



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TROMBOZ GELİŞEN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. YİĞİTHAN GÖRMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TROMBOZ GELİŞEN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yiğithan GÖRMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Memiş Hilmi ATAY

SAMSUN 2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde her aşamada desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam sayın Doç. Dr. Memiş Hilmi ATAY'a,

Eğitim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana katkı sağlayan başta anabilim başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalışma şansı yakaladığım her biri çok değerli olan başta İbrahim TİKEN, Hilal ÜNAL, Mustafa Enes YILMAZ ve Haydar KAPLAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Her durumda yanımda olan, desteği ile beni ayakta tutan, asistanlık sürecimin en büyük kazanımı olan çok sevgili eşim Münüre Dilcioğlu GÖRMEZ'e,

Bugünlere gelmemde belki de en büyük emek sahibi olan, desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen başta babam Mehmet Emin GÖRMEZ ve annem Berrin GÖRMEZ olmak üzere tüm aileme,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Yiğithan Görmez

BEYAN

“Tromboz Gelişen Multipl Miyelom Hastalarında Risk Faktörlerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Yiğithan Görmez

Samsun, 2023

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Multipl Miyelom (MM) tanısı ile takip edilen ve tromboz gelişen hastalarda risk faktörlerinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde MM tanısı alan hastaların demografik verileri, laboratuvar değerleri ve görüntüleme sonuçları incelenerek tromboz gelişimi olan hastalar ile tromboz gelişimi olmayan hastalar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza MM tanısı olan ve tromboz gelişen 22 hasta ile tromboz gelişmeyen 56 kontrol hastası dahil edildi. MM tanısı alan hastaların %60,26'sı erkek, %39,74'ü kadın idi. Venöz tromboembolizm (VTE) gelişen hastaların %63,63'ü 65 yaş altı, %36,37'si 65 yaş ve üstü olduğu saptandı. Hastaların paraprotein tiplerinin %71,79'unun IgG, %21,79'unun IgA, %5,12'sinin hafif zincir ve %1,28'inin IgM şeklinde olduğu görüldü. Hastaların %58,97'sinin (n=46) evre I, %19,23'ünün (n=15) evre II ve %21,79'unun (n=17) evre III olduğu saptandı. Hastaların %51,28'inin eşlik eden en az bir komorbid hastalık öyküsü mevcut idi ve komorbid hastalığı mevcut olan hastalarda VTE gelişimi anlamlı bulundu ($p=0,008$). Hastaların %10,26'sının özgeçmişinde VTE öyküsü görülmüş olup hastalarda daha önce VTE öyküsü bulunmasının tanı sonrası VTE gelişimini etkileyen bir faktör olduğu saptandı ($p<0,001$). VTE gözlenen hasta grubunda ortalama sağkalımın $86,89\pm10,02$ ay olduğu, bununla birlikte VTE gözlenmeyen hasta grubunda ise ortalama sağkalımın $132,13\pm8,52$ ay olduğu saptandı ($p=0,039$). Tek başına immünomodülatör ilaç (IMiD) alan hastalarda VTE gelişimi IMiD almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$). RMC-I (Revized Myeloma Comorbidity Index) skoruna göre hastaların %50'sinin (n=39) fit, %24,36'sının (n=19) intermedier fit ve %25,64'ünün (n=20) ise frajil olduğu saptandı. Fit hastaların %12,82'sinde ve intermedier fit hastaların %21,05'inde VTE gelişmesine karşın bu oranın frajil grupta %65 olduğu gözlenmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). MM tanısı aldıktan sonra

VTE gelişen 22 hastanın %40,91'inin takiplerde yaşamını yitirdiği, VTE gelişmeyen 56 hastanın %10,71'inin yaşamını yitirdiği görülmüştür.

Sonuç: MM tanılı hastalarda komorbid hastalığın varlığı, daha önce VTE öyküsü bulunması, VKİ > 25 kg/m² olması, RMC-I skoruna göre fragilite ve tek başına IMiD tedavisi alınmasının VTE gelişimi için risk faktörü olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, tromboz, risk faktörleri, RMC-I skoru



ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the risk factors in patients who developed thrombosis and were followed up with the diagnosis of Multiple Myeloma (MM) in the Hematology Clinic of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital.

Materials and methods: In our study, demographic data, laboratory values and imaging results of patients diagnosed with MM in the Hematology Clinic of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between 2012 and 2022 were compared, and patients with thrombosis and those without thrombosis were compared.

Results: Twenty-two patients with MM who developed thrombosis and 56 control patients who did not develop thrombosis were included in our study. Of the patients diagnosed with MM, 60.26% were male and 39.74% were female. It was determined that 63.63% of the patients who developed venous thromboembolism (VTE) were under 65 years of age, and 36.37% were 65 years and older. It was observed that 71.79% of the patients' paraprotein types were IgG, 21.79% IgA, 5.12% light chain and 1.28% IgM. It was determined that 58.97% (n=46) of the patients were stage I, 19.23% (n=15) were stage II, and 21.79% (n=17) were stage III. 51.28% of the patients had a history of at least one comorbid disease, and the development of VTE was found to be significant in patients with comorbid disease (p=0.008). A history of VTE was seen in the history of 10.26% of the patients, and it was determined that the previous history of VTE was a factor affecting the development of VTE after diagnosis (p<0.001). The mean survival was found to be 86.89±10.02 months in the patient group with VTE, while the mean survival was 132.13±8.52 months in the patient group without VTE (p=0.039). The development of VTE in patients who received immunomodulatory drugs alone (IMiD) was statistically significant compared to the patients who did not receive IMiD (p=0.028). According to the RMC-I (Revised Myeloma Comorbidity Index) score, 50% (n=39) of the patients were fit, 24.36% (n=19) were intermediate fit, and 25.64% (n=20) were fragile. was found to be. Although VTE developed in 12.82% of fit patients and 21.05% of intermediate fit patients, this rate was 65% in the fragile group, and this difference

was found to be statistically significant ($p < 0.001$). It was observed that 40.91% of 22 patients who developed VTE after being diagnosed with MM died during follow-up, and 10.71% of 56 patients who did not develop VTE died.

Conclusion: Presence of comorbid disease, previous history of VTE, BMI > 25 kg/m², fragility according to RMC-I score, and taking IMiD alone were found to be risk factors for the development of VTE in patients with MM.

Keywords: Multiple Myeloma, thrombosis, risk factors, RMC-I score



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etiyoloji.....	2
2.3.1. Genetik yatkınlık.....	3
2.3.2. Çevresel faktörler	3
2.4. Patogenez	4
2.5. Klinik bulgular	5
2.5.1. Tromboz	5
2.5.2. Anemi	11
2.5.3. Kemik Ağrısı.....	11
2.5.4. Böbrek yetmezliği	12
2.5.5. Hiperkalsemi	12
2.5.6. Nörolojik hastalık.....	12
2.5.7. Enfeksiyon	12
2.6. Tanı	13
2.7. Evreleme ve prognostik faktörler.....	15
2.8. Ayırıcı tanı	18
2.9. Multipl Miyelom Tedavisi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Bireyler ve Dışlama Kriterleri.....	21
3.2. Klinik Özellikler.....	21
3.3. İstatiksel Değerlendirme	22
3.4. Etik Kurul Araştırma İzni	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER.....	52
EK 1. Etik Kurul Onayı	52
EK 2. Orijinallik Raporu.....	53

SİMGE VE KISALTMALAR

DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin ven trombozu
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
Ig	: İmmünglobülin
IMiD	: İmmünomodülatör ilaçlar
ISS	: Uluslararası evreleme sistemi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LPL	: Lenfoplazmositik lenfoma
MDE	: Miyelom tanımlayıcı olaylar
MGUS	: Monoklonal gamopati
MM	: Multipl miyelom
OKİT	: Otolog kök hücre transplantasyonu
R-ISS	: Revize uluslararası evreleme sistemi
RMC-I	: Revize miyelom komorbite indeksi
SMM	: Smoldering multiple myeloma
SPEP	: Serum protein elektroforezi
SVK	: Santral venöz kateterler
TD	: Talidomid-deksametazon
VAD	: Vinkristin-adriamisin-deksametazon
VCD	: Bortezomib-siklofosfomid-deksametazon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VMP	: Bortezomib-melfalan-prednizon
VMPT	: Bortezomib-melfalan-prednizon-talidomid
VTD	: Bortezomib-talidomid-deksametazon
VTE	: Venöz tromboembolizm
VWF	: Von Willebrand faktörü
WM	: Waldenström makroglobulinemisi
β-2 M	: Beta-2 mikroglobulin

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. MM tanı kriterleri.....	14
Tablo 2. Miyelom tanımlayıcı olaylar (MDE)	15
Tablo 3. Revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS).....	16
Tablo 4. Genel bilgiler tablosu	24
Tablo 5. Hastaların cinsiyet oranları, genel ve cinsiyete göre dağılımı	25
Tablo 6. Yaş ve cinsiyetin VTE gelişimi ile ilişkisi.....	25
Tablo 7. VTE gelişen hastalarda paraprotein tipi.....	26
Tablo 8. VTE gelişen hastaların santral katater ve enfeksiyon durumu.....	27
Tablo 9. Klinik özellikler ve VTE gelişimi ilişkisi	28
Tablo 10. Hastalık evresi ve RMC-I skoru ile VTE gelişimi ilişkisi	29
Tablo 11. Laboratuvar değerleri ile VTE gelişimi arasındaki ilişki.....	29
Tablo 12. Alınan tedavi ile VTE gelişimi arasındaki ilişki	30
Tablo 13. VTE gelişimi ile sağ ve eksitus ilişkisi	31
Tablo 14. VTE gelişimi ile sağkalım ilişkisi	33
Tablo 15. Tromboz sayısı ile ortalama sağkalım ilişkisi	33
Tablo 16. Sağkalımı etkileyen faktörler	34
Tablo 17. Cox regresyon analizi.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Paraprotein dağılımı.....	26
Şekil 2. VTE gelişimi ile sağkalım arasındaki ilişki.....	32
Şekil 3. Tromboz sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki.....	32
Şekil 4. RMC-I skoru ile sağkalım ilişkisi.....	35
Şekil 5. Hastalık evresi ile sağkalım ilişkisi	35
Şekil 6. VKİ ile sağkalım ilişkisi	36
Şekil 7. İmmobilite ile sağkalım ilişkisi	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ve buna bağlı olarak monoklonal immunglobülin artışı ile karakterize malign bir hastalıktır. MM, tüm malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Hematolojik maligniteler arasında Hodgkin dışı lenfomalardan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (1).

Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, kemik iliği infiltrasyonu, amiloidoz, litik lezyonlar ve hipervizkozite sendromlarıyla karakterize MM'yi diğer plazma hücre diskrazilerinden ayırmak önemlidir. MM ileri yaş hastalığıdır. Tanı alınan yaş ortalama olarak 65-70 arasındadır. Hastaların %35'i 65 yaş altında; sadece %2'si 40 yaşının altında tanı almaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür (2).

Otolog kök hücre transplantasyonunun (OKİT) kullanılmasıyla beraber ve daha sonra proteazom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçlar (IMiD) gibi yeni tedaviler ile son birkaç 10 yıldaki MM tedavisindeki yeni gelişmeler hastalığın olağan seyrini değiştirmiş olup daha uzun hayatta kalma sürelerine neden olmuştur (3). Fakat bütün gelişmelere rağmen MM'de 5 yıllık sağkalım yaklaşık %46,6'dır (4).

Kırk yılı aşkın süredir MM'li hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) riskinin arttığı bilinmektedir (5). Geçen on yılda, IMiD'lerden talidomid ve lenalidomidin piyasaya sürülmesi, MM tanısı konan hastaların klinik sonuçlarını iyileştirdi (6). Bununla birlikte, bu ajanlar, özellikle kemoterapi ve yüksek doz kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanıldığında yüksek oranda tromboembolik komplikasyonlar gözlenmiştir (6).

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ve Hematoloji Servisi'ne yatırılan MM tanısı alan hastalar taranarak VTE gelişimi olan hastaların tespit edilmesi ve VTE gelişimi olmayan hastalarla karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

MM kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve immünglobülin (Ig) zincirlerinin fazla üretimi ile karakterize neoplastik bir malignitedir (1). Ig'lerin birikmesiyle beraber, anormal monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücrelerle etkileşimi ve konak yanıtı litik lezyonlar, renal yetmezlik, ağrı, kalsiyum yüksekliği, enfeksiyonlar, anemi gibi semptom ve organ disfonksiyonu gibi sorunlara sebebiyet vermektedir (4).

MM'nin kendisi, verilen tedaviler, enfeksiyon gelişmesi, VTE öyküsü, immobilité, aşırı kilolu olma, böbrek yetmezliği varlığı, eşlik eden hastalıklar ve genetik yatkınlık (homosistein ve antitrombin eksiklikleri; protein S, protein C, faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonları) VTE gelişmesi için risk faktörlerindendir. MM ile ilgili faktörler içerisinde hiperviskozite, antikoagülanların inhibisyonu ve inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperkoagülabilité mevcuttur (7). VTE melfelan ve prednizon gibi ajanlarla %1-2 oranında görülmekle beraber, doksorubisin veya diğer kemoterapötik ajanların kullanılması ile beraber VTE riski iki katına çıkabilir. IMiD'lerin deksametazon veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılması durumunda ise tedavi anında antikoagülasyon kullanılmaması halinde VTE riski %70'e kadar çıkmaktadır (8).

2.2. Epidemiyoloji

MM, bütün malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Hematolojik maligniteler arasında Hodgkin dışı lenfomalardan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (1). Avrupa'da görülme sıklığı 4,5-6,0 / 100.000 / yıl olmakla beraber tanıdaki ortalama yaş 72'dir. ABD'de senede ortalama 30000 kişi MM tanısı almakta olup, 12000 kişi hastalık sebebiyle ölmektedir (9). Tanı anında hastaların ortalama yaşı 66-70 olmakla beraber hastaların yaklaşık %37'si 65 yaş altındadır (10). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (kadın / erkek: 1 / 1,4) (3).

2.3. Etiyoloji

MM nedenleri çok iyi bilinmemekte olup etiyolojisinde çevresel faktörler, beslenme, fazla kilolu olma, hormonal faktörler, aile öyküsü, sigara, meslek, iyonize radyasyon

ve genetik gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yaşla beraber MM sıklığı artmaktadır. Obezitenin MM için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda MM riskinin genetik polimorfizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, fakat bunu desteklemek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.1. Genetik yatkınlık

MM'nin ailesel küme ilişkili vaka raporları hastalık nedenleri arasında kalıtsal faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Yapılan kohort ve vaka-kontrol çalışmaları MM veya önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) tanılı hastaların birinci derecede akrabalarında MM veya MGUS riskinin arttığını göstermiştir (11). ABD'de yapılan bir çalışmada MM'li 565 vaka ve 2104 kontrol grubu üzerinde ailede kanser öyküsünün MM olma riskine katkısı araştırılmıştır. Özellikle birinci derece akrabalarında MM olan kişilerde MM riskinin 3,7 kat arttığı görülmüştür (12).

2.3.2. Çevresel faktörler

2.3.2.1. Sosyoekonomik şartlar ve yaşam tarzı

ABD'de 1977-1981 yıllarında yeni tanı MM'li 689 vaka ve aynı popülasyondan seçilen 1680 kontrolü barındıran çalışmada hem kadınlarda hem de erkeklerde sosyoekonomik şartlar ile ters orantılı bulunmuştur (13). Bazı araştırmalarda besinlerin MM riski ile ilişkisi araştırılmış ve sebze, meyve, balık tüketiminin düşük, fazla karbonhidrat tüketiminin yüksek ilişkili olduğu saptanmıştır (14, 15). MM ile kırmızı et tüketimi arasında ilişki gösterilememiştir (16). MM riski ile alkol tüketimi arasında epidemiyolojik kanıtlar sınırlı olmakla beraber anlamlı olarak artmış risk gösterilememiştir (17). Buna rağmen bazı çalışmalarda alkol tüketiminin MM riskini azalttığına dair sonuçlar mevcuttur (18). Benzer olarak yapılan çalışmalarda tütün kullanımı ile MM riski arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (19). Bazı çalışmalarda obezitenin MM riskini arttırdığı bildirilmiştir (20-22). Fakat Kore'de yapılan bir çalışmada ise MM ve obezite arasında bir ilişki bulunamamıştır (23).

2.3.2.2. Meslek

MM ve çiftçilik arasındaki ilişki incelendiğinde, çiftçilerde pestisit ve herbisite maruziyet sebebiyle MM riskinin arttığı gösterilmiştir (24-26). Benzene maruziyetin MM riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcut olsa da yakın geçmişte yapılan vaka

kontrol çalışmalarında benzene maruziyet ile MM riski arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (27, 28).

2.4. Patogenez

MM'nin patobiyolojisi, plazma hücresi kaynaklı malign bir klonun replikasyonuna neden olan bir süreçtir. Hemen hemen tüm MM vakalarının öncesinde, MGUS olarak bilinen premalign plazma hücresi proliferasyon bozukluğu vardır (29). MGUS, 50 yaş üstü popülasyonun %3'ünden fazlasında standart tahlillerle saptanabilir ve senede %1 oranında MM ya da ilgili bir maligniteye ilerler. Kütle spektrometrisi gibi yüksek hassasiyetli teknikler, popülasyonun daha da büyük bir yüzdesinde MGUS'yi saptayabilir (30).

MM'nin patogenezi iki ardışık süreç olarak kavramsallaştırılabilir:

- MGUS'nin oluşumu – Tetikleyici olay bilinmemekle birlikte, MGUS'nin birçoğunun antijenik stimülasyona anormal bir plazma hücresi yanıtının ürünü olduğu düşünülen sitogenetik anormalliklerin sonucu olarak geliştiği görülmektedir. Sonuç, monoklonal immünoglobulin üreten bir plazma hücre klonudur.
- MGUS'den MM'ye ilerleme – Genetik ek varyasyonlar ya da kemik iliği çevresindeki farklılıklar yoluyla plazma hücre klonuna daha çok hareket, MGUS'nin MM'ye ilerlemesiyle sonuçlanır.

Bazı hastalarda, smoldering multiple myeloma (SMM) ismi verilen orta düzeyde asemptomatik fakat daha ileri bir premalign evre tanınabilir. Bu hastalara MGUS'den MM'ye gidişatın ortasında tanı konulmuş olabilir ya da daha yüksek bir bazal klonal plazma hücre yüküne sahip biyolojik MGUS'yi temsil edebilirler.

Klonal plazma hücre popülasyonu oluşuktan ve MM'ye ilerledikten sonra, hastalarda plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara yayılımı ya da aşırı böbrek yetmezliği ile ilgili semptomlar (örn. anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, litik kemik lezyonları ve hiperkalsemi) gelişir.

2.5. Klinik bulgular

Hastalık spektrumu – MM’li hastaların çoğunluğu, plazma hücrelerinin kemiğe ya da diğer organlara infiltrasyonu veya immünoglobulin birikmesinden dolayı böbrek yetmezliği ile ilgili belirti veya bulgularla kendini gösterir. Hastaların kliniği çoğunlukla subakut olmakla beraber, küçük bir kısmı, hızlı müdahale ve dikkat gerektiren semptomlarla (örn. hiperviskozite, böbrek yetmezliği, omurilik basısı) akut olarak başvurur (10).

2.5.1. Tromboz

MM’nin kendisi, verilen tedaviler, enfeksiyon gelişmesi, VTE öyküsü, immobilité, aşırı kilolu olma, böbrek yetmezliği varlığı, eşlik eden hastalıklar ve genetik yatkınlık (homosistein ve antitrombin eksiklikleri; protein S, protein C, faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları) VTE gelişmesi için risk faktörlerindendir. MM ile ilgili faktörler içerisinde hiperviskozite, antikoagülanların inhibisyonu ve inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperkoagülabilité mevcuttur (7). VTE görülmesi melfelan ve prednizon gibi ajanlarla %1-2 oranında olmakla beraber, doksorubisin veya diğer kemoterapötik ajanların kullanılması ile iki katına çıkabilir. IMiD’lerin deksametazon veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılması durumunda ise tedavi anında antikoagülasyon kullanılmaması halinde VTE riski %70’e kadar çıkmaktadır (8).

Kırk yılı aşkın süredir MM’li hastalarda VTE riskinin arttığı bilinmektedir (5) Geçen on yılda, IMiD’lerden talidomid ve lenalidomidin piyasaya sürülmesi, MM tanısı konan hastaların klinik sonuçlarını iyileştirdi (6, 31). Bununla birlikte, bu ajanlar, özellikle kemoterapi ve yüksek doz kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanıldığında yüksek oranda tromboembolik komplikasyonlar gözlenmiştir (6, 32, 33). Bu da VTE hakkında klinik farkındalığın artmasına ve araştırmacıların konuya odaklanmasına yol açmıştır.

VTE’nin nedeni çok faktörlüdür ve genellikle risk faktörlerinin bir kombinasyonunun bir sonucudur (34). VTE öncelikle yaşlıların hastalığıdır; hastayla ilgili diğer risk faktörleri arasında önceki VTE öyküsü, protrombin G20210A mutasyonu, faktör V Leiden, protein S veya protein C eksikliği ve antitrombin eksikliği gibi kalıtsal trombofilik anormallikler yer alır. İmmobilizasyonun, travma ve çeşitli kronik

hastalıkların yanı sıra bağımsız bir risk faktörü olduğu defalarca gözlemlenmiştir. Cerrahi, çok yüksek bir tromboz riski ile ilişkilidir ve santral venöz kateterler (SVK) VTE riskini artırır. Tedaviye özgü faktörler arasında hormon tedavisi, kemoterapi ve eritropoietin bulunur (34).

Kanserin tromboz riskini 4-5 kat arttırdığı gösterilmiştir (34). Pankreas, akciğer, mide, meme, over ve beyin kanserleri gibi katı tümörlü hastalarda trombotik komplikasyonlar sıklıkla görülür. Ek olarak, provoke edilmemiş VTE'si olan hastaların, VTE için bilinen bir risk faktörü olan hastalara göre altta yatan bir gizli maligniteye sahip olma olasılığı daha yüksektir. Son çalışmalar, hematolojik malignitesi olan hastaların benzer veya hatta daha yüksek katı tümör riskine sahip olduğunu ve en yüksek riskin MM, akut lösemi ve merkezi sinir sistemi lenfomalı hastalarda bulunduğunu göstermektedir (35). Tümör tipine ek olarak, ilerlemiş hastalık da daha yüksek VTE riski ile ilişkilidir. Malignite için kemoterapi, farklı çalışmalarda katı tümörlü hastalarda %7 ila %11 ve akut lösemide %12'ye kadar değişen yüksek VTE riski ile ilişkilidir (35). Kanserli hastalarda VTE riski, ameliyat geçiren veya SVK'si olan kanser hastalarında olduğu gibi yukarıda belirtilen genel risk faktörlerinin eşzamanlı varlığı ile katlanarak artar. Önceki bir VTE'den sonra nüks riski kanser hastalarında malignitesi olmayanlara göre daha yüksektir (36).

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda VTE insidansına ilişkin klinik çalışmalar, relaps/refrakter hastalarda tek ajan tedavisinin VTE riskini artırmadığını göstermiştir. Ancak lenalidomid, deksametazon veya siklofosfamid ile kombine edildiğinde risk artmıştır. Tromboprofilaksisi olmayan yeni tanı almış hastalarda lenalidomid ile az sayıda çalışma yapılmıştır. Lenalidomid + deksametazon veya talidomid + deksametazon ile tedavi edilen yeni tanı konulan hastaları karşılaştıran bir vaka kontrol çalışmasında, talidomid ve lenalidomid ile tedavi edilen hastalar arasında VTE insidansında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (37).

Bortezomib ile tedavi, tek başına veya deksametazon ve/veya kemoterapi ile kombinasyon halinde VTE riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir. Bortezomib, talidomid veya lenalidomid ile kombinasyon halinde verildiğinde VTE insidansı düşüktür. Bortezomibin VTE üzerinde koruyucu bir rolü olma olasılığı, prospektif randomize bir çalışmada doğrulanmalıdır (38).

Deksametazon veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMiD'lerle tedavi edilen hastalarda artan VTE riskine ek olarak, tedaviyle ilgili diğer faktörler de tanımlanmıştır. Lenalidomid ve deksametazon ile tedavi edilen MM hastalarıyla ilgili bir çalışmada, eritropoietin eklenmesi insidansı %5'ten %23'e yükseltmiştir (39). Deksametazon dozunun VTE riskini etkilediği gösterilmiştir. Lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile yüksek doz deksametazonu karşılaştıran randomize bir klinik çalışmada, insidans sırasıyla %12 ve %26 olmuştur (40). Batı dünyasında, MM hastalarının yaklaşık %25'i kök hücre destekli yüksek doz melfalan ile tedavi edilmektedir (41).

Kanser hastalarında gözlenen tromboz için genel mekanizmalara ek olarak, MM'de bazı spesifik patogenetik sorunlar vardır. MM'li hastalarda protrombotik bir durum gözlenmiştir. VWF ve faktör VIII'deki artışlar bulundu ve tedavinin başlangıcından önce bile hastalığın daha ileri bir aşamasıyla ilişkilendirildi (42). Bu faktörlerin artan düzeyi ile VTE arasındaki ilişki belirsizdir ve daha geniş prospektif çalışmaları gerektirir. Prokoagülan faktörlerdeki artış aynı zamanda bir inflamatuvar reaksiyonu yansıtabilir. Tedavi sırasında kaybolan ve artan VTE riski ile ilişkili olan MM hastalarında daha yüksek bir edinilmiş aktive protein C direnci insidansı gözlenmiştir (43). Yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinlerin de MM'de VTE'nin patogenetik mekanizmasında rol oynadığı öne sürülmüştür; en önemlileri interlökin-6, C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörüdür (38).

Talidomid ve analog lenalidomid, immünomodülatör, anti-anjiyojenik ve anti-inflamatuvar etkilerin yanı sıra kemik iliği mikroçevresi üzerinde bir etki dahil olmak üzere çeşitli etki mekanizmalarına sahiptir. Bu ajanların altında yatan trombojenik etkilerin kesin mekanizmaları bilinmemektedir. IMiD'lerin doku faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu arttırdığına, trombospodini aşağı regüle ettiğine ve sitokin aracılı, aktive protein C direncine neden olduğuna dair kanıtlar vardır (35, 38). Talidomidin VWF ve faktör VIII düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (42). Ek olarak, talidomid protrombotik faktör COX-2'nin seviyesini düzenler (44).

Bortezomibin VTE riski üzerindeki belirgin koruyucu etkisinin mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Bazı yazarlar, trombosit agregasyonunun bir inhibisyonunu, ve

diğerleri, trombomodulin gibi protrombotik moleküllerin yukarı regülasyonunun önlenmesini önermiştir (45). Bu ajanlarla VTE riski üzerindeki tedaviye bağlı etkilerin mekanizmalarını araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Talidomid ile tedavi edilen MM hastalarında en iyi tromboprofilaksiyi değerlendiren ilk prospektif çok merkezli faz III çalışmasında (GIMEMA çalışması), Palumbo ve ark. yeni teşhis edilen 991 MM hastasını bortezomib-talidomid-deksametazon (VTD), talidomid-deksametazon (TD), bortezomib-melfalan-prednizon-talidomid (VMPT) veya bortezomib-melfalan-prednizon (VMP) ile randomize etti (46). Bir alt çalışmada, talidomid (VTD, TD ve VMPT) ile tedavi edilen hastalar enoksaparin 40 mg/gün (n=223), aspirin 100 mg/gün (n=227) veya varfarin 1,25 mg/gün almak üzere randomize edilmiştir (46). VMP kolundaki hastalar (n=257) herhangi bir profilaksi almamıştır ve kontrol olarak görev yapmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), aspirin ve varfarin gruplarında sırasıyla %5, %6 ve %8'lik bir insidans ile üç grup arasında VTE insidansında anlamlı bir fark yoktu. Daha yüksek dozlarda talidomid ve deksametazon, daha yüksek VTE riski ile ilişkilendirildi. Ek olarak, bortezomib ile kombinasyon halinde talidomid ile tedavi edilen hastalarda VTE riski anlamlı olmayan şekilde daha düşüktü. Kanama insidansı üç kolda da farklı değildi. Yazarlar, istatistiksel olarak farklı olmasa da, DMAH tedavisinin en düşük VTE riskini sağladığı sonucuna varmışlardır (46). 402 hastanın indüksiyon olarak dört döngü lenalidomid-deksametazon aldığı ve daha sonra melfalan-prednizon-lenalidomid veya tandem otolog kök hücre transplantasyonunun yanı sıra aspirin veya enoksaparine randomize edildiği başka bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bir meta-analizde, tromboembolik olayların insidansı her iki grupta benzer saptanmıştır; aspirin ve enoksaparin gruplarında sırasıyla %2 ve %1'dir (p=0,42) (47).

Deksametazon ve/veya kemoterapi ile kombinasyon halinde talidomid veya lenalidomid ile tedavi edilen tüm MM hastaları, majör kanama riski olan hastalar haricinde tromboprofilaksi ile tedavi edilmelidir. İki randomize klinik çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, aspirin, DMAH ve varfarinin tümü etkili tromboprofilaksi olarak kabul edilebilir. Ancak, hala belirsiz alanlar vardır; örneğin hastalar bilinen diğer risk faktörlerine göre sınıflandırılmamıştır.

Aspirin genel olarak VTE'yi önlemede DMAH'den daha düşük olmasına rağmen, bazı koruyucu etkileri vardır. Ortopedik cerrahi geçiren hastalarla ilgili daha önceki çalışmalar, plaseboya kıyasla VTE'lerde önemli bir risk azalması göstermiştir (48). Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji, herhangi bir hasta grubu için aspirin kullanılmasını önermemektedir (49). Tersine, Amerikan Ortopedik Cerrahlar Birliği, total kalça veya diz artroplastisi uygulanan standart riskli hastalarda aspirini heparin veya varfarine eşit bir alternatif olarak önermektedir (50).

DMAH ve fondaparinuxs, klinik kılavuzlara göre optimal tromboprofilaksi olarak kabul edilir (49). Randomize klinik araştırmalar, yüksek riskli hastalarda DMAH'nin plasebodan üstün olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. Fraksiyone olmayan heparin ile karşılaştırıldığında, bu ajanlar benzer etkinlik gösterir, ancak kanama riski daha düşüktür (49). Talidomid veya lenalidomid ile tedavi edilen MM hastaları üzerinde yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar göstermiştir. GIMEMA çalışmasında, enoksaparin alan talidomid ile tedavi edilen hastalarda VTE insidansı %5 iken, diğer çalışmalarda insidans yaklaşık %3 ila %15 olmuştur. DMAH ile tedavi edilen yeni tanı almış hastalarda VTE insidansı %3 ile %24 arasında değişmiştir.

Bir tromboprofilaksi olarak varfarin hakkındaki veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmalar sabit, düşük doz varfarin kullanırken, diğerleri tam doz varfarin kullanmıştır. Bu yaklaşımları kullanarak, VTE insidansının %8 ila %31 arasında değiştiği ve sabit, düşük dozda varfarin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek risk olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, her iki stratejiyle de benzer bir etki bulunmuştur, ancak tam doz varfarin ile tedavi edilen hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (51).

MGUS'lu hastalarda VTE riskinin arttığına dair kanıtlara rağmen, bu noktada tromboprofilaksi verilmesini destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Aynı tromboprofilaktik strateji, klinik kılavuzlara uygun olarak, diğer hastalarda olduğu gibi MGUS hastalarında da uygulanmalıdır (49-52).

Aşırı kanama riski olmayan ve deksametazon veya kemoterapi ile kombinasyon halinde talidomid veya lenalidomid ile tedavi edilen tüm MM hastaları tromboprofilaksi almalıdır. Yakın tarihli randomize klinik çalışmaların ışığında,

aspirin, LMWH ve sabit, düşük doz varfarin, talidomid ile tedavi edilen hastalarda etkili görünmektedir. Buna rağmen, bireysel risk temelli bir stratejinin uygulanması gerekmektedir. MM'li hastalarda sıklıkla immobilizasyon, enfeksiyonlar ve cerrahi gibi ek geçici risk faktörleri vardır. Bu durumlarda en uygun tromboprofilaksinin yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Faktör V Leiden veya protrombin G20210A mutasyonları taşıyan kanser hastaları yüksek VTE riskine sahiptir. Çoklu Çevresel ve Genetik Değerlendirme çalışmasının analizleri, kalıtsal trombofili testinin venöz trombozun tekrarını azaltmadığını göstermiştir (53). Bazı araştırmalar, MM hastaları arasında yüksek bir kalıtsal trombofili prevalansı gözlemlemiştir; bununla birlikte, VTE insidansı ile ilişkisini değerlendirmeyen büyük bir çalışma yoktur. Halihazırda, talidomid veya lenalidomid ile tedavi edilen MM hastalarında kalıtsal trombofili taramasının rolü yoktur.

MM'li bir hasta talidomid veya lenalidomid ile tedavi ediliyorsa ve ardından VTE teşhisi konulursa, tam antikoagülasyon sağlanana kadar lenalidomid/talidomid tedavisi durdurulmalıdır. Bu genellikle birkaç gün sürer ve ardından talidomid veya lenalidomid yeniden verilebilir (54). Kanserli hastalarda, DMAH'nin etkinlik, güvenlik ve muhtemelen sağkalım açısından varfarinden üstün olduğu gösterilmiştir (55). Ancak bu konu, MM'li hastalarda yapılan randomize çalışmalarda ele alınmamıştır. DMAH, varfarine göre daha düşük kanama riski nedeniyle MM'li hastalarda uygun bir seçim olarak kabul edilebilir. Trombositopeni veya kanama riski düşük olan MM hastaları da oral varfarin ile tedavi edilebilir. Trombositopeni oluşursa DMAH azaltılmalıdır; trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğunda %50'lik bir azalma ve trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ 'ün altındaysa DMAH'nin kesilmesi gerçekleştirilebilir. Hastalar, talidomid veya lenalidomid ile tedavi gördükleri sürece veya en az 6 ay tedaviye devam etmelidir (35).

Genel popülasyonda DVT veya pulmoner emboli oluşumu, daha düşük bir sağkalım oranı ile ilişkilidir. Ek olarak, kanserli hastalarda VTE teşhisi konulursa ölüm oranı 2 kat daha fazladır. MM'de bu konuda iki bağımsız çalışma yayınlanmıştır. Talidomid ile veya talidomidsiz tedavi edilen 668 MM hastası üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, VTE'li hastalar MM'siz hastalarla benzer sağkalım oranlarına sahipti (56). Lenalidomid ile tedavi edilen 353 MM hastası üzerinde yapılan bir çalışmada,

tromboembolik atak geçiren hastalarda sağkalım farkı gözlemlenmemiştir (57). Bu bulgunun nedeni açık değildir. Tromboz oluşumunun kısmen tedaviye yanıtla ilişkili olması ve VTE'li hastaların diğerlerinden daha iyi yanıt vermesi olasıdır. Bu durum, yeni teşhis edilen hastaların neden en yüksek riske sahip olduğunu kısmen açıklayabilir, çünkü genellikle tedaviye en duyarlı tümörlere sahiptirler. Bu durum, geniş bir prospektif çalışmada incelenmelidir.

2.5.2. Anemi

MM'li hastaların tanı anında %73'ünde ve hastalığın seyri sırasında %97'sinde normokrom normositik bir anemi mevcuttur. Aneminin sebepleri olarak kemik iliği infiltrasyonu, göreceli eritropoietin eksikliği (kısmen böbrek hasarı nedeniyle), dilüsyon (büyük bir M proteini durumunda) sayılabilir. Anemi genellikle yorgunluk ve solgunluk şikayetleriyle kendini gösterir. Düşük vitamin B12 düzeyleri (<200 ng/L) ile makrositoz (MCV>100 fl), MM'li hastaların çok azında görülür (%11-14). Bu hastalarda düşük vitamin B12 düzeyinin mekanizması bilinmemektedir (10).

2.5.3. Kemik Ağrısı

Osteolitik kemik hastalığı, patolojik kırıklara ve kemik ağrısına neden olabilen MM'nin önemli bir özelliğidir. Tanıda saptanan kemik lezyonlarının sıklığı kullanılan görüntüleme yöntemine bağlıdır. 2003'te yapılan büyük bir çalışmada, tanı anında hastaların %20 ila %25'inde patolojik kırıklar, kompresyon kırıkları ve osteoporoz bulunmuştur (10). Tanı kriterleri, daha gelişmiş görüntüleme ve aşikar miyelomun daha erken teşhisine yol açan biyobelirteçleri içerdiğinden, tanı anında bu tür kemik komplikasyonlarının insidansı azalmış olabilir.

Yukarıda açıklanan aynı çalışmada, hastaların yaklaşık %60'ında tanı anında MM ile ilişkili kemik ağrısı saptanmıştır (10).

MM ile ilgili ağrı tipik olarak:

- Ekstremitelerden ziyade merkezi iskeleti (sırt, boyun, omuzlar, pelvis, kalça) içerir.
- Genellikle hareketle indüklenir ve geceleri uyku sırasında daha az görülür, ancak pozisyon değişikliği ile ortaya çıkabilir.
- Genellikle hafif veya orta şiddettedir ancak %10'a kadar şiddetlidir.

Vertebra çökmesi nedeniyle hastaların boyu birkaç santimetre kısalabilir. Kemik ağrısı ayrıca kemikten yayılan genişleyen tümör veya kemiksiz yumuşak doku kitleleri olarak ortaya çıkabilen plazma hücre tümörlerini (yani plazmasitomları) de yansıtabilir.

2.5.4. Böbrek yetmezliği

Serum kreatinin değeri, tanıda hastaların neredeyse yarısında yükselir (ve %20'sinde >2 mg/dL'dir); böbrek hasarı MM'nin ilk göstergesi olarak gelişebilir (10). MM hastalarında böbrek hasarının iki ana sebebi hiperkalsemi ve hafif zincir nefropatisidir (miyelom böbreği olarak da isimlendirilir). Hafif zincir salgılamayan hastalarda miyelom böbreği riski yoktur. Böbrek yetmezliği nedeninin kesin olarak bilinmediği, böbrek hasarı için diğer potansiyel risk faktörlerine sahip olan hastalarda histolojik değişiklikleri görebilmek için böbrek biyopsisi yapılmalıdır (58). MM'li hastalarda böbrek hasarının diğer sebepleri içerisinde ilaca bağlı böbrek hasarı, eşzamanlı hafif zincir (AL) amiloidozu ve hafif zincir birikimi bulunur.

2.5.5. Hiperkalsemi

MM'nin sebep verdiği kemik demineralizasyonunun bir sonucu olarak MM'de hiperkalsemi oluşabilir. Tanı anında MM'li bir hasta serisinin %27'sinde hiperkalsemi bulunmuştur; plazma kalsiyumu hastaların %12'sinde ≥ 11 mg/dL'dir ($\geq 2,75$ mmol/L) ve acil tedavi gerektirebilir (10). İyonize kalsiyum, hastanın plazma kalsiyum seviyesi yüksekse ve hiperkalsemi bulgusu yoksa ölçülmelidir, M proteininin kalsiyum ile bağlanması nedeniyle serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselebileceği dikkate alınmalıdır (59).

2.5.6. Nörolojik hastalık

MM'de nadir olmakla beraber omurilik basısı veya hiperviskozite gibi acil durumlar görülebilir. MM'de görülebilen nörolojik hadiseler ekstradural omurilik kompresyonu, hiperviskozite, radikülopati, periferik nöropati, merkezi sinir sistemi tutulumu ve yüksek amonyağa bağlı ensefalopatidir.

2.5.7. Enfeksiyon

MM'li hastalar, immün fonksiyon bozukluğu ve fiziksel faktörlerin birleşimi nedeniyle enfeksiyon riski barındırmaktadır. İmmün disfonksiyon, lenfosit

fonksiyonlarının bozulmasından, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanmasından ve hipogamaglobulinemiden dolayıdır. Fiziksel nedenler içerisinde patolojik kırıklara sekonder hipoventilasyon ve göğüs kafesi ve omurgayı içeren ağrı bulunur.

2.6. Tanı

MM'den aşağıdaki klinik durumlardan biri ya da daha çoğu olması durumlarında şüphelenilir:

- Rutin olarak çekilen iskelet grafilerinde veya diğer görüntüleme yöntemlerinde rastlanan litik lezyonlarla birlikte kemik ağrısı
- Serum protein konsantrasyonunun artması ve/veya serum veya idrarda M protein varlığı
- Nedeni belli olmayan anemi gibi maligniteyi düşündüren sistemik bulgular
- Tesadüfen saptanan ya da semptomatik hiperkalsemi
- İdrar tahlili ile akut böbrek yetmezliği veya eşzamanlı primer amiloidoz nedeniyle nadiren nefrotik sendrom

Tanıdaki büyük gecikmeler, hastalığın seyri üzerinde olumsuz bir etkiyle ilişkilendirilmiştir (60). Şüpheli MM'nin değerlendirilmesinin aciliyeti, mevcut belirti ve semptomlar tarafından yönlendirilir. Hastalık genellikle subakut olmakla birlikte, hastaların küçük bir yüzdesi, acil değerlendirme ve müdahale ile acil hastaneye yatış gerektiren bulgularla akut olarak başvurur. Bu, omurilik sıkışması, akut böbrek yetmezliği, şiddetli hiperkalsemi ve/veya hiperviskozitesi olan hastaları içerir. Asemptomatik veya minimal semptomatik hastalar ayaktan hasta olarak değerlendirilebilir.

Değerlendirme: MM olduğundan şüphelenilen bir hastayı değerlendirirken, öykü, kemik ağrısı, yapısal semptomlar, nörolojik semptomlar ve enfeksiyonlar hakkında bilgiler değerlendirilmelidir. Fizik muayenede nörolojik muayene ayrıntılı olarak yapılmalıdır.

Ayrıca, bir MM hastası değerlendirilmesi için başlangıç olarak aşağıdaki laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır (61):

- Periferik kan yayması ile tam kan sayımı
- Serum kalsiyum, albumin, kreatinin, LDH ve β -2 M düzeyleri ölçümü
- Tam idrar tetkiki
- İmmüfiksasyon ve immüoglobulinlerin miktar tayini ile bir serum protein elektroforezi (SPEP)
- M protein seviyesi yüksek ise (yani >5 g/dL) veya hiperviskozite düşündüren bulgular var ise serum viskozitesi ölçülmelidir
- İmmünofenotipleme, konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- MM şüphesi nedeniyle araştırılan hastalarda kemik infiltrasyonunun tespiti için düz radyografilere göre kesitsel görüntüleme (CT, MRI, PET/CT) tercih edilir.

MM tanısı için güncellenen kriterler hastalığın yönetimi için önemlidir. Yıllardır MM tanısı için hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonlarını içeren CRAB kriterleri olarak bilinen uç organ hasarı varlığı gerekmektedir. Güncellenen kriterler semptomatik hastalığa ilerleme riski yüksek olan hastalarda ciddi organ hasarı gelişmeden önce tedaviye olanak sağlar (4).

Revize edilmiş International Myeloma Working Group (IMWG) kriterleri, CRAB kriterlerine ek olarak SLiM kısaltması ile ek 3 tane daha kriter eklemiştir (62).

Tablo 1. MM tanı kriterleri

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$ • Biyopsi ile gösterilmiş kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositom • Miyelom tanımlayıcı olay varlığı: Bir veya birden fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması ya da bir veya birden fazla SLiM kriterinin bulunması |
|---|

Tablo 2. Miyelom tanımlayıcı olaylar (MDE)

SLiM kriterleri	CRAB bulguları
(S) Kemik iliğinde saptanan klonal plazma hücre oranı >%60,	(C) Normalden yüksek serum kalsiyumu: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst sınırının en az 1 mg/dl üzerinde veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl'nin üzerinde saptanması,
(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100 (Etkilenen serum serbest hafif zincir miktarı 10 mg/dl'nin üzerinde olmalıdır)	(R) Renal yetmezlik: Kreatinin klirensinin 40 ml/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dl'nin üzerinde saptanması,
(M) Tüm vücut MR taramasında birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	(A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin; normalin alt sınırın en az 2 g/dl altında olması veya 10 g/dl'nin altında olması, (B) Kemik lezyonları: Bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

2.7. Evreleme ve prognostik faktörler

MM heterojen bir hastalıktır; Hastaların bazıları hızlı ilerleyen semptomlar ve organ disfonksiyonu ile başvururken, diğerleri daha ılımlı bir klinik prezentasyona sahiptir. MM'li hastaların prognozu dört temel faktöre bağlıdır:

- Evreleme (hastalık özellikleri)
- Hasta faktörleri (konak özellikleri)
- Hastalık biyolojisi (plazmoblastik morfoloji ve ekstramedüller tutulum varlığı dahil klinik özellikler)
- Tedaviye yanıt

Evreleme

Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS): R-ISS, hastaları üç risk grubuna ayırmak için serum β -2 M, serum albumin, serum LDH ve kemik iliği FISH sonuçlarını kullanır (Tablo 3).

Tablo 3. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Evre 1	Evre 2	Evre 3
- β -2 M <3,5 mg/L - Serum albumin $\geq$ 3,5 g/dL - Normal LDH - del(17p), t(4;14), ya da t(14;16) olmaması	- Evre 1 veya evre 3'e uymaması	- β -2 M $\geq$ 5,5 mg/L ve LDH yüksekliği ve/veya del(17p), t(4;14), ya da t(14;16) olması

RMC-I, MM'li hastalarda prognoz ve olası tedaviyle ilişkili risklerin tahmini için bir skor hesaplamasıdır. Bu indeks ile düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere 3 prognostik risk grubu belirlenir. RMC-I bozulmuş akciğer ve böbrek fonksiyonu, Karnofsky Performans Skalası, kırılgenlik, yaş ve olumsuz sitogenetik parametreleri incelenerek hesaplanır. Düşük risk 0-3 puan, orta risk 4-6 puan, yüksek risk 7-9 puan olarak risk sınıflandırılması yapılır.

Sitogenetik anormallikler

FISH, R-ISS aşamasının belirlenmesine yardımcı olmak ve tedaviye rehberlik etmek için ilk tanı sırasında gerçekleştirilir. Metafaz sitogenetiği, uzun süredir MM'li hastalar için tanısal değerlendirmenin temel dayanağı olmuştur. Bununla birlikte, metafaz sitogenetiğinin duyarlılığı FISH ile karşılaştırıldığında sınırlıdır ve bu nedenle yaklaşımın genel olarak daha az faydası vardır. Yeni nesil dizileme teknikleri değerlendirilmekte ve miyelom yönetiminde de bir tanı aracı olarak umut vaat etmektedir. Şu anda, prognostik amaçlar için öncelikle FISH'ye güveniyoruz. t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p13) olan veya FISH ile 1q kazanan hastalar MM'nin yaklaşık %25'ini oluşturur ve standart tedavi ile medyan sağkalımı kısaltır (63, 64). t(4;14), t(14;16) ve del(17p), R-ISS'de yüksek riskli sitogenetik olarak kabul edilir (65).

Delesyon 13 ve hipodiploidi, geleneksel sitogenetik ile tespit edildiğinde kötü prognostik faktörler olarak kabul edilirken, bunlar FISH tarafından tespit edildiğinde kötü prognostik faktörler değildir (66).

Hastalık biyolojisi

MM'de, benzer konak faktörleri ve evrelemeye sahip hastalarda prognoz farklı olabilir. Bu eşitsizlikler, esas olarak, klinik seyrin saldırganlığını büyük ölçüde etkileyebilecek olan altta yatan hastalık biyolojisindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Olumsuz prognozun en önemli göstergelerinden bazıları, atipik kemik iliği plazma hücresi immünofenotipi, artan plazma hücresi proliferatif hızı, plazmoblastik morfoloji, artan dolaşımdaki plazma hücreleri ve ekstramedüller tutulumun varlığını içerir.

Hasta faktörleri

MM'li hastalar için klinik sonuç, plazma hücre klonunun biyolojik özellikleri ile komorbiditeler, yaş ve performans durumu gibi hastaya ait faktörler arasındaki etkileşmeye bağlıdır. Tedaviye dayanma yeteneklerini sınırlayan komorbiditeleri olan hastalar, genellikle daha iyi bir prognozla ilişkili özelliklere sahip MM'leri olsa bile kötü bir sonuca sahip olacaktır. MM'de prognozu değerlendiren araştırmaların çoğu, malign klonun biyolojik özelliklerine odaklanmış olsa da geniş vaka serileri, bazıları hastaya bağlı faktörler olan çok sayıda prognostik faktör tanımlamıştır. Örnek olarak, 1985 ve 1998 yılları arasında Mayo Klinik'te görülen 1027 MM hastasının tek değişkenli analizi, sağkalım için aşağıdaki önemli olumsuz prognostik risk faktörlerini ortaya çıkardı (10):

- Performans durumu 3 veya 4
- Serum albumini <3 g/dL
- Yaş ≥ 70 yıl
- Serum kreatinin ≥ 2 mg/dL
- Trombosit sayısı $<150.000/\text{mm}^3$
- β -2 M >4 mg/L
- Plazma hücre etiketleme indeksi $\geq 1\%$
- Serum kalsiyumu ≥ 11 mg/dL
- Hemoglobin <10 g/dL
- Kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq 50\%$

Bunlar arasında performans durumu, albumin konsantrasyonu ve yaş gibi hasta faktörleri, hastalıkla ilgili faktörlerin çoğu kadar veya daha yüksek prognostik değere sahip görünmektedir.

2.8. Ayırıcı tanı

MM'yi benign sebeplerden hem de diğer plazma hücre diskrazilerinden prognoz ve tedavi amacıyla ayırmak önemlidir. MM'nin ayırıcı tanısında dikkate diğer hastalıklar, MGUS, SMM, WM, soliter plazmositom, primer amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinomdur.

MGUS

MGUS, aşağıdaki üç kriteri karşılayan kişilerde teşhis edilir:

- Serum M proteini (IgA, IgG veya IgM) <3 g/dL
- Klonal kemik iliği plazma hücreleri < %10
- Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek litik lezyonların, anemi, hiperkalsemi ve böbrek hasarının olmaması

MGUS, yılda yaklaşık %1 oranında MM'ye ilerleme riski taşır (67). MGUS'nin MM'den ayırıcı tanısı zor olabilir ve asıl olarak ilgili uç organ hasarının varlığına ya da yokluğuna bağlıdır.

SMM

SMM şu şeklide tanımlanır:

- M proteini ≥ 3 g/dL ve/veya %10 ila 60 kemik iliği plazma hücreleri, ek olarak;
- Uç organ hasarı veya diğer miyelomu tanımlayan olaylar ve amiloidoz yokluğu (68)

Bu nedenle, SMM tanısı için hastalarda aşağıdaki miyelom tanımlayan olaylardan herhangi biri olmamalıdır:

- Altta yatan plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarı (hiperkalsemi, anemi, litik lezyonlar ve böbrek yetmezliği)
- Kemik iliğinde ≥ 60 klonal plazma hücreleri (69, 70)
- Birden fazla odak lezyonlu (kemik veya kemik iliğini içeren) MR görüntüleme (71, 72)

Yukarıda sıralanan MDE'den bir veya daha fazlasına sahip semptomatik olmayan hastalar, 2 yıl içinde %80'den fazla komplikasyonla ilerleme riskine sahip olduklarından, SMM'den ziyade MM'ye dahil oldukları kabul edilir (68).

WM

WM, kanda bir IgM monoklonal gamopati ile kemik iliğinde lenfoplazmositik lenfoma (LPL) gösteren farklı bir klinikopatolojik antitedir. Hastalar, hematopoietik veya diğer dokuların infiltrasyonu (örneğin, hepatosplenomegali, lenfadenopati, anemi) veya kandaki monoklonal IgM'nin etkileri (örn. hiperviskozite, periferik nöropati) ile ilgili bulgular gösterebilir. Çoğu durumda, klinik özellikler farklı olduğundan ve WM'de görülen M proteininin tipi (IgM) MM'li hastaların < %1'inde görüldüğünden, WM ve MM arasındaki ayrım basittir.

Soliter plazmositom

Plazmositomlar, histolojik olarak MM'de görülenlerle aynı olan, değişken olgunluktaki plazma hücrelerinden oluşan tümörlerdir. Yalnızca kemikte oluşurlarsa, kemiğin soliter plazmositomu olarak adlandırılırlar. Yumuşak dokularda kemiğin dışında ortaya çıkarlarsa soliter ekstramedüller plazmositom olarak adlandırılırlar.

Soliter plazmositom tanısını koymak için aşağıdaki dört kriter karşılanmalıdır:

- Klonal plazma hücrelerini gösteren, kemik veya yumuşak dokuda biyopsi ile kanıtlanmış soliter lezyon
- Klonal plazma hücrelerinin kanıtı olmayan normal kemik iliği
- Kesitsel görüntüleme (örn. MR, PET/BT) primer soliter lezyon dışında normaldir
- Litik lezyonların, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği'nin olmaması

2.9. Multipl Miyelom Tedavisi

MM teşhisi yapıldıktan sonra tedavinin seçimi hastanın otolog kök hücre nakline (OKİT) uygun olup olmasına ve komorbid hastalıklarının olup olmasına göre seçilir. Yeni teşhis edilen 65 yaşın altındaki MM tanılı hastalarda indüksiyon tedavisi sonrasında OKİT standart tedavidir. Bu yüzden OKİT adayı olan hastalarda verilecek ilk kemoterapide kök hücrelere zararı olabilecek tedavi protokollerinden kaçınılmalıdır. Genelde ilk tedavide amaç en az yan etkiyle hızlı ve etkili şekilde

hastalığı kontrol altında tutmak ve erken ölüm riskini mümkün olan en aza indirmek olmalıdır (73). Ülkemizde indüksiyon tedavisi olarak en sık VCD (bortezomib, siklofosfomid, deksametazon) protokolü kullanılmaktadır. Yeni tanı almış MM'de kayda değer bir etkiye sahip ve diğer protokollere göre daha ucuzdur. Yeni ajanlar sağ kalımı arttırmış ama hastalığın tekrar etmesini engelleyememiştir. Yeni ajanlar kür elde edilemeyen hastalarda önemini korusada, OKİT tedavideki yerini korumaktadır (74).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2012 ile Mart 2022 tarihleri arasında IMWG tanı kriterlerine göre MM tanısı almış olan; takipleri ve tedavileri bu merkezde yapılmış 18 yaşından büyük olan ve dosyalarına ulaşılabilen 310 hasta tarandı, tromboz olan 22 hasta ve kontrol grubu olarak da 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak hastane yönetim sistemi olan elektronik kayıt sisteminden ve arşiv dosyalarından taranarak bilgileri kaydedilmiştir.

18 yaşının altında olan ve takiplerine dış merkezde devam eden hastalar ile aldığı tedavilere ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Klinik Özellikler

Hastaların bilgileri belirlenen parametreler ışığında aşağıda belirtildiği üzere retrospektif olarak taranarak kaydedilmiştir:

1. Hastaların tanı anındaki yaşları ve tanı tarihleri
2. Son kontrol tarihi
3. Cinsiyet
4. Paraprotein tipi (IgG kappa, IgG lambda, IgA kappa, IgA lambda, IgM kappa, IgM lambda, lambda hafif zincir, kappa hafif zincir ve non-sekretuar tip)
5. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu, Avrupa Miyelom Ağı ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı risk sınıflandırma algoritması kullanılarak hastalarda VTE gelişme riski hesaplanmıştır. Bu algoritmaya göre aşağıda belirtilen parametreler ayrı ayrı incelenmiştir:
 - ❖ Hastaların VKİ vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünerek kg/m^2 cinsinden hesaplanmış olup hastalar VKİ'ye göre $>25 \text{ kg/m}^2$ ve $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.
 - ❖ Hastalık seyri boyunca akut enfeksiyon veya hastaneye yatış öyküsü varlığı

- ❖ Komorbid hastalık varlığı (karaciğer, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik inflamatuvar barsak hastalığı)
 - ❖ VTE öyküsü
 - ❖ SVK öyküsü
 - ❖ İmmobilite
 - ❖ Alınan tedaviler 4 başlık halinde aşağıda belirtildiği üzere incelenmiştir:
 - VCD kullanım öyküsü
 - VRD kullanım öyküsü
 - IMiD kullanım öyküsü
 - KRD kullanım öyküsü
6. Nüks gelişme öyküsü
 7. Otolog nakil öyküsü
 8. Hastalık evresi (albumin ve β -2 M değerlerini baz alan ISS evrelemesi kullanılmıştır.)
 9. RMC-I'ya göre hastalar fit (skor 0-3), intermedier frajil (skor 4-6) ve frajil (skor 7-9) olarak gruplanmıştır.
 10. Sağ veya eksitus durumu
 11. Tromboz öncesi kaç tedavi aldığı
 12. Tromboz sayısı
 13. Trombozun tedavisinde hangi ilaç kullanıldığı

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımlarıyla; niceliksel değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerleriyle belirtilmiştir. Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi Pearson ki-kare testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testiyle değerlendirilmiştir. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve histogram grafikleri ile belirlenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olmadığının belirlenmesi nedeniyle niceliksel değişkenler için iki gruplu karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi; üç ve fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi

kullanılmıştır. İki değişkenli sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi uygulanmış olup; gruplar arası ortalama veya ortanca sağ kalım süreleri karşılaştırılırken Log-rank testi dikkate alınmıştır. İki değişkenli sağ kalım analizlerinde, sağ kalımla ilişkili olduğu belirlenen değişkenler ile çok değişkenli Cox Regresyon Analizi gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Verilerin girişı ve istatistiksel analizi IBM SPSS 24.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

3.4. Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.8.2022 tarih, 2022000396-2 başvuru no ve 2022/396 OMUKAEK no ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların genel bilgileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Genel bilgiler tablosu

		VTE	VTE olmayan
Cinsiyet	Erkek	n: 12 (%54,5)	n: 35 (%62,5)
	Kadın	n: 10 (%45,5)	n: 21 (%37,5)
Yaş (Yıl)	<65	n: 14 (%63,63)	n:37 (%66,07)
	≥65	n: 8 (%36,37)	n:19 (33,93)
Miyelom tipi	IgG	n: 14 (%63,63)	n:42 (%75,0)
	IgA	n: 6 (%27,27)	n:11 (19,64)
	IgM	n: 1 (%4,54)	n:0 (%0)
	Serbest zincir	n:1 (%4,54)	n:3 (%5,35)
Evre	I	n: 7 (%31,81)	n:39 (%69,64)
	II	n:7 (%31,81)	n:8 (%14,28)
	III	n:8 (%36,36)	n:9 (%16,07)
Tedavi	VAD	n: 7 (%31,81)	n:13 (%23,21)
	VCD	n: 17 (%77,27)	n:45 (%80,35)
	VRD	n: 5 (%22,72)	n:7 (%12,5)
	KRD	n: 2 (%9,09)	n:16 (%28,57)
	IMiD	n: 17 (%77,27)	n:28 (%50,0)
Sağ/eksitus durumu	Sağ	n:13 (%59,09)	n:50 (%89,28)
	Eksitus	n:9 (%40,91)	n:6 (%10,72)
VTE yeri	Alt ekstremitte DVT	n:16 (%72,7)	
	Pulmoner tromboemboli	n:4 (%18)	
	Alt ekstremitte DVT + pulmoner tromboemboli	n:2 (%9,1)	

Bu çalışmamızda MM tanısı alan toplam 78 hastanın 47'si (%60,26) erkek ve 31'i (%39,74) kadındı. Erkek kadın oranı ise 1,52 idi. Hastaların yaş ortalaması 60,22±9,77 (38-80) yıl idi. Çalışmamızdaki hastalar yaş grubuna göre ayrıldığında 51'i (%65,38) 65 yaş altı, 27'si (%34,62) ise 65 yaş ve üstü olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların cinsiyet oranları, genel ve cinsiyete göre dağılımı

		Cinsiyet		
		Erkek	Kadın	Toplam
Tanı yaşı	Sayı (n)	47	31	78
	Yüzde (%)	60,26	39,74	100,00
	Ortalama	58,62	62,65	60,22
	Standart Sapma	10,16	8,77	9,77
	Ortanca	59,00	61,00	60,00
	Maksimum	80,00	78,00	80,00
	Minimum	38,00	47,00	38,00

Hastaların ortalama takip süreleri $48,71 \pm 35,90(1,07-154,77)$ ay idi. Hastaların %80,77'si (n=63) sağ idi.

Tanı sonrası VTE gelişimi ile yaş arasındaki ilişki incelenmek istenildiğinde VTE gelişen hastaların %63,63'ü (n=14) 65 yaş altı, %36,37'si (n=8) 65 yaş ve üstü saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,839). Bunun cinsiyet ile ilişkisi incelenmek istenildiğinde ise erkek hastaların %25,53'ünde (n=12), kadın hastaların ise %35,26'sında (n=10) VTE gelişmiş olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,518).

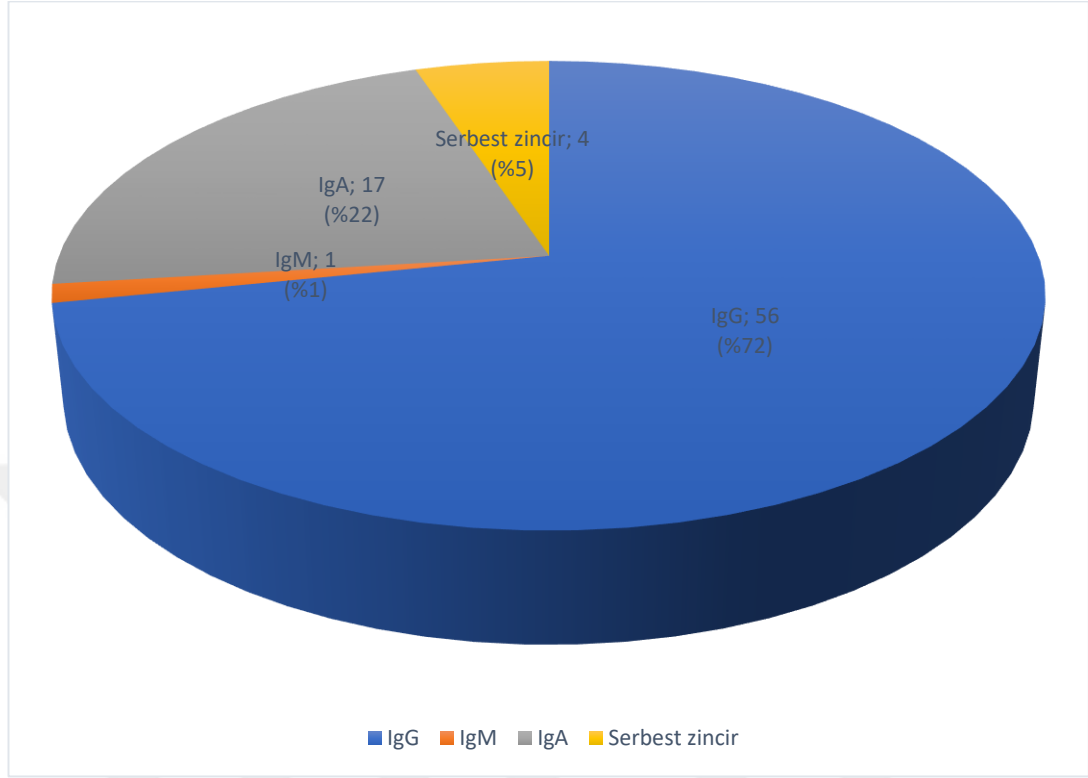
Tablo 6. Yaş ve cinsiyetin VTE gelişimi ile ilişkisi

		VTE				p
		Evet		Hayır		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş (Yıl)	<65	14	27,45	37	72,55	0,839
	65+	8	29,63	19	70,37	
Cinsiyet	Erkek	12	25,53	35	74,47	0,518
	Kadın	10	32,26	21	67,74	

Pearson ki-kare testi

Hastaların paraprotein tipleri incelendiğinde %71,79'unun (n=56) IgG, %21,79'unun (n=17) IgA, %5,12'sinin (n=4) hafif zincir ve %1,28'inin (n=1) IgM şeklinde olduğu

görülmüştür (Şekil 1). Paraprotein tipi ile VTE arasında ise Pearson ki kare geçersiz olduğundan istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır (Tablo 7).



Şekil 1. Paraprotein dağılımı

Tablo 7. VTE gelişen hastalarda paraprotein tipi

		VTE			
		Evet		Hayır	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Paraprotein tipi	IgG	14	17,95	42	53,84
	IgA	6	7,7	11	14,1
	IgM	1	1,28	0	0
	Serbest zincir	1	1,28	3	3,85
	Toplam	22	28,21	56	71,79

Ki-kare testi geçersizdir.

Hastalar başvuru anındaki klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde hastaların %51,28'inin (n=40) eşlik eden karaciğer, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi en az bir komorbid hastalık öyküsü mevcut idi. Komorbid hastalığı mevcut olan hastalarda VTE gelişimi istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,008).

Tedavi öncesi VTE öyküsü hastaların %10,26'sında (n=8) görülmüş olup hastaların %5,13'ü (n=4) immobil hasta idi (Tablo 6). Hastalarda daha önce VTE öyküsü bulunmasının tanı sonrası VTE gelişimini etkileyen bir faktör olduğu saptanmıştır (p<0,001). Santral katater varlığı, hastaneye yatış veya enfeksiyon durumu ile VTE gelişimi arasında anlamlı ilişkili saptanmamıştır (p>0,05). Santral katateri mevcut olup enfeksiyon gelişen hastaların %52,42'sinde VTE geliştiği görülmüş; ancak bunun hakkında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. VTE gelişen hastaların santral katater ve enfeksiyon durumu

				VTE		Toplam
				Evet	Hayır	
Santral Katater	Var	Enfeksiyon	Var	11	10	21
			Yok	0	14	14
	Yok	Enfeksiyon	Var	6	21	27
			Yok	5	11	16
	Toplam			22	56	78

Hastalar başvuru anındaki VKİ'lerine göre iki grupta incelenmek istenilmiş olup; bu hastaların VKİ'lerinin %59'unun (n=46) 25 kg/m²'den küçük, %41'inin (n=42) ise 25 kg/m² ve üstü olduğu saptanmıştır. VKİ <25 kg/m² olan gruptaki hastaların %15,22'sinde (n=7), ≥25 kg/m² olan gruptaki hastaların ise %46,88'inde (n=15) VTE geliştiği gözlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,002).

Tablo 9. Klinik özellikler ve VTE gelişimi ilişkisi

		VTE				p
		Evet		Hayır		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
VTE öyküsü	Var	8	100,00	0	0,00	0,001
	Yok	14	20,00	56	80,00	
Santral katater	Var	11	31,43	24	68,57	0,568
	Yok	11	25,58	32	74,42	
İmmobilite	Var	2	50,00	2	50,00	
	Yok	20	27,03	54	72,97	
Hastaneye yatış veya enfeksiyon	Var	17	35,42	31	64,58	0,073
	Yok	5	16,67	25	83,33	
Komorbid hastalık	Var	16	42,11	22	57,89	0,008
	Yok	6	15,00	34	85,00	
VKİ grup (kg/m ²)	<18,5	0	0,00	2	100,00	
	18,5- 24,9	7	15,91	37	84,09	
	25- 29,9	8	33,33	16	66,67	
	≥30	7	87,50	1	12,50	
VKİ grup (kg/m ²)	<25	7	15,22	39	84,78	0,002
	≥25	15	46,88	17	53,13	

Çalışmamızdaki genetik verilere ulaşmadaki güçlük nedeniyle evrelendirme R-ISS'ye göre yapılamamış olup ISS'ye göre yapılmıştır. Başvuran hastaların %58,97'sinin (n=46) evre I, %19,23'ünün (n=15) evre II ve %21,79'unun (n=17) evre III olduğu saptanmıştır. Evre I hastaların %15,22'sinde, evre II hastaların %46,67'sinde ve evre III hastaların %47,06'sında tedavi sırasında VTE gelişimi gözlemlenmesine karşın Pearson ki kare testi geçersiz olduğundan hastalık evresi ile VTE gelişimi arasındaki ilişki hakkında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır.

RMC-I skoruna göre hastalar fit, intermedier fit ve frajil olarak üç grupta sınıflandırılmış olup buna göre hastaların %50'sinin (n=39) fit, %24,36'sının (n=19) intermedier fit ve %25,64'ünün (n=20) ise frajil olduğu saptanmıştır. Fit hastaların %12,82'sinde ve intermedier fit hastaların %21,05'inde VTE gelişmesine karşın bu oranın frajil grupta %65 olduğu gözlenmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 10. Hastalık evresi ve RMC-I skoru ile VTE gelişimi ilişkisi

		VTE				p
		Evet		Hayır		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hastalık evresi	Evre 1	7	15,22	39	84,78	>0,05
	Evre 2	7	46,67	8	53,33	
	Evre 3	8	47,06	9	52,94	
R-MCI skoru	Fit	5	12,82	34	87,18	0,001
	Intermedierfit	4	21,05	15	78,95	
	Frajil	13	65,00	7	35,00	

Tablo 11'de özetlendiği üzere hastaların β -2 M, kalsiyum ve albumin değerleri ile VTE gelişimi arasındaki ilişki incelenmek istenildiğinde istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 11. Laboratuvar değerleri ile VTE gelişimi arasındaki ilişki

		VTE				P
		Evet		Hayır		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
β-2 M (ng/mL)	<5500	18	30,00	42	70,00	0,520
	≥5500	4	22,22	14	77,78	
Albumin (g/dL)	<3,5	5	22,73	17	77,27	0,500
	≥3,5	17	30,36	39	69,64	
Kalsiyum (mg/dL)	<11	21	28,77	52	71,23	-
	≥11	1	20,00	4	80,00	

Hastaların aldığı tedaviler ile VTE gelişimi arasındaki ilişki incelenmek istenildiğinde Tablo 12'de özetlendiği üzere VCD, VRD, KRd ve VAD alan

hastalarda alınan tedavi ile VTE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte tek başına IMiD alan hastalarda VTE gelişimi IMiD almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$). İMiD alan hastalar tek tek incelendiğinde ise lenalidomid, talidomid ve pomalidomid tedavilerinin ayrı ayrı VTE ile ilişkisi hakkında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır.

Tablo 12. Alınan tedavi ile VTE gelişimi arasındaki ilişki

		VTE				p
		Evet		Hayır		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
VCD	Evet	17	27,42	45	72,58	0,763
	Hayır	5	31,25	11	68,75	
VRD	Evet	5	41,67	7	58,33	0,303
	Hayır	17	25,76	49	74,24	
KRD	Evet	2	11,11	16	88,89	0,066
	Hayır	20	33,33	40	66,67	
IMiD	Evet	17	37,78	28	62,22	0,028
	Hayır	5	15,15	28	84,85	
VAD	Evet	7	35,00	13	65,00	0,434
	Hayır	15	25,86	43	74,14	

VTE gelişen hastaların %27,27'si ($n=6$) tromboz gelişimi öncesi bir sıra tedavi ve %72,73'ünün ise iki sıra ve üstü tedavi aldığı gözlemlendi. Tedavi sayısı ile VTE gelişimi arasındaki ilişki hakkında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır.

VTE geliştikten sonra hastaların %95,45'ine ($n=21$) enoksaparin, %4,55'ine ($n=1$) varfarin verildiği gözlemlenmiştir. Hastalarda en çok %50 oranında ($n=11$) tedavinin birinci yılında VTE geliştiği görülmüştür. Tromboz yeri incelendiğinde hastaların %72,7'sinde ($n=16$) alt ekstremitede derin ven trombozu, %18'sinde ($n=4$) pulmoner tromboemboli, %9,1'inde ($n=2$) ise hem alt ekstremitede derin ven trombozu hem de pulmoner tromboemboli görüldüğü saptanmıştır.

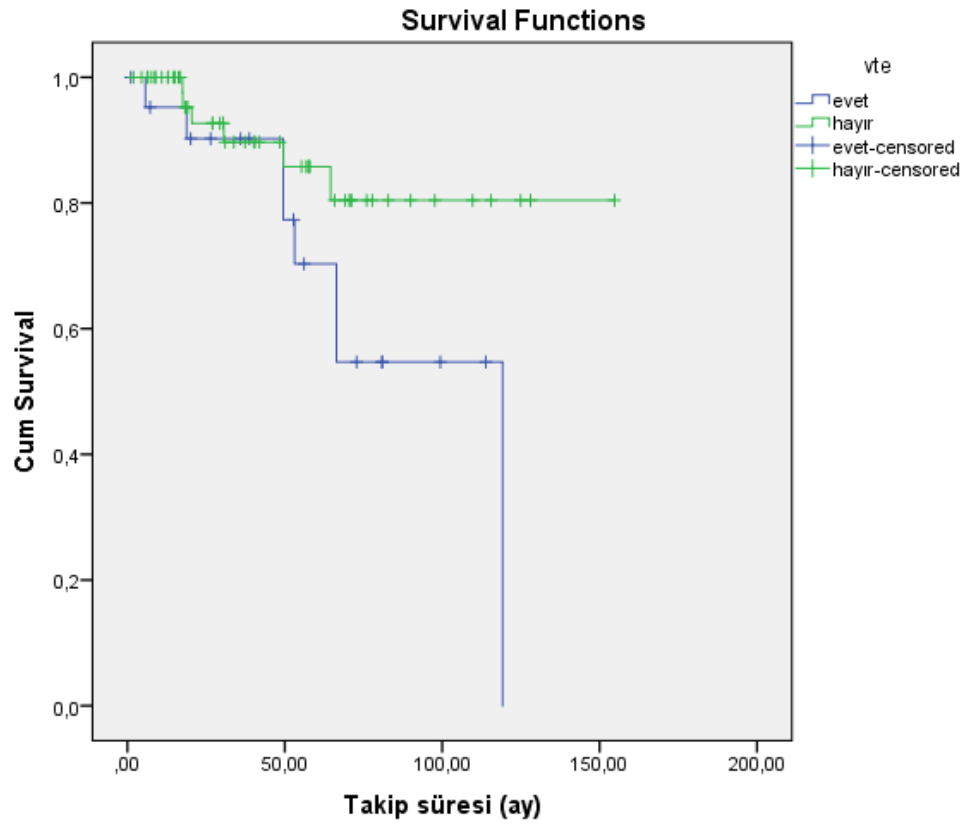
MM tanısı aldıktan sonra VTE gelişen 22 hasta incelendiğinde hastaların takiplerinde %40,91'inin eksitus olduğu bununla birlikte VTE gelişmeyen 56 hastanın takiplerinde ise %10,71'inin eksitus olduğu görülmüştür. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,004). Ancak tromboz sayısı ile sağ ve eksitus durumu arasındaki ilişki hakkında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır.

Tablo 13. VTE gelişimi ile sağ ve eksitus ilişkisi

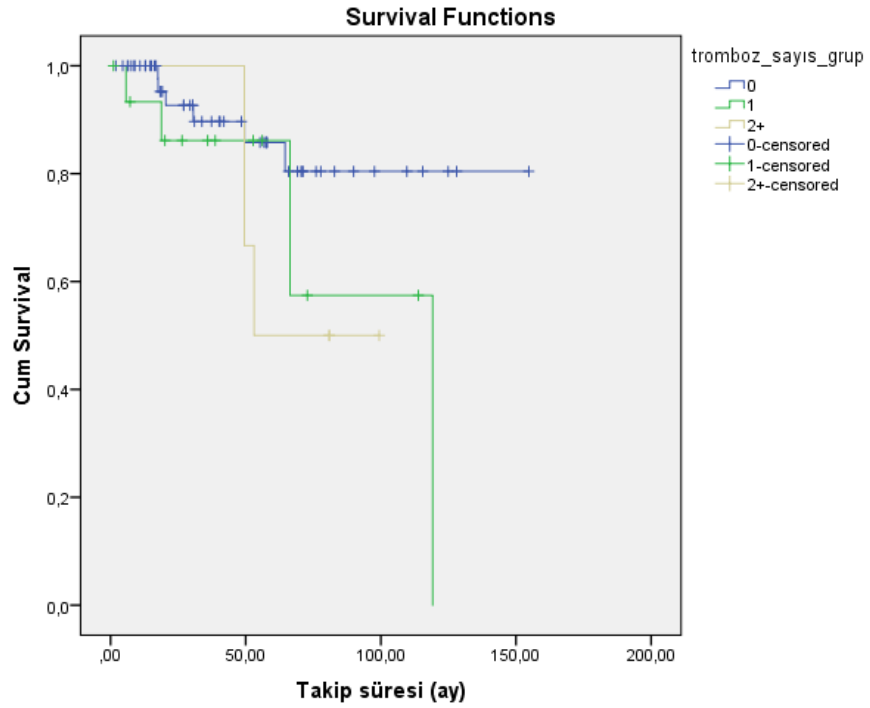
		Sağ-ex durumu						p
		Sağ		Ex		Toplam		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
VTE	Var	13	59,09	9	40,91	22	100,00	0,004
	Yok	50	89,29	6	10,71	56	100,00	
Tromboz sayısı	0	50	89,29	6	10,71	56	100,00	
	1	10	62,50	6	37,50	16	100,00	
	2+	3	50,00	3	50,00	6	100,00	
Toplam		63	80,77	15	19,23	78	100,00	

Ex: Eksitus

VTE'nin ortalama sağkalıma etkisi incelendiğinde; VTE gözlenen hasta grubunda ortalama sağkalımın $86,89 \pm 10,02$ ay olduğu, bununla birlikte VTE gözlenmeyen hasta grubunda ise ortalama sağkalımın $132,13 \pm 8,52$ ay olduğu saptanmıştır (p=0,039) (Şekil 2). Tromboz sayısı ile ortalama sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde ise tromboz görülmeyen hasta grubunda ortalama sağkalım $132,13 \pm 8,52$ ay, 1 tromboz gelişen hasta grubunda $89,28 \pm 13,07$ ay, 2 ve daha fazla tromboz görülen hastalarda ise $75,07 \pm 9,96$ ay olarak saptanmıştır (Şekil 3). Fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,113) (Tablo 14 ve Tablo 15).



Şekil 2.VTE gelişimi ile sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 3. Tromboz sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 14. VTE gelişimi ile sağkalım ilişkisi

VTE	Ortalama Sağ Kalım			Ortanca Sağ Kalım			p
	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Evet	86,89	10,02	67,26-106,53	119,20	0,00	.	0,039
Hayır	132,13	8,52	115,42-148,83	.	.	.	
Toplam	112,25	8,72	95,16-129,34	119,20	30,07	60,26-178,137	-

Log-rank testi

Tablo 15.Tromboz sayısı ile ortalama sağkalım ilişkisi

Tromboz sayısı	Ortalama Sağ Kalım			Ortanca Sağ Kalım			p
	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
0	132,13	8,52	115,42-148,83	-	-	.	0,113
1	89,28	13,07	63,66-114,90	119,20	0,00	.	
2+	75,07	9,96	55,55-94,59	53,10	-	.	

Log-rank testi

VTE'nin yanı sıra ortalama sağkalıma etki eden diğer faktörler incelendiğinde Tablo 16'da özetlendiği üzere hastalık evresi, RMC-I skoru, immobilité ve VKİ ortalama sağkalım ile ilişkili faktörler olarak göze çarpmaktadır.

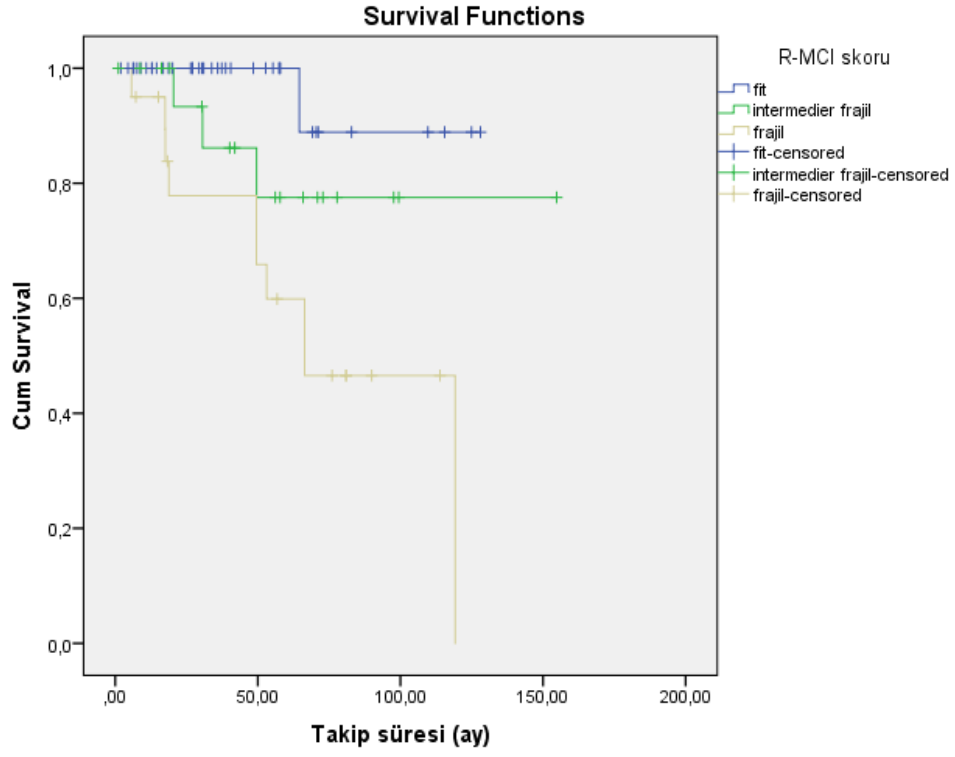
Tablo 16. Sağkalımı etkileyen faktörler

		Ortalama Sağkalım			Ortanca Sağkalım			p
		Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Yaş (Yıl)	<65	109,05	10,18	89,10-129,01	119,20	28,16	64,01-174,39	0,571
	65+	106,39	9,46	87,85-124,94	.	.	.	
Cinsiyet	Erkek	112,50	10,44	92,05-132,96	119,20	27,17	65,95-172,45	0,729
	Kadın	99,67	9,68	80,70-118,65	.	.	.	
Hastalık evresi	Evre 1	113,08	6,07	101,18-124,99	119,20	35,21	50,19-188,21	0,037
	Evre 2	85,66	6,43	73,07-98,26	.	.	.	
	Evre 3	88,69	17,51	54,38-123,01	66,43	22,52	22,30-110,57	
R-MCI skoru	Fit	121,01	6,66	107,96-134,05	.	.	.	0,001
	Intermedier fit	127,84	13,79	100,80-154,87	.	.	.	
	Frajil	76,83	10,81	55,64-98,02	66,43	13,68	39,62-93,24	
Otolog nakil	Yapılmış	108,59	7,56	93,77-123,41	119,20	39,32	42,13-196,27	0,194
	Yapılmamış	105,29	11,38	83,00-127,59	119,20	46,04	28,96-209,44	
Nüks	Gelişmiş	105,11	9,72	86,06-124,16	119,20	31,25	57,96-180,44	0,103
	Gelişmemiş	109,49	5,85	98,02-120,96	.	.	.	
İmmobilite	Var	24,12	3,74	16,79-31,44	18,83	.	.	0,043
	Yok	113,69	8,74	96,57-130,81	119,20	30,05	60,31-178,09	
Enfeksiyon*	.	.	.	.	.	.	.	-
Kororbid hastalık	Var	114,27	11,56	91,61-136,92	119,20	.	.	0,866
	Yok	100,15	8,60	83,30-117,00	119,20	39,55	41,67-196,73	
VKİ (kg/m ²)	<25	136,799	8,41	120,31-153,29	.	.	.	0,013
	≥25	85,694	9,08	67,91-103,48	119,20	0,00	.	
β-2 M (ng/mL)	<5500	101,26	6,55	88,42-114,10	119,20	27,28	65,73-172,67	0,747
	≥5500	118,51	15,62	87,89-149,13	.	.	.	
Albumin (g/dL)	<3,5	95,52	11,11	73,75-117,29	119,20	0,00	.	0,392
	≥3,5	122,34	9,39	103,92-140,75	.	.	.	
Kalsiyum (mg/dL)	<11	103,46	5,84	92,02-114,91	119,20	26,94	66,41-172,00	0,130
	≥11	79,47	28,87	22,88-136,05	64,53	51,49	0,00-165,45	

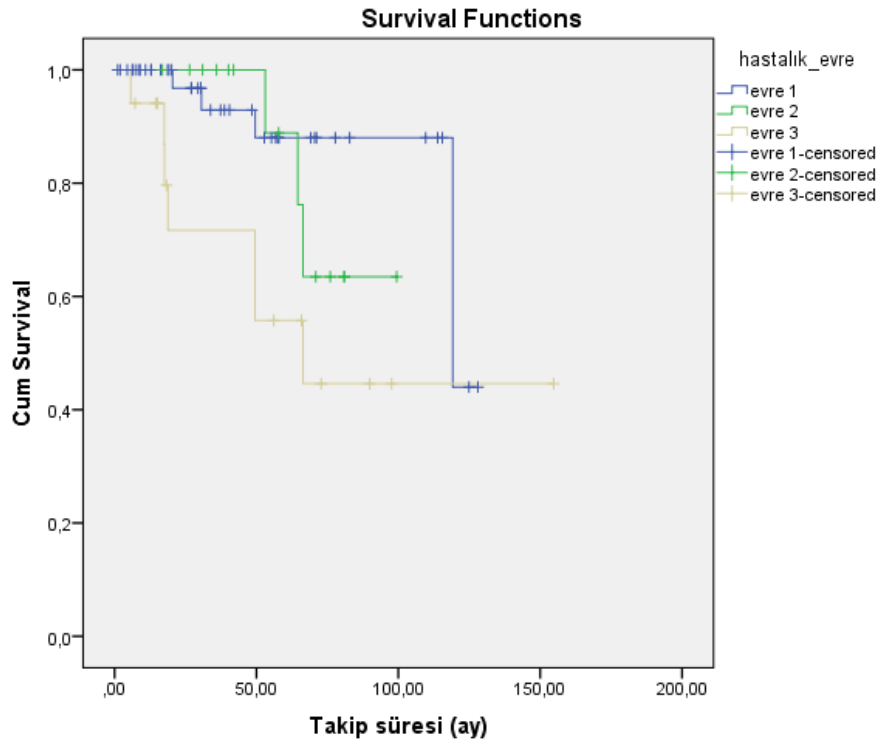
Log-rank testi

*Hastane yatışı veya enfeksiyonu olmayan hastaların tamamı sağ olduğu için (sansürlü veri) istatistiksel değerler hesaplanamamıştır.

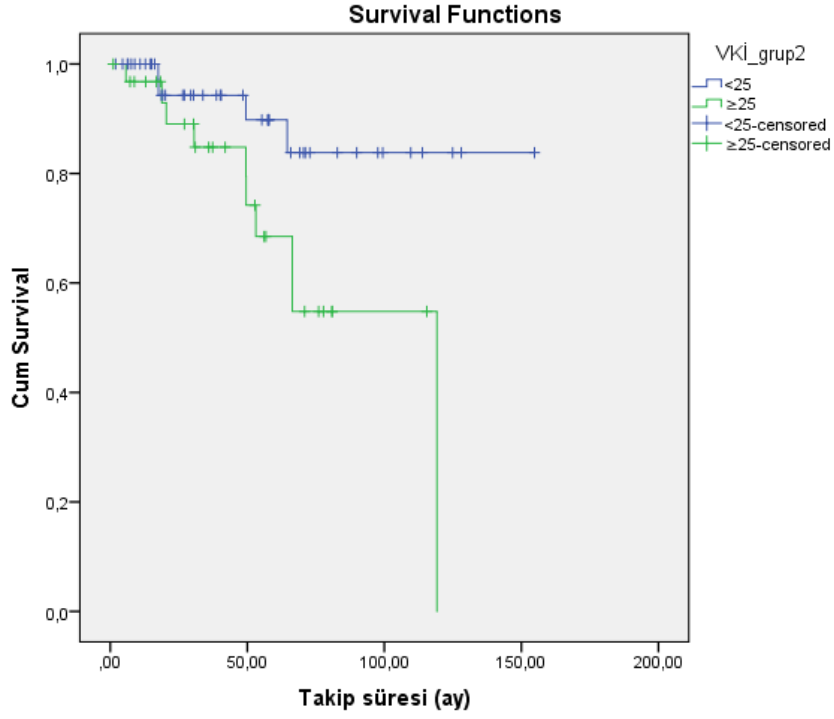
Şekil 4. RMC-I skoru ile sağkalım ilişkisi



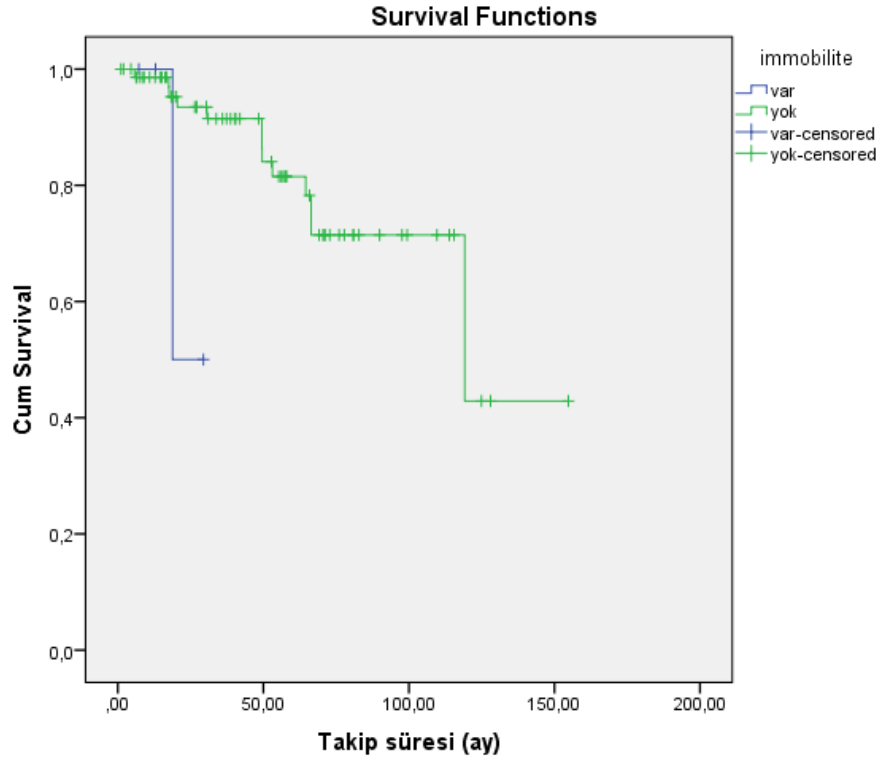
Şekil 5. Hastalık evresi ile sağkalım ilişkisi



Şekil 6. VKİ ile sağkalım ilişkisi



Şekil 7. İmmobilite ile sağkalım ilişkisi



İki değişkenli analizlerde (Kaplan-Meier analizinde) sağ kalımla ilişkili olduğu saptanan VTE, VKİ grubu, hastalık evresi ve R-MCI skoru değişkenlerinin dahil edildiği model ile cox regresyon analizi gerçekleştirildi. Buna göre birbirlerinden bağımsız olarak söz konusu değişkenler ile sağ kalım arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Cox regresyon analizi

		B (SE)	Wald	p	HR (%95 GA)
VTE	Hayır (ref)				
	Evet	0,37 (0,68)	0,30	0,586	0,69 (0,18– 2,61)
VKİ (kg/m ²)	<25 (ref)				
	≥25	1,07 (0,78)	1,90	0,168	2,92 (0,64– 13,41)
Hastalık evresi	Evre 1 (ref)				
	Evre 2	0,20 (0,81)	0,06	0,802	0,82 (0,17-3,97)
	Evre 3	1,17 (0,73)	2,53	0,111	3,21 (0,76-13,53)
R-MCI skoru	Fit (ref)				
	İntermedier frajil	0,81 (1,27)	0,41	0,521	2,26 (0,19-27,08)
	Frajil	1,91 (1,24)	2,38	0,123	6,74 (0,60-76,16)

5. TARTIŞMA

VTE yaşlılarda yüksek prevalansı olan ve yaşı >65 yıl olan nüfusun yüzde beşinden fazlasını etkileyen bir hastalıktır. Kansere hastalarında çoklu risk faktörleri de eklenince VTE insidansı 4,3 kat daha fazla görülmektedir. Hematolojik maligniteler arasında MM yaklaşık %10'luk bir VTE oranı ile bu tür komplikasyonlar geliştirme açısından yüksek bir risk taşımaktadır (75). İmmobilite, yaş, eşlik eden enfeksiyon varlığı, alınan tedaviler, tromboz öyküsü gibi faktörler trombotik komplikasyon riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır (76). Çalışmamızda eşlik eden komorbid hastalıklar, daha önce VTE öyküsü bulunması, VKİ'nin >25 kg/m²'den olması, RMC-I skoruna göre fragil olan hastalar, İMiD tedavisi alan hastalar VTE geçirme açısından riskli bulunmuştur.

Çalışmamızda VTE gelişen 22 hastanın cinsiyetleri incelendiğinde hastaların %54,50'sinin erkek ve %45,50'sinin kadın olduğu gözlemlenmiştir ve cinsiyet ile VTE gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Kato ve ark. (77) 1035 hasta ile yapmış oldukları çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde cinsiyet ile VTE gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, Zangari ve ark. (78) 668 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar talidomid ve diğer kemoterapileri alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış olup bu çalışmada kadınlarda talidomid alan grupta VTE gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur.

VTE gelişimi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde; çalışmamızda VTE gelişen hastaların %63,63'ü 65 yaş altı, %36,37'si ise 65 yaş ve üstü idi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanamadı. Zangari ve ark. (78) ve Kato ve ark. (77) çalışmalarında da çalışmamızla benzer şekilde yaşın VTE gelişimi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda VTE gelişen hastaların %63,7'sinin IgG, %27,3'ünün IgA, %4,5'inin IgM ve %4,5'inin serbest zincir paraprotein tipine sahip olduğu görülmüştür; ancak VTE gelişimi ile paraprotein tipi arasındaki ilişki hakkında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır. Kato ve ark. (77) 1035 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise paraprotein tipinin VTE gelişimi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde Covut ve ark. (79) çalışmalarında da paraprotein tipi ile VTE gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalık evresi ile VTE gelişimi arasında ilişki incelendiğinde Evre I hastaların %15,22'sinde, evre II hastaların %46,67'sinde ve evre III hastaların %47,06'sında tedavi sırasında VTE gelişimi gözlenmiştir; ancak bununla ilgili istatistiksel yorum yapılamamıştır (Pearson ki kare testi beklenen değerin 5'ten küçük olduğu göz oranı >%25 olması nedeniyle ki kare testi geçersiz olmuştur). Covut ve ark. (79) 575 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise VTE gelişen hastaların %42,60'ının Evre I, %26,20'sinin Evre II, %21,30'unun ise Evre III olduğu ve hastalık evresi ile VTE gelişimi arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır.

Hastalar başvuru anındaki klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde hastaların %51,28'inde eşlik eden karaciğer, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi en az bir komorbid hastalık öyküsü mevcut idi. Komorbid hastalığı mevcut olan hastalarda VTE gelişimi istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızın aksine Kato ve ark. (77) çalışmalarında yeni tanı alan MM hastalarında eşlik eden komorbid hastalıkların VTE gelişimine katkı sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Koh ve ark. (80) 360 MM tanılı hasta ile yapmış oldukları çalışmalarında da komorbid hastalık varlığının VTE gelişimi ile ilişkili olmadığı sonucu çıkmıştır.

Hoppe ve ark. (81) hastalarında tedaviyle ilişkili trombozun en çok %70 oranında alt ekstremitelerde olduğunu saptamışlardır. Schoen ve ark. (82) 4446 MM hastasıyla yaptıkları retrospektif çalışmada ise hastalarda en sık tromboz yeri %57,8 oranla alt ekstremiteler olarak saptanmış, bunu %15,3 ile pulmoner tromboembolizm ve %12,8 oranla da hem alt ekstremitelerde DVT hem de pulmoner tromboembolizm birlikteliği takip etmiştir. Çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer nitelikte en sık tromboz yeri alt ekstremitelerde DVT olduğu göze çarpmaktadır. Yine aynı çalışmalarda çalışmamız ile benzer şekilde daha önce VTE öyküsü varlığının tedavi ile ilişkili VTE gelişimine katkı sağladığına dair sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdan yola çıkılarak daha önce VTE öyküsü olan hastalarda tedaviyle ilişkili VTE gelişimini engellemek amacıyla profilaktik antikoagülan başlanması önemi öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda santral kateteri mevcut olan hastaların %14'ünde VTE geliştiği gözlenmiş; ancak santral kateter varlığı ile VTE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Santral kateteri olan hastalarda enfektif bir hadise geliştiğinde ise istatistiksel olarak yorum yapılamamasına karşın VTE gelişiminde artış gözlemlenmiştir. Hoppe ve ark. (81) çalışmalarında MM hastalarında kateter ilişkili trombozun %2,5 oranında görüldüğünü; kateter ilişkili enfeksiyon varlığında tromboz görülme sıklığının anlamlı derecede artış gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmamızda santral kateter varlığının tek başına VTE gelişimi ile ilişkili olmadığı; ancak başka faktörlerle birlikte bir araya geldiğinde VTE gelişimine katkı sağladığı sonucu çıkmaktadır. Santral kateteri olan hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve gerek duyulan hastalara VTE gelişimini engellemek amacıyla profilaktik antikoagülan başlanılmalıdır.

Schoen ve ark. (82) VKİ yüksek olan hastalarda VTE gelişiminin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda obezitenin mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da hastalar VKİ'leri <25 ve ≥ 25 kg/m^2 olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde; VKİ büyük olan grupta literatür ile uyumlu şekilde VTE gelişiminin yüksek ve obezitenin mortaliteyle ilişkili bir faktör olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Tedavi başlangıcında çoğu zaman hastaların VKİ'leri hesaplanmamakta ve olası VTE riskine karşı önlemler alınmamaktadır. Bu çalışmalardan da yola çıkılarak tedavi öncesi hastaların VKİ'leri hesaplanmalı ve riskli görülen hastalara VTE riskini minimize etmek için profilaktik amaçlı antikoagülan başlanmalıdır.

Çalışmamızda RMC-I skoruna göre frajil grupta olan hastalarda tedavi sırasında VTE gelişimi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda komorbid hastalığı mevcut olan grupta tedavi sırasında VTE gelişimi de anlamlı derecede fazla görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla RMC-I skoru ile VTE gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışma yoktur.

Literatürde alınan tedavi ile VTE gelişimi arasındaki ilişkiye dair birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalarda tek ajan olarak talidomid veya lenalidomid kullanımında VTE insidansı %5'in altında gözlenmekte olup, bu ajanların dexametazon ile kombinasyonu halinde ise VTE insidansında dramatik olarak artış görülmektedir.

Weber ve ark. (83) tek başına talidomid verilen yeni tanı MM hastalarında VTE insidansının %4 olduğunu saptamışlardır. Rajkumar ve ark. (84) ise yeni tanı almış talidomid ve deksametazonun kombinasyonu ile tedavi edilen MM hastalarında VTE insidansını %17,24 saptamışlardır.

Lenalidomidin deksametazon ile kombine halinde kullanılmasının VTE insidansında %25-75 arasında artış gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (84, 85). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde IMiD alan hastalarda VTE gelişimi, IMiD almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Proteozom inhibitörü olan bortezomib tek başına veya deksametazon ile kombinasyon halinde kullanıldığında VTE riskinde artış ile ilişkilendirilememiştir (86). Hatta Richardson ve ark. (87) bortezomibin talidomid veya lenalidomid ile kombinasyonunun VTE riskinde azalmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde VCD tedavisi ile VTE gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Aynı zamanda VRD ve VTD tedavileri ile de VTE gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Buradan lenalidomid veya talidomid tedavilerine bortezomib eklenmesinin tromboembolik olay riskini azaltıcı bir faktör olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda MM tanısı aldıktan sonra VTE gelişen 22 hasta incelendiğinde hastaların %40,91'inin takiplerinde eksitus olduğu bununla birlikte VTE gelişmeyen 56 hastanın ise %10,71'inin takiplerinde eksitus olduğu görüldü. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca VTE'nin ortalama sağkalıma etkisi incelendiğinde; VTE gözlenen hasta grubunda ortalama sağkalımın $86,89 \pm 10,02$ ay olduğu, bununla birlikte VTE gözlenmeyen hasta grubunda ise ortalama sağkalımın $132,13 \pm 8,52$ ay olduğu saptandı. Venöz emboli olanlarda mortalite anlamlı derecede yüksekti. Schoen ve ark. (82) tedaviye yeni başlanmış MM hastalarında VTE gelişimi ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, VTE gelişiminin ilk 6 ayda %67 oranında artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Kristinsson ve ark. (88) VTE gelişen MM'li hastaların 1, 5 ve 10 yıllık takiplerinde VTE gelişmemiş hastalara kıyasla daha yüksek mortaliteye sahip olduğunu bulmuşlardır.

MM hastalarında VTE gelişimini öngörmek için IMPEDE ve SAVED VTE risk sınıflaması geliştirilmiş olup; IMPEDE skorlamasında immunmodülatör ilaç kullanımına, vücut kitle indeksine, pelvik/kalça/femur fraktürünün olmasına, EPO kullanım öyküsüne, deksametazon kullanımına, etnik kökene, MM tanısı öncesinde VTE öyküsü olmasına, tünelli veya santral kateter öyküsü bulunmasına, terapötik DMAH veya varfarin kullanımına ve profilaktik DMAH veya aspirin kullanımına bakılmaktadır (79). SAVED skoru risk değerlendirme modelinde ise 5 değişken yer almaktadır (Önceki cerrahi, Asyalı ırk, VTE öyküsü, ≥ 80 yaş, deksametazon dozu) (89). Çalışmamızda IMPEDE ve SAVED VTE risk sınıflamasındaki parametrelerin birçoğu incelenmiş olup, hasta verilerine ulaşımındaki güçlük nedeniyle bazı parametrelere bakılamamıştır. Bunun için hastaların IMPEDE ve SAVED VTE riski hesaplanamamıştır.

Çalışmamızın birkaç kısıtlaması mevcuttu. Birincisi çalışmanın retrospektif olarak tasarlanmış olması en önemli kısıtlayıcı faktör idi. İkinci kısıtlayıcı faktör ise çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması ve verilerine ulaşılamayan hastaların dışlanması nedeniyle hasta seçimi yanlılığı idi. Üçüncüsü çalışmamızda genetik verilere ulaşımındaki güçlük nedeniyle hastaların evrelendirilmesi R-ISS yerine ISS'ye göre yapılmış idi. Son olarak ülke çapında kullanılan ölüm bildirim sistemine ulaşılamaması nedeniyle hastanemiz dışında ölen hastaların ölüm nedenlerine ulaşılmamıştır. Bu bağlamda çalışmamızda VTE kaynaklı ölüm oranları incelenememiştir ve bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak komorbid hastalığın varlığı, daha önce VTE öyküsü bulunması, $VKI > 25 \text{ kg/m}^2$ olması, RMC-I skoruna göre fragilite olması ve tek başına IMiD tedavisinin alınmış olması MM tanılı hastalarda tromboz gelişimi için risk faktörüdür. Literatürde MM'de tromboz gelişen hastaların risk faktörlerine yönelik birçok çalışma olsa da halen araştırmaya açıktır. Ülkemizdeki MM ile ilgili tromboz çalışmaları kısıtlı sayıdadır. Hastanemizin bölge hastanesi olması dolayısıyla çalışmamızla ülke verilerine katkı yaptığımız düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Yaş ve cinsiyet ile VTE gelişimi arasında ilişki saptanmadı.
2. Eşlik eden komorbid hastalık varlığı VTE gelişimine etki eden bir faktör olarak gözlemlendi.
3. Daha önce VTE öyküsü bulunmasının MM tedavisine bağlı VTE gelişim riskini artıran bir faktör olduğu görüldü.
4. Santral katater varlığının VTE gelişimine katkı sağlamadığı, ancak enfeksiyon gibi ikincil bir etmen ile bir araya geldiğinde VTE gelişim riskini arttırdığı görüldü.
5. $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda VTE gelişiminde anlamlı bir artış olduğu saptandı.
6. RMC-I skoruna göre fragil olan hastalarda VTE gelişiminde artış saptandı.
7. VCD, VRD, KRD ve VAD alan hastalarda alınan tedavi ile VTE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; ancak tek başına IMiD alan hastalarda VTE gelişimi, IMiD almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.
8. Hastalarda VTE gelişiminin en çok tedavinin birinci yılında olduğu görüldü. En sık tromboz yerinin alt ekstremitelerde DVT olduğu belirlendi.
9. VTE gelişiminin sayıdan bağımsız olarak ortalama sağkalımı azaltıcı bir faktör olduğu belirlendi.
10. RMC-I skoru, immobilité ve VKİ'nin ortalama sağ kalım ile ilişkili faktörler olduğu gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Brigle K, Rogers B, editors. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*; 2017:225-236.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(11):2667-74.
3. Kazandjian D, editor Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in oncology*; 2016: 676-681.
4. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. Diagnostik und therapie des multiplen myeloms. *Dtsch Arztebl*. 2016;113(27-28):470-6.
5. Catovsky D, Ikoku N, Pitney W, Galton D. Thromboembolic complications in myelomatosis. *Br Med J*. 1970;3(5720):438-9.
6. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(21):2123-32.
7. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254.
8. 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.
9. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(6):443-59.
10. 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: 21-33.
11. Ogmundsdottir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, Ólafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. *Haematologica*. 2005;90(1):66-71.
12. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;85(11):2385-90.
13. Koessel SL, Theis MK, Vaughan TL, Koepsell TD, Weiss NS, Greenberg RS, et al. Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology*. 1996;4-8.

14. Hosgood HD, Baris D, Zahm SH, Zheng T, Cross AJ. Diet and risk of multiple myeloma in Connecticut women. *Cancer Causes & Control*. 2007;18(10):1065-76.
15. Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Nieters A, Rüdiger T, Raaschou-Nielsen O, et al. Fruit and vegetable consumption and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes & Control*. 2007;18(5):537-49.
16. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagiou P, Trichopoulos D, Levi F, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *International Journal of Cancer*. 2000;86(3):425-8.
17. Brown LM, Gibson R, Burmeister LF, Schuman LM, Everett GD, Blair A. Alcohol consumption and risk of leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and multiple myeloma. *Leukemia research*. 1992;16:979-84.
18. Andreotti G, Katz M, Hoering A, Van Ness B, Crowley J, Morgan G, et al. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(6):1450-9.
19. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer*. 2007;120(S12):40-61.
20. Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR, Ross JA. Anthropometric characteristics and risk of multiple myeloma. *Epidemiology*. 2005;691-4.
21. Pan SY, Johnson KC, Ugnat A-M, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *American journal of epidemiology*. 2004;159(3):259-68.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
23. Oh SW, Yoon YS, Shin S-A. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4742-54.
24. Sonoda T, Ishida T, Mori M, Sakai H, Noguchi M, Imai K. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(1):33-6.
25. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1996;14-26.
26. Nanni O, Falcini F, Buiatti E, Bucchi L, Naldoni M, Serra P, et al. Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forlì, Italy. *Cancer Causes & Control*. 1998;9(3):277-83.
27. Bezabeh S, Engel A, Morris CB, Lamm SH. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case-control literature. *Environmental health perspectives*. 1996;104(suppl 6):1393-8.

28. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *Journal of epidemiology*. 2001;11(6):249-54.
29. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(22):5412-7.
30. Murray D, Kumar SK, Kyle RA, Dispenzieri A, Dasari S, Larson DR, et al. Detection and prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a study utilizing mass spectrometry-based monoclonal immunoglobulin rapid accurate mass measurement. *Blood cancer journal*. 2019;9(12):1-7.
31. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(21):1565-71.
32. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(25):1951-2.
33. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(3):431-6.
34. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(6):809-15.
35. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4848-57.
36. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2002;137(12):955-60.
37. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, Buadi F, Gertz MA, Kumar S, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(7):1343-50.
38. Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *British journal of haematology*. 2009;145(2):151-63.
39. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2006;354(19):2079-80.
40. 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. *The lancet oncology*. 2010;11(1):29-37.

41. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(15):1993-9.
42. van Marion AM, Auwerda JJ, Lisman T, Sonneveld P, De Maat M, Lokhorst HM, et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leukemia research*. 2008;32(7):1078-84.
43. 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.
44. Fujita J, Mestre JR, Zeldis JB, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Clinical cancer research*. 2001;7(11):3349-55.
45. Sohn RH, Deming CB, Johns DC, Champion HC, Bian C, Gardner K, et al. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B. *Blood*. 2005;105(10):3910-7.
46. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Cavalli M, Patriarca F, Rossi D, et al. A Phase III Study of Enoxaparin vs Aspirin vs Low-Dose Warfarin as Thromboprophylaxis for Newly Diagnosed Myeloma Patients Treated with Thalidomide Based-Regimens. *Blood*. 2009;114(22):492.
47. Palumbo A, Cavallo F, Yehuda DB, Omedè P, Siniscalchi A, Cavalli M, et al. A Prospective, Randomized Study of Melphalan, Prednisone, Lenalidomide (MPR) versus Melphalan (200 Mg/M2) and Autologous Transplantation (Mel200) in Newly Diagnosed Myeloma Patients: An Interim Analysis. *Blood*. 2009;114(22):350.
48. O'Brien J, Duncan H, Kirsh G, Allen V, King P, Hargraves R, et al. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355(9212).
49. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):381S-453S.
50. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *JBJS*. 2009;91(7):1756-7.
51. Ikhlague N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *American journal of hematology*. 2006;81(6):420-2.
52. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *British journal of haematology*. 2010;150(1):28-38.

53. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2008;6(9):1474-7.
54. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *British journal of haematology*. 2004;126(5):715-21.
55. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
56. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F, Bolejack V, Fink L, Tricot G. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2007;18(7):595-8.
57. Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(1):132-5.
58. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(1):43-51.
59. Annesley T, Burritt M, Kyle R, editors. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 1982; 572-575.
60. Kariyawasan C, Hughes D, Jayatillake M, Mehta A. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007;100(10):635-40.
61. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Elomaa I, Virkkunen P. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *The Lancet*. 1992;340(8827):1049-52.
62. Landgren O, Rajkumar SV. New developments in diagnosis, prognosis, and assessment of response in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(22):5428-33.
63. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(22):2806.
64. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(24):2955-62.
65. 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.
66. Binder M, Rajkumar S, Ketterling R, Greipp P, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Prognostic implications of abnormalities of chromosome 13 and the presence of multiple cytogenetic high-risk abnormalities in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2017;7(9):e600-e.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Redefining myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2012;9(9):494-6.
 70. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):474.
 71. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(9).
 72. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab M, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(9):1902-8.
 73. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(26):3279-87.
 74. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J clin Oncol*. 2010;28(30):4621-9.
 75. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti B, Pantani L, Cavo M. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(3):209-19.
 76. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-8.
 77. Kato A, Takano H, Ichikawa A, Koshino M, Igarashi A, Hattori K, et al. A retrospective cohort study of venous thromboembolism(VTE) in 1035 Japanese myeloma patients treated with thalidomide; lower incidence without statistically significant association between specific risk factors and development of VTE

- and effects of thromboprophylaxis with aspirin and warfarin. *Thromb Res.* 2013;131(2):140-4.
78. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F, Bolejack V, Fink L, Tricot G. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18(7):595-8.
 79. Covut F, Ahmed R, Chawla S, Ricaurte F, Samaras CJ, Anwer F, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2021;193(6):1213-9.
 80. Koh Y, Bang SM, Lee JH, Yoon HJ, Do YR, Ryoo HM, et al. Low incidence of clinically apparent thromboembolism in Korean patients with multiple myeloma treated with thalidomide. *Ann Hematol.* 2010;89(2):201-6.
 81. Hoppe A, Rupa-Matysek J, Małeckı B, Dytfeld D, Hoppe K, Gil L. Risk Factors for Catheter-Related Thrombosis in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10).
 82. Schoen MW, Carson KR, Luo S, Gage BF, Li A, Afzal A, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma is associated with increased mortality. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1203-10.
 83. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):16-9.
 84. Rajkumar S, Jacobus S, Callander N, editors. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Society of Hematology Annual Meeting*; 2007.
 85. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood.* 2006;108(1):403-4.
 86. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-9.
 87. Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Munshi N, et al. Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma. Expert review of anticancer therapy. 2008;8(7):1053-72.
 88. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Schulman S, Landgren O. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica.* 2012;97(10):1603-7.
 89. Dima D, Li A, Granat LM, Dhillon P, Chamseddine F, Yalamanchali A, et al. External validation of the SAVED score for venous thromboembolism risk

stratification in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory drugs. *Br J Haematol.* 2023; 11299–11300.



8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/557-580

16.09.2022

Sayın Doç Dr Memiş Hilmi ATAY

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Multipl Myelom'da tromboz gelişen hastaların risk faktörlerinin araştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2022/396 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 24.08.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

EK 2. Orijinallik Raporu

% 12	% 10	% 2	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%3
3	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	%2
4	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
5	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	vs1.doczz.fr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.lis.org İnternet Kaynağı	<%1
9	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1