: <10 gün)	1,500(0,677-3,324)	0,318		
Trombosit engrafman zamanı ≥12 gün (ref: <12 gün)	1,495(0,703-3,177)	0,296		
Verilen kök hücre viabilitesi ≥%85 gün (ref: <%85)	1,272(0,610-2,653)	0,521		

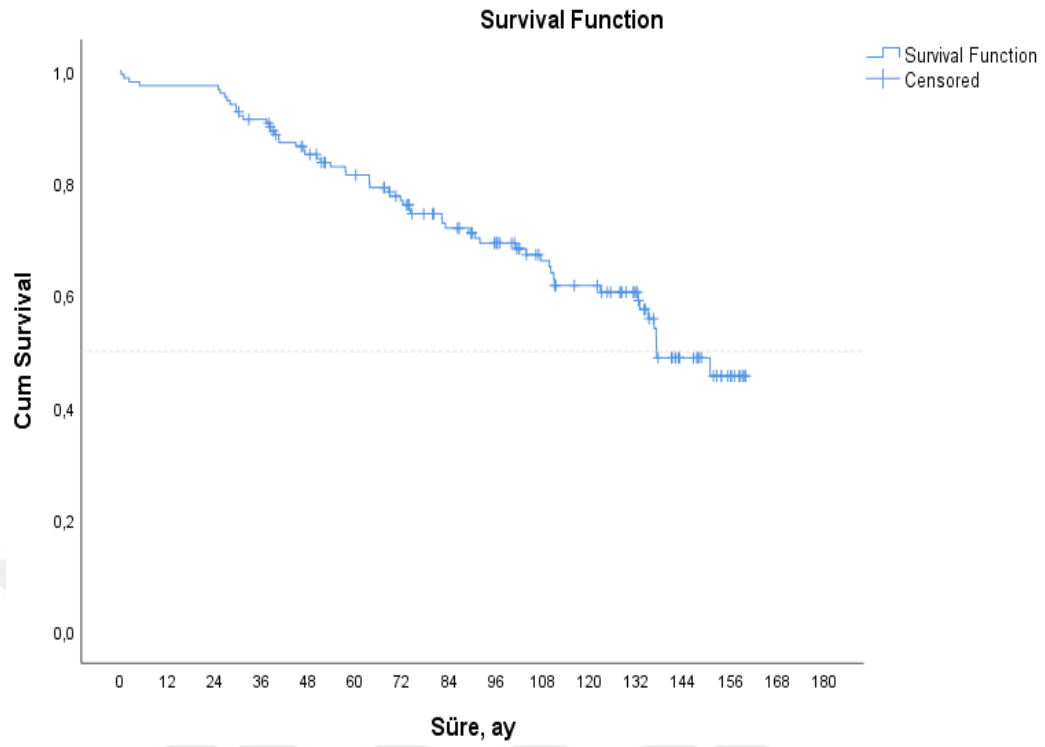
Tek değişkenli analizde $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi (Nagelkerke R Square:0,314).

Tüm hastaların genel sağkalım analizi 3,5 ve 10 yıllık sağkalım oranları Tablo 4.8’de sunulmuştur. Tüm hastaların ortanca sağkalım süresi 137.1 aydır. Febril nötropeni gelişmeyen hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 150.7 ay iken, FEN gelişen hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 137.1 ay idi. 2 grup arasında genel sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,313$). Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi şekil 4.1’de, FEN gelişen ve gelişmeyen hastaların genel sağkalım eğrisi şekil 4.2’de sunulmuştur.

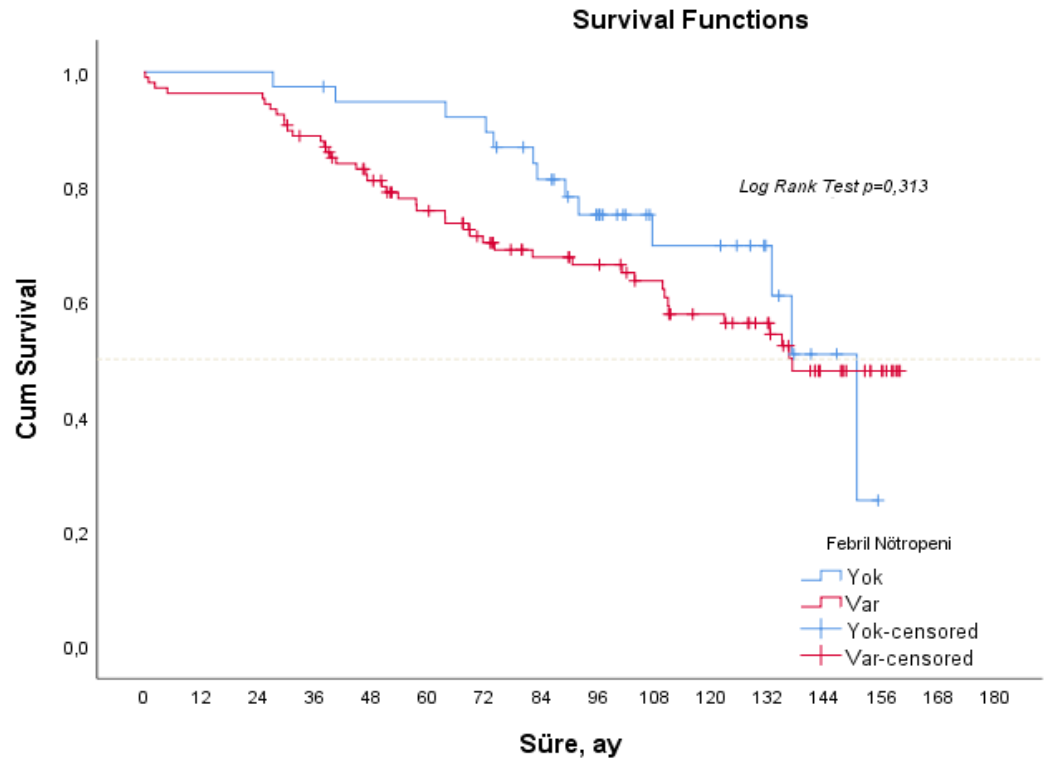
Tablo 4.8. Genel sağkalım hızlarının değerlendirilmesi ve log rank test sonuçları

Total N=150	Log Rank Test p	Genel sağkalım, ay Medyan (%95 GA)	3 yıllık sağkalım oranı, %	5 yıllık sağkalım oranı, %	10 yıllık sağkalım oranı, %
Tüm hastalar		137,1 (NA)	91,3	81,4	61,7
Febril Nötropeni	0,313				
Yok		150,7 (131,8-169,6)	97,4	94,8	69,8
Var		137,1 (NA)	88,9	75,8	57,9

NA: Not Available, (Medyan sağkalım süresine ulaşılamamasına rağmen güven aralığı mevcut veri seti için hesaplanamamıştır).



Şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. Febril nötropeni gelişme durumuna göre genel sağkalım hızları

5. TARTIŞMA

MM; genellikle ileri yaşlarda tanı almaktadır ve erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür (yaklaşık 1.4:1). Bizim hasta popülasyonumuzda da erkek hasta sayısı literatürle uyumlu olarak daha fazladır (61).

MM'da tanı anındaki medyan yaş 65 ila 74'tür (62). Ancak bizim çalışmamızda hastaların yaşları nakil anındaki yaşları olarak alınmıştır ve transplantasyon anındaki yaşlarının ortanca değeri 60 (35-76) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatürde belirtilen değerden daha düşüktür. Bunun nedeninin OHKHN için kısmen daha genç yaş tercih edilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz. HKHN sonrası enfeksiyon için risk faktörü olacağı öngörülen ileri yaş çalışmamızda febril nötropeni gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda 65 yaş altı hastalar referans alındığında 65 yaş üstü hastalarda febril nötropeni riskinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Karakulak ve arkadaşlarının OHKHN yapılan 271 MM hastası üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların verileri değerlendirilip verilen CD34+ hücre sayısı engrafman ilişkisi incelenmiş. Verilen ortanca CD34+ hücre sayısı $5.94 \times 10^6/\text{kg}$ ($1.47-59.5 \times 10^6/\text{kg}$) imiş. Ortanca nötrofil engrafman süresi 10 (8-24) gün, trombosit engrafman süresi 11 (7-40) gün olarak bulunmuş. İnfüze edilen CD34+ kök hücre miktarı ve nötrofil ve trombosit engrafman süresi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiş. $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+infüze edilen hastaların genel sağ kalımlarının daha yüksek olduğu bulunmuş (63). Bizim hastalarımızda verilen CD 34 pozitif kök hücre değişkeninin ortanca değeri $6 (2-20) \times 10^6/\text{kg}$, nötrofil engrafman zamanının ortanca değeri 10 (5-27), trombosit engrafman zamanının ortanca değeri 12 (8-27) olarak bulunmuştur.

Signorelli J.ve arkadaşlarının 2019 yılında 214 dahil olmak üzere toplam 224 otolog HKHN hastasında yaptığı retrospektif çalışmada daha uzun süreli nötropeni, kan dolaşımı enfeksiyonlarının gelişimi için bağımsız bir risk olarak tanımlanmıştır (64) Bizim çalışmamızda febril nötropeni geçiren ve geçirmeyen hastaların nötrofil engrafman süreleri arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda nakil sırasındaki hastalık durumunda PR ve SD hastaları bir grup olarak referans alınmış, CR ve VGPR hastalarının olduğu grupla karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda bu iki grup arasında febril nötropeni riski açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nakil sırasındaki hastalık durumunun FEN gelişimine etkisi gösterilememiştir.

OHKHN sonrasında gelişen enfeksiyonlar antimikrobiyal profilaksisine rağmen önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. OHKHN sonrası ateş sadece enfeksiyondan kaynaklanmamasına rağmen enfeksiyonun tek bulgusu olabilir (65). Febril nötropeni, hematopoetik kök hücre nakli sonrasındaki süreci olumsuz yönde etkilemektedir. FEN yönetiminde hastanın genel özelliklerini ve risk faktörlerini bilmek tedavi yönetiminde önemli rol oynar (66). Mikrobiyolojik etkeni saptamadaki güçlükler sebebi ile FEN tedavisinin yönetiminde sıkıntılar yaşanmaktadır. FEN tedavisindeki gecikme ve aksaklıklar hayati tehlike yaratabileceğinden hızla tedavi verilmesi gerekmektedir. Nötropenik ateşli hastalarda, ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, kan kültürleri elde edildikten hemen sonra, diğer araştırmalar tamamlanmadan önce ilk bir saat içinde başlanmalıdır (67). Ampirik tedavide başarı sağlamak için bakteriyel floranın bilinmesi ve antibiyotik direncinin saptanması gerekmektedir. Çalışmamızın amaçlarından biri OHKHN olan MM hastalarımızda FEN etkeni patojen mikroorganizmaların türlerini belirlemek ve etkenlerin sıklığını tespit etmekte fakat FEN gelişen hastalarda etkeni izole etmek her zaman mümkün olmamaktadır. FEN ataklarının sadece %25-30'unda enfeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir (68). Bakteriyemi mortaliteyi arttıran çok önemli bir risk faktörüdür (69) Yapılan farklı çalışmalarda bakteriyemi, nötropenik ateşi olan hastaların %10 ila 25'inde kan kültürlerinde saptandığı bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da FEN saptanan 108 hastanın %37 sinde kan kültüründe etken saptanmıştır ve bu etkenlerin %87,5'i gram pozitif bakteridir, gram pozitif bakterilerin de %85,7'si Koagülaz negatif stafilakoktur. 5 kişide görülen gram negatif bakteriler arasında en sıklıkla görülen bakteri grubu %40 ile E.coli olmuştur.

Zahid MF. ve arkadaşlarının 2019 yılında retrospektif olarak yaptığı 10 yıllık çalışmada 412 MM tanılı hastasının 154'ünde (%37,4) enfeksiyon saptanmış. En

sık izole edilen bakteriyel etkenler E. coli, sonrasında Staphylococcus aureus, koagülaz negatif Staphylococci ve Pseudomonas aeruginosa olarak saptanmıştır.

Gram-pozitif bakterilere kıyasla gram-negatif bakterilere atfedilen daha fazla sayıda bakteriyel enfeksiyon bildirmişlerdir (71).

Gudiol.C ve arkadaşları 2006-2010 yılları arasında hematolojik maligniteleri olan ve hematopoetik kök hücre nakli geçiren hastanede yatan nötropenik yetişkin hastalarda yaptıkları çalışma sonucunda bakteriyemi etiyolojisinin gram-pozitiften gram-negatif organizmalara kaydığını bildirmişlerdir. Gram pozitif etkenlerdeki azalmaya katkıda bulunmuş olabilecek faktörler olarak santral venöz kateter kullanımının azalması ve şiddetli mukozit varlığının azaltılmasını öne sürmüşlerdir (72). Bizim çalışmamızda 25 hastada oral mukozit, 13 hastada kateter ve 1 hastada yumuşak doku enfeksiyonu odak olarak saptanmıştır ve bu gram pozitif etken sıklığının sebebini açıklamaktadır. Gram pozitif bakteriyemiden korunmada oral mukozitin önlenmesi ve kateter enfeksiyonu önlemleri konusunda hassasiyetin artırması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Yüksek riskli FEN hastalarında ilk basamak tedavide sefepim, meropenem, imipenem, piperacillin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal beta-laktam ajanı ile monoterapinin başlatılması önerilmektedir (73). Vankomisin ve gram-pozitif kokları hedef alan diğer ajanlar ilk basamakta standart olarak önerilmez, ancak kateterle ilişkili enfeksiyon, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik instabilite şüphesi olan bazı hastalarda eklenmelidir. Bizim çalışmamızda %23,4 ile en sık tercih edilen tedavi türü Vankomisin ve PiperasilinTazobaktam'ın birlikte kullanımı olmuştur.

OHKHN hastalarında yüksek bakteriyemi insidansı, enfeksiyonlara bağlı septik gidiş ihtimalindeki artış düşünüldüğünde febril nötropeni gelişimi ile artmış mortalite arasında ilişki olması beklenmektedir. Multipl Myelomlu hastalarda enfeksiyon kaynaklı mortalite oranının %7-22 arasında olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (74,75). Çalışmamızda OHKHN sırasında FEN gelişmeyen hastaların ortanca genel sağkalım süresi FEN gelişen hastalara göre daha uzun saptansa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Daha sonra yapılacak kapsamlı çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

6. SONUÇ

1) Çalışmaya OHKHN olan 150 hasta dâhil edildi. Hastaların transplantasyon anındaki yaşlarının ortanca değeri 60'tı, 82 hasta (%55) erkek, 68 hasta (%45) kadındı.

2) OHKHN yapılan hastaların nakil sırasındaki yanıt durumu en sık %34,7 ile PR idi.

3) En sık kullanılan hazırlama rejimi Mel 200'dü. (%88.3).

4) Verilen CD 34 pozitif kök hücre miktarının ortanca değeri $6 \times 10^6/\text{kg}$, kök hücre viabilitesi ortanca değeri 85'di..

5) Nötrofil engrafman zamanının ortanca değeri 10 gün, trombosit engrafman zamanının ortanca değeri 12 gündü.

6) Yatış süresinin ortanca değeri 19 gündü.

7) Febril Nötropeni gelişen hastalarda en sık görülen enfeksiyon odakları sırasıyla %20,3 ile GİS, %16,5 ile oral mukozit ve %15,2 ile kateter kaynaklı enfeksiyondü.

8) Febril Nötropeni gelişen hastaların %63'ünün kan kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremedi. 35 kişide (%87,5) görülen gram pozitif bakterilerin %85,7'si Koagülaz negatif stafılakoktur.

9) Febril nötropeni gelişen hastalara verilen antimikrobiyal tedavi rejimleri incelendiğinde %23,4 oran ile en sık tercih edilen tedavi türü PiperasilinTazobaktam ve vankomisinin birlikte kullanımı olmuştur. Meropenem ve vankomisinin birlikte kullanımı %18,9 iken, Piperasilin-Tazobaktam kullanımı %15,3 olarak hesaplanmıştır.

10) Çok değişkenli analiz sonuçlarında FEN gelişimi ile ilgili risk faktörü saptanmamıştır.

11) Tüm hastaların ortanca genel sağkalım süresi 137.1 ay'dır. FEN gelişmeyen hastalarda bu değer 150.7 ay iken, gelişen hastalarda 137,1 aydır. 2 grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.313$).

7. ÖZET

Amaç: OHKHN yapılan hastalarda hazırlama rejimi olarak kullanılan kemoterapötikler ile hastalar derin nötropeniye girmektedir ve enfeksiyonlar açısından artmış risk söz konusudur. Bu dönemde antimikrobiyal profilaksi rutin uygulanmasına rağmen enfeksiyöz sorunlar görülebilmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır çalışmamızın birincil amacı bahsi geçen enfeksiyon etkenlerini ve sıklığını saptamak ve febril nötropeni geçiren hastalarda etkenleri belirlemektir.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada; 1 Ocak 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde OHKHN yapılan 150 MM hastasının birinci OHKHN ait verileri nakil ünitesi dosyaları ve hastane veri tabanı taranması suretiyle retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: OHKHN yapılan 150 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların transplantasyon anındaki yaşlarının ortanca değeri 60 (35-76) olarak bulundu. Hastaların 82'si erkek (%55) 68'i kadındı (%45). Hastaların 52'si (%34,7) nakil sırasında PR kriterlerini karşılamaktaydı. Hazırlama rejiminde 125 hastada (%88,3) Melfalan 200 verilmiştir. Verilen CD 34 pozitif kök hücre değişkeninin ortanca değeri 6 (2-20) $\times 10^6/\text{kg}$, verilen kök hücre viabilitesi ortanca değeri %85 (62-97), Nötrofil engraftman zamanının ortanca değeri 10 gün(5-27), Trombosit engraftman zamanının ortanca değeri 12 gün (8-27) ve yatış süresinin ortanca değeri 19 gün(12-38)'dür. FEN 108 hastada (%73) görülmüştür. FEN gelişen hastaların %63'ünün kan kültüründe üreme olmamıştır. 35 kişide (%87,5) görülen gram pozitif bakterilerin %85,7'si Koagülaz negatif stafilakoktur. Gram negatif bakteriler arasında en sık görülen bakteri grubu %40 oran ile E. coli'dir. FEN gelişen 108 hastanın 96'sında (%88,9) idrar kültüründe üreme olmamıştır. En sık görülen enfeksiyon odakları %20,3 ile GİS, %16,5 ile oral mukozit saptanmıştır. Piperasilin-Tazobaktam ve vankomisin %23,4 oranla en sık tercih edilen antimikrobiyal tedavi türüdür. Sağkalım süresi febril nötropeni gelişenlerde 137,1 ay, gelişmeyenlerde 150,7 ay olarak hesaplanmıştır. (p=0.313) Sonuç: FEN, OHKHN sonrası yaygın görülen bir komplikasyondur, gram pozitif

bakterilerin etkenler arasında önemli bir yeri vardır. Febril nötropeninin önlenmesinde oral mukozitin önlenmesi ve kateter enfeksiyonu konusunda hassasiyetin artırılması gerekmektedir.

Sonuç: FEN, OHKHN sonrası yaygın görülen bir komplikasyondur, gram pozitif bakterilerin etkenler arasında önemli bir yeri vardır. Febril nötropeninin önlenmesinde oral mukozitin önlenmesi ve kateter enfeksiyonu konusunda hassasiyetin artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Febril Nötropeni



8. ABSTRACT

Aim: The patients who were treated with chemotherapeutic agents for preparation regimen to perform hsct suffer from deep neutropenia and there is high risk in terms of infections. Despite using antibiotic therapy, infection risk is still increased. Infectious complications lead to increased mortality and morbidity. The first part of our study is to determine the frequency of related infections and to point out the factors of the patients who suffer from febrile neutropenia.

Method: our study is a retrospective cross sectional study. Between January 1st, 2010 and December 31st, 2020, the first transplantation datas of 150 MM patients who underwent hsct in Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Bone Marrow Transplantation Unit were evaluated retrospectively by scanning the transplant unit files and hospital database.

Results: The data of 150 patients who underwent hsct were evaluated retrospectively. The median age of the patients at the time of transplantation was found to be 60 (35-76). 82 patients were male (55%) and 68 were female (45%). 52 of the patients (34.7%) met the criteria for PR at the time of transplant. Melfalan 200 was administered to 125 (88.3%) patients as a part of the preparation regimen. Median value of given CD 34 positive stem cell variable is $6 (2-20) \times 10^6/\text{kg}$, median value of given stem cell viability is %85 (62-97), Median value of neutrophil engraftment time 10 days (5-27), median value of platelet engraftment time 12 days (8-27) and length of hospital stay was calculated as 19 days (12-38). FEN was observed in 108 patients (73%).

There was no growth in the blood culture of 63% of the patients who developed FEN. The gram-positive bacteria, found in 35 people, (87,5%) is Coagulase-negative staphylococci. The most common bacterial group among Gram negative bacteria is E.coli with a rate of 40%. There was no growth in urine culture in 96 (88.9%) of 108 patients who developed FEN. The most common foci of infection were GIS (20.3%) and oral mucositis (16.5%).

Piperacillin-Tazobactam and vancomycin are the most frequently preferred antimicrobial treatment types with a rate of 23.4%.

The survival period was calculated as 137.1 months in patients who developed febrile neutropenia and 150.7 months in patients who did not develop FEN ($p=0.313$).

Conclusion: FEN is a common complication after hsct, gram-positive bacteria have an important place among the causative agents. In the prevention of febrile neutropenia, prevention of oral mucositis and precision in the use of catheters are required.

Keywords: Multiple Myeloma, Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Febrile Neutropenia



9. KAYNAKLAR

1. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy, Elsevier, Seminars in Oncology, Volume 43, Issue 6, December 16, pages 676-681.
2. Erhan Okay, Korhan Özkan. Multiple Myelomda Kemik Tutulumunun Tanı ve Tedavisi. Bosphorus Med J 2020;7(2):70–74.
3. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? Cancer. 2019 Aug 1;125(15) :2534-2543.
4. Solly S. Mollities ossium patolojisi üzerine açıklamalar. Vakalarla. J R Soc Med 1844;27:435-461.
5. Rustizky J. Multiples myelom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1873;3:162-172.
6. Kahler O. Zur Symptomalogii des multiple Myleoms: Beobachtung von Albomosurie. Prager Medizinische Wochenschrift. 1889;14:45.
7. Alwall N. Multipl myelomda üretan ve stilbamidin *1 iki vaka hakkında rapor. Lancet. 1947;250:388-389.
8. Alexanian R, Bergsagel DE, Migliore PJ, Vaughn WK, Howe CD. Plazma hücreli myelom için Melfalan tedavisi. Kan. 1968;31:1-10.
9. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. Multipl myelom için otolog kemik iliği nakli ile yüksek doz melfalan. Kan. 1986;67:1298-1301.
10. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Yeni teşhis edilen multipl myelom için tandem nakli ile toplam tedavi. Kan. 1999;93:55-65.
11. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.03 - Mart 2020.
12. Mayor, S., Being overweight may raise risk of eight more cancers, review finds. Bmj-British Medical Journal, 2016. 354.
13. Ola Landgren, M., PhD, Myeloma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10065 Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. 2015.
14. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol, 2019. 37 Suppl 1(Suppl 1): p. 62-65.

15. Triko G. Multipl myelomda mikroçevrenin rolüne ilişkin yeni bilgiler. *Lancet*. 2000;355(9200):248.
16. Lorscheid RB, Hsi ED, Dogan A, Fend F. Plazma hücreli myelom ve ilgili neoplazmalar. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011;136:168–182.
17. Bergsagel PL, Kuehl WM, Ferrarini M, et al. Yeni terapötik hedefleri belirlemek için multipl myelomun patofizyolojisini ve genetiğini çözme. *J. Clin. Oncol.* 2013;23:2997.
18. SR, Wilson WC, Chu L ve ark. Multipl Myeloma Eğilimli C57BL/KaLwRij Fare Suşunun Tüm Genom Dizisi, Hastalığın Kökeninin Çoklu Hücre Tiplerini İçerdiğini Gösteriyor. *PLoS Bir.* 2015;10:e0127828.
19. Bryson DJ, Wicks L, Ashford RU. The investigation and management of suspected malignant pathological fractures: a review for the general orthopaedic surgeon. *Injury* 2015;46:1891–9.
20. Klein IM, Boccia RV, Cannon E, Cardarelli WJ, Gamble B, Hou- se L, et al. Evolving strategies for the management of multiple myeloma: a managed care perspective. *Am J Manag Care* 2014;20:45–60.
21. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW, International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(1):43.
22. Andrew J. Cowan, MD1,2,3; Damian J. Green, MD1,2,3; Mary Kwok, MD3,4; et al Sarah Lee, MD1,2,3; David G. Coffey, MD5; Leona A. Holmberg, MD, PhD1,2,3; Sherilyn Tuazon, MD2,6; Ajay K. Gopal, MD1,2,3; Edward N. Libby, MD1,2,3 *JAMA.* 2022;327(5):464-477. doi:10.1001/jama.2022.0003.
23. Onkolojide NCCN klinik uygulama kılavuzları: multipl myelom Sürüm 3; 28 Kasım 2016.
24. Hematolojik kanser: Myelomun yeniden tanımlanması. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(9):494. Epub 2012 Temmuz 31.
25. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.03 - Mart 2020.

26. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? Clin Med (Lond). 2018 Oct;18(5):391-396. doi: 10.7861/clinmedicine.18-5-391. PMID: 30287433; PMCID: PMC6334115.
27. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.03 - Mart 2020.
28. Bida JP, Kyle RA, Therneau T ve ark. Belirsiz öneme sahip monoklonal gammopati ile hastalık ilişkileri: 17.398 hastadan oluşan popülasyon temelli bir çalışma. Mayo Clin Proc.2009;84:685–93.
29. Usmani SZ, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. Leukemia. 2012;26:2398–2405. doi: 10.1038/leu.2012.107.
30. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, Caers J, Gonsalves W, Schjesvold F, Merlini G, Lentzsch S, Ocio E, Garderet L, Moreau P, Sonneveld P, Badros A, Gahrton G, Goldschmidt H, Tuchman S, Einsele H, Durie B, Wirk B, Musto P, Hayden P, Kaiser M, Miguel JS, Bladé J, Rajkumar SV, Mateos MV. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. 2021 Dec 2;11(12):192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0. PMID: 34857730; PMCID: PMC8640034.
31. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia. 2014 Feb;28(2):269-77. doi: 10.1038/leu.2013.247. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23974982.
32. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. AU Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Ziogas D, Panagiotidis I, Kafantari E, Giannouli S, Zomas A, Konstantopoulos K, Dimopoulos MA, SO Haematologica. 2017;102(3):593. Epub 2016 Oct 27.
33. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, Royer B, Dib M, Voillat L, Bouscary D, Caillot D, Wetterwald M, Pegourie B, Lepeu G,

Corront B, Karlin L, Stoppa AM, Fuzibet JG, Delbrel X, Guilhot F, Kolb B, Decaux O, Lamy T, Garderet L, Allangba O, Lifermann F, Anglaret B, Moreau P, Harousseau JL, Facon T. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2806-9. doi: 10.1200/JCO.2012.46.2598. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23796999; PMCID: PMC3718879.

34. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C, Groupe Français de Cytogénétique Hématologique Blood. 2001;98(7):2229.

35. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21.

36. Plazmositik myelomlu hastaların sağkalım süresi. OSGOOD EE *Kanser Chemother Temsilcisi* 1960;9:1.

37. Ho VT, Weller E, Lee SJ, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(4):223-9. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11349809. PMID: 11349809.

38. Rajkumar, SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97(8): 1086- 1107. doi:10.1002/ajh.26590.

39. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science*. 2014;343:305-309.

40. NCCN Guidelines insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020.

41. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1419-1427.

42. Changes in survival rate of multiple myeloma after the introduction of bortezomib: a single institutional experience over 20 years, *Ann Hematol*. 2016 Jan;95(1) :63-72.

43. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
44. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381:727-738.
45. Anderson LD Jr. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) CAR T-cell therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. *Future Oncol*. 2022 Jan;18(3):277-289. doi: 10.2217/fon-2021-1090. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854741.
46. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398:314-324.
47. Rajkumar, SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97(8): 1086- 1107. doi:10.1002/ajh.26590
48. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, vd. Multipl myelomlu hastalarda otolog hemopoetik kök hücre nakli ve ardından allojenik veya otolog hemopoetik kök hücre nakli (BMT CTN 0102): faz 3 biyolojik atama çalışması. *Lancet Oncol*.2011;12:1195-1203.
49. Stewart AK. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites. *Blood*. 2009;113:3135-3136.
50. Rajkumar, SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97(8): 1086- 1107. doi:10.1002/ajh.26590
51. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.03 - Mart 2020
52. Gene expression profiling identifies significant differences between the molecular phenotypes of bone marrow-derived and circulating human CD34+ hematopoietic stem cells. Steidl U, Kronenwett R, Rohr UP, Fenk R, Kliszewski S, Maercker C, Neubert P, Aivado M, Koch J, Modlich O, Bojar H, Gattermann N, Haas R *Blood*. 2002;99(6):2037.

53. Léger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ*. 2004 May 11;170(10):1569-77. doi: 10.1503/cmaj.1011625. PMID: 15136552; PMCID: PMC400723.
54. McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R WJ. Apheresis: Principles and Practice. AABB Press; 2010. chapter 24.
55. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Jun;27(3):297-309. doi: 10.1055/s-2006-945530. PMID: 16791762.
56. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YC, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS *Cancer*. 2008;112(5):1096.
57. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010 Oct;16(7):597–600.
58. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA *Blood*. 2012 Aug;120(9):1791-800. Epub 2012 Jun 12.
59. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG *Chest*. 2012;141(2):442.
60. Kanserli nötropenik hastalarda antimikrobiyal ajanların kullanımına yönelik klinik uygulama kılavuzu: Amerika bulaşıcı hastalıklar derneği tarafından 2010 güncellemesi. AU Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği *YANI Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56.
61. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
62. Cancer statistics, 2023. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17.
63. Aladağ Karakulak E, Demiroğlu H, Büyükaşık Y, Turgut M, Aksu S, Sayinalp N, Haznedaroğlu IC, Özcebe OI, Göker H. CD34+ hematopoietic

progenitor cell dose as a predictor of engraftment and survival in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Turk J Med Sci.* 2020 Dec 17;50(8):1851-1856. doi: 10.3906/sag-2001-173. PMID: 32512672; PMCID: PMC7775700.

64. Signorelli J, Zimmer A, Liewer S, Shostrom VK, Freifeld A. Levofloksasin profilaksisinde Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HSCT) Alıcılarında Ateşli Nötropeni İnsidansı. *Transpl Dis'i enfekte edin.* 2020 Nisan;22(2):e13225. doi: 10.1111/tid.13225. Epub 2019 12 Aralık. PMID: 31785022.

65. Barkholt L, Bregni M, Remberger M et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal carcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2006; 17(7): 1134–40.

66. Phuong Doan PharmD V, Gulbis PharmD A, Yeh PharmD J, Ahmed S, Ariza Heredia E. Levofloxacin Versus Cefpodoxime for Antibacterial Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(2): 367–8.

67. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). AU Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW, Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society) *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S105.

68. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.

69. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51-59.
70. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
71. Zahid MF, Ali N, Nasir M, Baig MH, Iftikhar M, Bin Mahmood SU, Malik A, Atif S, Beg MA. Infections in patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: a single-center, 10-year experience in Pakistan. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Oct-Dec;41(4):292-297. doi: 10.1016/j.htct.2019.02.005. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31412989; PMCID: PMC6978542.
72. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Císnal M, Domingo-Domenech E, Jiménez L, Carratalà J. Nötropenik kanser hastalarında değişen etiyoloji, klinik özellikler, antimikrobiyal direnç ve kan dolaşımı enfeksiyonunun sonuçları. *Clin Mikrobiyal Enfekte*. 2013 Mayıs;19(5):474-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x. Epub 2012 24 Nisan. PMID: 22524597.
73. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Kanserli nötropenik hastalarda antimikrobiyal ajanların kullanımına yönelik klinik uygulama kılavuzu: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği tarafından 2010 güncellemesi. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
74. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*. 1996;100(6):624-8.
75. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Blimark C, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: A population-based study. *Haematologica*. 2012 Jun 1;97(6):854-8. Lewis OJ, Hamshire RJ, Bucknill TM: The anatomy of the wrist joint. *J Anatomy* 1970 106 (3): 539-552.