



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TEŞHİS EDİLEN MULTİPLE MYELOM TANILI
HASTALARDA PROGNOZ TAYİNİNDE SİSTEMİK İMMUN
İNFLAMATUAR İNDEKS VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR
YANIT İNDEKSLERİNİN YERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Meliha Merve TEKİN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DURAN

2025-AFYONKARAHİSAR

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TEŞHİS EDİLEN MULTİPLE MYELOM TANILI
HASTALARDA PROGNOZ TAYİNİNDE SİSTEMİK İMMUN
İNFLAMATUAR İNDEKS VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR
YANIT İNDEKSLERİNİN YERİ**

Hazırlayan

Dr. Meliha Merve TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DURAN

AFYONKARAHİSAR-2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Yeni Teşhis Edilen Multiple Myelom Tanılı Hastalarda Prognoz
Tayininde Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks ve Sistemik İnflamatuar Yanıt
İndekslerinin Yeri

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Meliha Merve Tekin

Tez Savunma Tarihi: 21.05.2025

Tez Kabul Tarihi: 21.05.2025

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Duran

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Duran

İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Alper Sarı

İç Hastalıkları A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emek, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen; tezimin belirlenmesi, planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana destek olan değerli hocam, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Duran’a,

Asistanlık eğitim ve çalışma hayatım süresince büyük emekleri olan başta değerli hocam Prof. Dr.Meltem Baykara olmak üzere tüm hocalarıma,

Bu günlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime,

İstatistik ve tez sürecimde her türlü yardımını esirgemeyen abim Doç. Dr.Hasan Çağrı Yıldırım’a ve asistan arkadaşım Abdullah Avlağı’na,

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarımla Hatice Şeyda Ceyhan ve Maryam Mammadzada’ya,

Bu yorucu ve yoğun süreç içerisinde her zaman yanımda olan, beni çalışmalarım sırasında her daim teşvik eden, desteğini ve sevgisini daima hissettiren canım eşim Emre Tekin’e,

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Meliha Merve TEKİN

Afyonkarahisar, Mayıs 2025

YENİ TEŞHİS EDİLEN MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARDA PROGNOZ TAYİNİNDE SİSTEMİK İMMUN İNFLAMATUAR İNDEKS VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSLERİNİN YERİ

Arş. Grv. Dr. Meliha Merve TEKİN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Mayıs 2025

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Mustafa DURAN

ÖZET

Amaç: Multiple Myelom (MM) tedaviye dirençli ve biyolojik olarak heterojen bir plazma hücre hastalığıdır (1). Çalışmamızda yeni tanı MM hastalarında SII ve SIRI düzeylerini değerlendirmek ve bu parametrelerin prognoz tayinindeki yerini araştırmak, bu indekslerin hastalık evresi, organ tutulum düzeyi ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi değerlendirmek ve MM'nin yönetiminde inflamasyon temelli biyobelirteçlerin klinik kullanıma uygunluğunu ve bu parametrelerin mevcut evreleme sistemlerine olası katkılarını ortaya koymak böylece, daha bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik önemli veriler sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2015-31.12.2023 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran MM tanılı, kriterlere uyan 69 hasta retrospektif incelendi. Hastalardan tanı anında alınan kanlardan hemogram, β 2-mikroglobulin, sedim, crp, LDH, kreatinin, kalsiyum, IgA, IgG, IgM, albümin, globülin değerleri ve MRI-PET-CT tetkiklerine bakılmış olup sistemik immün inflamasyon indeksi ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerlerinin prognoz tayinindeki yeri değerlendirilecektir. SII ve SIRI aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$SII = (Nötrofil \times Trombosit) / Lenfosit$ ve $SIRI = (Nötrofil \times Monosit) / Lenfosit$

Bulgular: Çalışmamızda 69 MM hastası değerlendirildi (41 erkek, 28 kadın). Ortalama yaş 68,3 yıl, takip süresi 36,2 ay olarak bulundu. Hastaların %44,9'u takip süresinde exitus olmuştur. Ortalama genel sağkalım $58,05 \pm 5,02$ ay, tahmini ortanca sağkalım süresi 53,3 aydır. Hemogloblin, NLO, trombosit, kreatinin, CRP, LDH, ISS evre ve β 2-mikroglobulin düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$). SII $< 291,78$ ve SIRI $< 0,7868$ olan gruplarda sağkalım daha uzun bulundu. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde yüksek CRP, LDH, kreatinin, SII, SIRI ve düşük hemoglobin düzeylerinin sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak SII ve SIRI, MM'de klinik ve biyolojik süreçlerin değerlendirilmesinde ve prognostik gösterge olarak önemli birer araç olabilir. Çalışmamızda, SII için belirlenen cut-off değeri 291,78 ve SIRI için ise 0,7868 olarak belirlenmiştir. Özellikle, SII ve SIRI değerleri yüksek olan hastalarda daha düşük bir sağ kalım süresi gözlemlenmiş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, Genel Sağkalım, Prognoz, SII, SIRI

**THE ROLE OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX AND
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE INDICES IN PROGNOSTIC
EVALUATION OF NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA
PATIENTS**

**Research Assistant Doctor Meliha Merve TEKİN
Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Thesis**

MAY 2025

Supervisor: Doctor Instructor Mustafa DURAN

ABSTRACT

Objective: Multiple Myeloma (MM) is a treatment-resistant and biologically heterogeneous plasma cell disorder (1). In our study, we aimed to evaluate the levels of SII and SIRI in newly diagnosed MM patients and investigate the role of these parameters in prognosis determination. We also assessed the relationship of these indices with disease stage, degree of organ involvement, and laboratory findings. Furthermore, we aimed to demonstrate the clinical applicability of inflammation-based biomarkers in the management of MM and their potential contributions to existing staging systems. Thus, the study seeks to provide important data to support the development of more individualized treatment approaches and to improve patients' quality of life.

Materials and Methods: In this retrospective study, 69 MM patients diagnosed between 2015 and 2023 at Afyonkarahisar Health Sciences University were analyzed. Blood tests at diagnosis included hemogram, β 2-microglobulin, CRP, LDH, creatinine, calcium, immunoglobulins, and MRI-PET-CT. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) was evaluated. Calculations: $SII = (\text{Neutrophils} \times \text{Platelets}) / \text{Lymphocytes}$
 $SIRI = (\text{Neutrophils} \times \text{Monocytes}) / \text{Lymphocytes}$

Results: In our study, 69 MM patients were evaluated (41 males, 28 females). The average age was 68.3 years, and the follow-up duration was 36.2 months. During the follow-up period, 44.9% of the patients died. The mean overall survival was 58.05 ± 5.02 months, and the estimated median survival time was 53.3 months. A significant difference was found between survival and levels of hemoglobin, NLR, platelet count, creatinine, CRP, LDH, ISS stage, and β 2-microglobulin ($p < 0.05$). Groups with $SII < 291.78$ and $SIRI < 0.7868$ showed longer survival. In univariate Cox regression analysis, high levels of CRP, LDH, creatinine, SII, SIRI, and low hemoglobin levels were found to negatively affect survival.

Conclusion: In conclusion, SII and SIRI may serve as important tools for evaluating clinical and biological processes and as prognostic indicators in multiple myeloma. In our study, the cut-off value for SII was determined to be 291.78, and for SIRI, 0.7868. Notably, patients with higher SII and SIRI values exhibited shorter overall survival, and this finding was statistically significant.

Keywords: Multiple Myeloma, Overall Survival, Prognosis, SII, SIRI

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Myelom	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Multiple Miyelom’da İnflamasyon ve İmmün Sistem.....	6
2.1.6. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamapati	7
2.1.7. Smoldering Multiple Miyelom (SMM).....	7
2.1.8. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları	8
2.1.8.1. Anemi.....	10
2.1.8.2. Kemik Lezyonları.....	10
2.1.8.3. Hiperkalsemi	11
2.1.8.4. Böbrek hasarı	12
2.1.8.5. Enfeksiyonlar	13
2.1.8.6. Nörolojik Komplikasyonlar	14
2.1.8.7. Venöz Tromboemboli	14
2.1.8.8. Hiperviskozite	14
2.1.9. Kemik İliği Biyopsi Bulguları.....	15
2.1.10. Görüntüleme.....	15
2.1.11. Tanı Evreleme ve Prognoz	16

2.1.11.1. Tanı	16
2.1.11.2 Evreleme	18
2.1.11.3. Prognoz	20
2.1.12 Multiple Miyelomda Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Etik Kurul Onayı.....	26
3.2. Çalışma Grubu	26
3.3. Çalışma Planı	26
3.4. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AL : Amiloid Hafif Zincir

APRIL: Proliferasyon indükleyici ligand

Ark. : Arkadaşları

AUC : Eğri Altında Kalan Alan

BAFF : B Hücresi Aktive Edici Faktör

BT : Bilgisayarlı Tomografi

β 2M : Beta 2 Mikroglobülin

CBC:Tam Kan Sayımı

CCND1 : Siklin D1

CCND2 : Siklin D2

CCND3 : Siklin D3

CRAB: Hiperkalsemi, Renal Yetmezlik, Anemi ve Kemiklerde Litik Lezyonlar

CRP : C reaktif protein

Del:delesyon

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

D-KRCd:Daratumumab-Karfilzomib, lenalidomid, siklofosfamid ve deksametazon

D-KRd: Daratumumab-Karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon

D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid, deksametazon

DSS: Durie-Salmon Evrelemesi

D-VCd: Daratumumab-Bortezomib, siklofosfamid deksametazon

D-VMP: daratumumab-bortezomib -melfelan-prednizon

D-VRd: Daratumumab-Bortezomib, lenalidomid, deksametazon

D-VTd: Daratumumab-Bortezomib, talidomid, deksametazon

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EPO : Eritropoetin

ERK: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDG-PET/BT: Florodeoksi Glukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografisi

FGFR3 : Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

FLC: Serbest Hafif Zincir

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HR: Hazard ratio (Rölatif Risk)
Ig : İmmünglobulin
IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1
IgH: İmmünglobulin ağır zincir
IL-6 : İnterlökin-6
IMiD : Immunomodülatör İlaç Grubu
IMWG: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IRd : Ixazomib, Lenalidomide, dexamethasone
ISS : Uluslararası evreleme sistemi
LDH : Laktat dehidrogenaz
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK: Mitojen Aktive Edilmiş Protein Kinaz Kinazı
MRG /MRI : Magnetik Rezonans Görüntüleme
MGUS : Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
MHC: Majör Histouyumluluk Kompleksi
MM : Multipl Myelom
NFκB : Nükleer Faktör Kappa B
NIK: NF-κB İndükleyici Kinaz
NK: Doğal Öldürücü
NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı
OKHN : Otolog kök hücre nakli
OKİT : Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
OS : Genel Sağkalım
PET-BT : Pozitron Emisyon Tomografi
PI : Proteazom İnhibitörleri
PCLI : Plazma hücre labeling indeks
POEMS : Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M Proteini Ve Cilt Değişiklikleri
PTH-rP : Paratiroid Hormon Related Peptit
RANKL : Reseptör Aktivator Nükleer Kappa Ligand
RB:retinoblastom geni
RBC: Eritrosit
RDW : Eritrosit dağılım genişliği

rHuEPO : Rekombinant İnsan Eritropoetini
R-ISS : Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi
SII : Sistemik immun inflamatuvar indeks
SIRI : Sistemik inflamasyon yanıt indeksi
SMM : Smoldering Multiple Myelom
t:translokasyon
TP 53: Tümör protein 53
TRAF: TNF reseptörü ile ilişkili faktör
VRD: bortezomib+Lenalidomid+ Deksamatezon
VTE : Venöz Tromboembolizm
WBC: Beyaz kan hücresi(Lökosit)
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. MM hastalarında ilk incelemeler	17
Tablo 2. IMWG tarafından belirlenen MM için revize edilmiş tanı kriterleri	18
Tablo 3. Multipl Miyelom için evreleme sistemleri.....	19
Tablo 4. Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (R-ISS)	19
Tablo 5. Multipl Myelomda Konakla İlgili ve Tümörle İlgili Olumsuz Prognostik Faktörler	21
Tablo 6. Demografik özellikleri.....	28
Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları	28
Tablo 8. Multipl Miyelom tanımlayıcı olaylar.....	29
Tablo 9. ISS evre dağılımları	29
Tablo 10. Genel sağkalım (OS) analizi	30
Tablo 11. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ROC analizi	30
Tablo 12. Laboratuvar bulguları için genel sağkalım (OS) analizi.....	32
Tablo 13. SII ROC analizi.....	32
Tablo 14. SII için genel sağkalım (Os) analizi.....	33
Tablo 15. SIRI ROC analizi	34
Tablo 16. SIRI için genel sağkalım (OS) analizi	35
Tablo 17. SII ve SIRI cutoff değerlerine göre 12. ve 24. ay sağkalım oranları	36
Tablo 18. SII ve SIRI ile anlamlı değişkenlerin Cox-Regresyon analizi.....	36
Tablo 19. SII ve SIRI ile anlamlı değişkenlerin korelasyon analizi	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Transplantasyona uygun yeni tanı hastalarda tedavi şeması.....	24
Şekil 2. Transplantasyona uygun olmayan yeni tanı hastalarda tedavi şeması.....	25
Şekil 3. MM alt tiplerinin hasta dağılımı (n).....	29
Şekil 4. Genel sağkalım (OS) analizi	30
Şekil 5. NLO ROC analizi	31
Şekil 6. SII ROC analizi.....	33
Şekil 7. SII için genel sağkalım (OS) analizi	34
Şekil 8. SIRI ROC analizi	34
Şekil 9. SIRI için genel sağkalım (OS) analizi	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Myelom (MM) tedaviye dirençli ve biyolojik olarak heterojen bir plazma hücre hastalığıdır (2). Kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin kontrolsüz şekilde çoğalmasıyla karakterize olup, bu durum işlevsiz, anormal immünoglobulinlerin ya da immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimine yol açar. Bu anormal immünoglobulinlerin birikmesi ve plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücrelerle etkileşime girmesi, anemi, kemik lezyonları, enfeksiyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, yorgunluk ve ağrı gibi çeşitli klinik sorunların gelişmesine neden olur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırma sistemi, MM'yi daha az ciddi plazma hücre bozuklukları olan monoklonal gammopati (MGUS), soliter kemik plazmasitoması, ekstraosseöz plazmasitoma ve monoklonal immünoglobulin birikim hastalıklarından ayıran bir temel oluşturur. MM, ikinci en yaygın hematolojik malignitedir (3-7).

MM gelişiminde, sitokinler ve kemokinler, malign plazma hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki karmaşık etkileşimleri destekleyerek hastalığın ilerlemesine katkı sağlar(8). Bu moleküller, kemik iliği ortamında anormal plazma hücrelerinin büyümesini teşvik ederken, aynı zamanda çevredeki inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (1).

Son yıllarda, tümör mikroçevresinin rolü ve özellikle mikroçevrede yer alan inflamatuvar hücreler ve mediatörlerin etkisi üzerine yapılan araştırmalar yoğunlaşmıştır. Tümör mikroçevresi, maligniteyi destekleyen bir ortam oluşturur ve bu ortam; periferik lökositler, nötrofiller, lenfositler, trombositler ve akut faz proteinleri gibi inflamatuvar yanıtı katkı sağlayan çeşitli bileşenlerden oluşur. Bu unsurlar, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtı açısından önemli ipuçları sunar. Mikroçevrenin bu bileşenleri, kolaylıkla tespit edilebilir özelliklere sahip olmaları nedeniyle hem tanı hem de prognoz açısından değerlidir (1, 9).

Sistemik inflamasyon indeksi (SII), vücudun genel inflamasyon ve bağışıklık durumunu ölçmek için kullanılan etkili bir biyobelirteçtir (10). SII, nötrofil sayısının trombosit sayısı ile çarpılması ve ardından lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Bu indeks, bağışıklık sisteminin inflamatuvar ve immünolojik bileşenlerinin dengesini yansıtarak, hastalık progresyonunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede değerli bir araç sunar (1).

Yüksek SII seviyeleri, genellikle artmış inflamasyon ve immünosupresyonu işaret eder. Çeşitli çalışmalar, SII'nin yükselmiş değerlerinin, belirli solid tümörlerde daha kötü prognoz ve artmış hastalık insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, SII'nin malignitelerin klinik yönetiminde potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (1).

Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI), ilk kez 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir inflamatuvar biyobelirteçtir. SIRI, inflamasyon ve bağışıklık durumunu değerlendiren bir indeks olup, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$\text{SIRI} = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit}) / \text{Lenfosit}$$

Bu indeks, nötrofil ve monosit seviyelerindeki artış ile lenfosit düzeylerindeki azalmayı bir araya getirerek inflamatuvar yanıtın şiddetini ve immün baskılanmayı yansıtır. SIRI'nin artmış değerleri, özellikle kanser gibi inflamasyonla ilişkili hastalıklarda kötü prognoz ve artmış hastalık yükü ile ilişkilendirilmiştir.

Qi ve ekibinin yaptığı çalışmalar, SIRI'nin solid tümörlerden hematolojik malignitelere kadar geniş bir hastalık yelpazesinde prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu özellikleriyle SIRI, klinik pratiğe önemli bir katkı sunmaktadır (11).

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı konulan MM hastalarında SII ve SIRI düzeylerini değerlendirmek ve bu parametrelerin prognoz tayinindeki yerini araştırmaktır. Bu indekslerin hastalık evresi, organ tutulum düzeyi ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Bu araştırma, MM'nin yönetiminde inflamasyon temelli biyobelirteçlerin klinik kullanıma uygunluğunu ve bu parametrelerin mevcut evreleme sistemlerine olası katkılarını ortaya koymayı hedeflemektedir. Böylece, daha bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik önemli veriler sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Myelom

2.1.1. Tanım

Kahler hastalığı olarak da bilinen MM osteoklast aktivitesini artıran ve osteoblastik kemik oluşumunu baskılayan kemik iliği plazma hücrelerinin kötü huylu çoğalması olarak tanımlanmaktadır(12).

MM sitogenetik olarak heterojen klonal plazma hücresi proliferatif bozukluğudur ve hemen hemen her zaman belirsiz öneme sahip MGUS adı verilen asemptomatik bir premalign evreden önce gelmektedir(13).

MM, tam ve/veya kısmi monoklonal immünoglobulin proteini salgılayan malign plazma hücrelerinin klonal çoğalmasından kaynaklanır. Myelomlu hastalarda kemik iliği infiltrasyonu (anemi), kemik yıkımı (kemik ağrısı, patolojik kırıklar), aşırı immünglobulin üretimi ve birikmesi (böbrek yetmezliği ve amiloidoza) ve immünosüpresyona (enfeksiyon) bağlı bulgular görülmektedir(14).

Uluslararası Miyeloma Çalışma Grubu (IMWG) yakın zamanda MM hastalık tanımını, hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemiklerde litik lezyonlar (CRAB) özelliklerinin mevcut gereksinimlerine ek olarak biyobelirteçleri de içerecek şekilde güncelledi. MM'yi tanımlayan CRAB kriterleri arasında artmış kalsiyum seviyeleri ($>11,5$ mg/dL), böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg/dL veya kreatinin klirensi <40 mL/dak), anemi (hemoglobin <10 g/dL veya normalden 2 g/dL daha az) ve kemik lezyonlarının varlığı yer alır. IMWG ayrıca iskelet radyografisinde, tüm vücut MRI'nda veya tüm vücut FDG PET/BT'sinde görülen bir veya daha fazla osteolitik lezyonun varlığının kemik hastalığı kriterlerini karşıladığını açıklığa kavuşturmuştur. IMWG SLiM özellikleriyle tanımlanan MM tanımlayıcı biyobelirteçler aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir:

- Kemik iliğinde $\geq 60\%$ klonal plazma hücresi
- Etkilenen serum serbest hafif zincir (FLC) ≥ 100 mg/L olduğu
- Etkilenen/etkilenmeyen serbest hafif zincir oranının ≥ 100 olduğu; veya birden fazla fokal kemik iliği (osteolitik olmayan) lezyonu olan MRI

Tüm bu miyelom tanımlayıcı olaylara SLiM-CRAB adı verilir. (15)

2.1.2. Epidemiyoloji

MM, ikinci en yaygın görülen hematolojik malignitedir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm yeni teşhis edilen malignitelerin %2'sini temsil etmektedir. 2014 yılı için 24.000 yeni MM vakası ve 11.000 MM ile ilişkili ölüm tahmin edilmektedir. MM, çoğunlukla yaşlı popülasyonun bir hastalığıdır ve teşhis sırasındaki ortalama yaş 69'dur; erkekler ve kadınlar için insidans oranları sırası ile yılda 100.000 kişiye 7,7 ve 4,9 vakadır. Beyazlarla karşılaştırıldığında, siyahlar 2 ila 3 kat daha sık etkilenmekte, hastalık Asyalı Amerikalılar/Pasifik Adalıları arasında en az yaygın ve Amerikan yerlileri/Alaska yerlileri ve Hispanikler arasında orta düzeyde görülmektedir. Siyahlarda ölüm oranları beyazlara kıyasla 2 kat ila 3 kat daha yüksektir: 100.000 erkekte 7,9 ve 100.000 kadında 5,4'e kıyasla 100.000 erkekte 4,0 ve 100.000 kadında 2,5'tir (16).

Amerikan Kanseri Derneği, 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 30.330 yeni kanser vakası ve tahmini 12.650 ölüm meydana geldiğini tahmin etmiştir. İstatistikler, son on yılda yeni miyelom vakalarının oranlarının her yıl ortalama %0,8 arttığını göstermiştir. Ancak istatistikler, daha yeni ve daha etkili tedavi seçeneklerinin olması nedeniyle 2004 ile 2013 yılları arasındaki dönemde ölüm oranlarının her yıl ortalama %0,8 azaldığını da ortaya koymaktadır(17).

Genel olarak MM genetik bir hastalık olarak kabul edilmez fakat nadir de olsa ailevi vakalar mevcuttur. İlginç bir şekilde, MGUS'lu hastaların akrabalarının normal kontrollere kıyasla MGUS (2,8 kat), MM (2,9 kat), Waldenström makroglobulinemisi (4,0 kat) ve kronik lenfositik lösemi (2,0 kat) geliştirme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (18).

2.1.3. Etiyoloji

MM'ye yol açan kesin etiyopatojenik mekanizmalar bilinmemekte olup ancak birçok risk faktörü tanımlanmaktadır. Çevresel ve mesleki maruziyetler açısından nükleer radyasyon ve petrol ürünleri bilinen tek risk faktörleridir, ancak epidemiyolojik çalışmalar çiftçilerde ve odun ve deri üreticilerinde MM'nin daha yüksek görülme sıklığı göz önüne alındığında pestisitler de dahil olmak üzere diğer çevresel maruziyetleri güçlü bir şekilde göstermektedir. MGUS, asemptomatik MM (SMM), MM veya diğer B hücreli malignitelerin aile öyküsü, 50 yıldan uzun bir süre önce bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. MGUS veya SMM'nin kişisel öyküsü, MM gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörlerindendir (16).

2.1.4. Patogenez

MM'nin patogenezi yüksek heterojenite ile karmaşıktır ve hastalığın gelişimi çok adımlı bir süreç olarak ilerler. Kromozomal translokasyonlar, anöploidi, genetik mutasyonlar ve epigenetik sapmalar hastalığın başlaması ve ilerlemesinde esas rol oynar. Başlatıcı olayların sınıf değiştirme ve somatik hipermutasyon prosedürü sırasında germinal merkezde meydana geldiği düşünülmektedir. Çift zincirli deoksiribo nükleik asit (DNA) kırılır ve genomdaki diğer kırıklarla birleşerek anormal füzyonlara ve kromozomal translokasyonlara yol açmaktadır. Onkogenleri içeren translokasyonlar MGUS, SMM ve MM dahil olmak üzere patolojik durumlara yol açabilmektedir. Tanımlanan translokasyonlar immünoglobulin ağır zincir (IgH) gen lokuslarını ve bir dizi tekrarlayan partner geni içermektedir. Kromozomal translokasyonların büyük çoğunluğu 14. kromozomdaki IgH zincir lokusuyla ilişkilidir ve bu da spesifik onkogenlerin IgH güçlendiricisinin kontrolü altına girmesiyle sonuçlanmaktadır. t(11;14) translokasyonu, hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli olan siklin D1'i kodlayan CCND1'in yüksek prevalansına neden olmaktadır. t(4;14), NSD2 ve FGFR3'ün artmış ekspresyonuna yol açar ve MM hastalarının %10 ila %15'inde tanımlanmaktadır (19).

MM hastalarında MYC onkogenini içeren yapısal varyantlar yaygın olarak görülmektedir. Düzensiz MYC ekspresyonu genom instabilitesini destekleyebilir ve kromozomal yeniden düzenlemelerle ilişkilidir, yeni teşhis edilen MM'den dirençli bir duruma ilerlemeye yol açmaktadır. Ek olarak, epigenetik değişiklikler de miyelomda önemli bir rol oynamaktadır. Genel DNA metilasyon seviyeleri hastalar arasında değişirken, hipometilasyon seviyeleri öncül evrelere kıyasla MM'de artmaktadır (19).

Bu genetik anormallikler çeşitli sinyal yollarını etkilemektedir. Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolu, mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu ve hücre döngüsü yolu rol oynamaktadır. NF- κ B yolu, lenfositlerin gelişimi için önemli bir sinyal yoludur ve lenfoid maligniteler her zaman bu yolun düzensizliği ile ilişkilidir. Artmış NF- κ B aktivitesi gen mutasyonlarından kaynaklanabilmektedir. NF- κ B indükleyen kinaz (NIK) ve yukarı akış reseptörü CD40 gibi pozitif düzenleyiciler MM'de aşırı ifade edilmektedir. Diğer genetik anormallikler arasında NF- κ B2'deki mutasyonlar ve TNF reseptör ilişkili faktör (TRAF) 2, TRAF3 ve CYLD gibi negatif düzenleyicilerin işlev kaybı yer almaktadır (19).

MAPK yolu, hücre çoğalması, büyümesi, yapışması ve apoptozunda yer alan birçok biyolojik sürecin temelidir. MM'deki genetik değişiklikler yol aktivasyonu ile ilişkilidir. Örneğin, t(4; 14) translokasyonu FGFR3'ün aşırı ekspresyonuna yol açar ve ardından sinyalleme kaskadını uyarmaktadır. Genellikle NRAS ve KRAS ile temsil edilen RAS mutasyonları, MM'de bu yolun sapmasıyla ilişkilidir. MAPK sinyallesini aktive eden bu mutasyonlar agresif miyelom vakalarında kanıtlanmıştır. Özellikle, RAS mutasyonu daha kısa ilerleme süresine sahip daha ileri klinik senaryolarda bulunmuştur. RAS, aşağı akış hedeflerini aktive eder ve RAF'ın işe alınmasını ve fosforilasyonunu teşvik eder, bu da Mitojen Aktive Edilmiş Protein Kinaz Kinazı (MEK) fosforile etmektedir. MEK de sırayla ERK'yi fosforile etmektedir. Aktive edilmiş ERK, çekirdek ve sitoplazmada çok sayıda aşağı akış hedefini fosforile edebilmektedir. Üstelik, RAS mutasyonları proteazom kapasitesini artırabilir ve hücrel stres azaltabilir, böylece proteazom inhibitörünün (PI) etkinliğini inhibe edebilir ve PI direnciyle korelasyon gösterebilmektedir. Hem başlatıcı hem de ikincil genetik olaylardaki artan genom instabilitesi, MM'de hücre döngüsü düzensizliğine yol açar. Temsili anormallikler arasında CCND1, CCND2, CCND3 ve CKS1B'nin aşırı ekspresyonu, hücre çoğalmasına ve klonal büyümeye yol açan tümör protein 53 (TP53) ve retinoblastom geni (RB) 1 mutasyonları yer almaktadır. Ek olarak, antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunun artmasıyla apoptotik yolun düzensizliği meydana gelir (20, 21).

2.1.5. Multiple Miyelom'da İnflamasyon ve İmmün Sistem

İnflamatuvar yanıt, çeşitli malignitelerin başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir unsurdur. MM'nin gelişiminde, sitokinler ve kemokinler, malign plazma hücreleri ile kemik iliği ortamı arasındaki karmaşık etkileşimleri kolaylaştırır. Geçtiğimiz yıllarda tümör mikroçevresine, özellikle de onun bileşen inflamatuvar hücrelerinin ve mediatörlerinin rolüne olan ilgi artmıştır. Tümör mikroçevresi, periferik lökositler, nötrofiller, lenfositler, trombositler ve akut faz proteinleri dahil olmak üzere, inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan ve kolayca tespit edilebilen birkaç temel unsurdan oluşur (1).

MM hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki korelasyon, MM patogenezi ile ilişkilidir, sinyal yollarının aktivasyonuna katkıda bulunur ve MM hücrelerinin hayatta kalması, ilerlemesi, göçü ve ilaç direncine katılmaktadır.

MM hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki etkileşim, interlökin (IL)-6, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), B hücresi aktive edici faktör (BAFF), proliferasyon indükleyici ligand (APRIL), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin önemli miktarda salgılanmasına yol açmaktadır. Bu faktörler, kötü huylu hücrelerin büyümesini, çoğalmasını, göçünü ve ilaç direncini düzenleyen hücre içi sinyalleri aktive etmektedir (19).

2.1.6. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamapati

MM prototipik monoklonal gamapati olsa da, en yaygın plazma hücresi bozukluğu miyelomun premalign öncüsü olan belirsiz öneme sahip monoklonal gammopatidir (22).

MGUS 50 yaş üstü genel nüfusun %4'ünden fazlasında yaygın görülen premalign klonal bir bozukluktur (23).

MGUS, serumda 3 g/dl veya daha az monoklonal immünoglobulin konsantrasyonu; monoklonal plazma hücrelerinin çoğalmasıyla ilişkili litik kemik lezyonlarının, aneminin, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin olmaması ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin oranının yüzde 10 veya daha az olması ile tanımlanmaktadır. MGUS, yılda %1 oranında MM veya ilgili bir malign duruma ilerleme oranıyla ilişkilidir. Bu oran zamanla azalmadığından, MGUS'lu bir hastanın süresiz olarak takip edilmesi gerekir (22).

Son gözlemlerde genetik yatkınlığın ve potansiyel olarak önlenabilir çevresel faktörlerin MGUS gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren önemli ipuçları mevcuttur. Afrikalı Amerikalılar ve Afrika'dan gelen siyahlar, beyazlara kıyasla MGUS'a yakalanma açısından 2-3 kat daha fazla risk altındadır. Meksikalılarda risk daha düşüktür. Yaş, hormonal faktörler, aile geçmişi, bağışıklık baskılanması ve belirli pestisitlere maruz kalma bilinen risk faktörlerindendir. Bu faktörleri anlamak, gelecekte birincil önleme stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir (24).

2.1.7. Smoldering Multiple Miyelom (SMM)

SMM, asemptomatik klonal plazma hücresi bozukluğudur. SMM, MGUS'tan öncelikle klinik nedenlerle ayrılır, çünkü tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde maligniteye ilerleme riski farklıdır: SMM'de yılda %10, MGUS'ta ise yılda %1 oranında risk mevcuttur. SMM biyolojik olarak heterojendir; biyolojik premalignitesi olan

hastaların bir alt grubunu (yani MGUS) ve henüz hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya litik kemik lezyonları (CRAB) ve/veya diğer myelom tanımlayıcı olaylar geliştirmemiş biyolojik malignitesi olan hastaların bir alt grubunu (yani MM) içeren klinik olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle SMM tanı koyulduktan sonraki ilk 2 yıl içinde klinik semptomlar ve uç organ hasarı geliştiren hastaları içerir (25).

SMM asemptomatik seyretmektedir. Çeşitli farklı semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin incelenmesi sırasında hastalarda monoklonal bir protein bulunduğunda tesadüfen tanı koyulmaktadır. MM veya amiloid hafif zincir (AL) amiloidozuna ilerleme riskine ek olarak, SMM'li hastalar ayrıca monoklonal proteinlerle nedensel olarak ilişkili olan belirgin malignitenin yanı sıra monoklonal gammopati ile ilişkili periferik nöropati ve immünoglobulin birikintileri olan proliferatif glomerülonefrit gibi diğer sistemik bozukluklar açısından da risk altındadır (26).

2.1.8. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

Klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçlarına göre hastalar başlangıçta MGUS, soliter plazmasitom, smoldering (asemptomatik) hastalık veya aktif (sempptomatik) hastalık olarak sınıflandırılır. Daha yakın zamanda, monoklonal gamopati ile ilişkili sistemik etkiye sahip MGUS'lu hastalar, organ tutulumunun doğasına bağlı olarak klinik öneme sahip monoklonal gamopati veya renal öneme sahip monoklonal gamopati olarak değişken bir şekilde sınıflandırılmıştır (15).

Hastalar genellikle kemik ağrısı (%60), yorgunluk (%30), kilo kaybı (%25), parestezi (%5) ve tekrarlayan enfeksiyonlar (özellikle pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları) ile başvururlar; *Streptococcus pneumonia*, *Hemophilus influenza* ve *Escherichia coli* en sık neden olan ajanlardır. Muayenede ateş (%0,7), hepatomegali (%4), splenomegali (%1) ve lenfadenopati (%1) ortaya çıkabilir(27).

Yaygın

- Kemik ağrısı ve patolojik kırıklar
- Anemi (kemik iliği yetmezliği)
- Tekrarlayan enfeksiyonlar (immünoparezi nedeniyle)
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği (çoklu etiyolojiler: hiperkalsemi, hafif zincir birikimi, steroid olmayan ilaçlar, anemi, enfeksiyonlar)

- Anormal kanama (trombosit disfonksiyonu nedeniyle)

Nadir

- Hiperviskozite sendromu (iskemi, kalp yetmezliği ve nörolojik sorunlar)
- Amiloid hastalığı (örneğin karpal tünel sendromu) (28).

Plazma hücresi çoğalma süreciyle ilişkili son organ hasarının etkisi bu bozuklukların tanısında kritik bir husustur. MM tanılı hastaların üçte ikisinde tanı anında normositer normokrom anemi mevcuttur ancak sonunda hemen hemen tüm hastalarda ortaya çıkar. Hemogloblin laboratuvar için normal seviyenin 2 g/dl altında olduğunda veya hemogloblin 10 g/dl'ye düştüğünde anemi mevcut olarak kabul edilir. Başlangıçta MM hastalarının %15-20'sinde mevcut olan hiperkalsemi, böbrek yetmezliğinin önemli ancak tedavi edilebilir bir nedenidir. Normalin üzerinde 0,25 mmol/l'den fazla serum kalsiyum seviyesi veya 2,75 mmol/l'lik bir değer hiperkalsemiyi temsil ettiği kabul edilir. Tanı sırasında MM hastalarının beşte birinde serum kreatinin 173 mmol/l veya daha fazladır. Konvansiyonel radyografiler, tanı anında MM'li hastaların yaklaşık %80'inde litik lezyonlar, osteoporoz veya kırıklardan oluşan anormallikleri göstermektedir. Vertebralar, kafatası, göğüs kafesi, pelvis, humerus ve femur en sık tutulan bölgelerdir ve filmlere dahil edilmelidir. Teknesyum-99m kemik taraması, yalnızca kemik oluşumunu tespit ettiği ve kullanılmaması gerektiği için konvansiyonel radyografiden daha düşüktür. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyografilerde anormallik veya omurilik basısına bağlı nörolojik defisit olmaksızın kompresyon kırıkları veya iskelet ağrısı olan hastalarda faydalıdır. MRG, yapılırsa, MGUS'lu hastalarda herhangi bir anormallik göstermez (29).

MM, birincil olarak kemik iliğini tutmasının yanı sıra diğer organları da tutma eğiliminde olan ve bu nedenle farklı klinik bulgularla ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Bu hastalıkta plevral efüzyonlar nadir olsa da, gerçek miyelomatöz plevral efüzyonlar son derece nadirdir. MM hastalarında plevral efüzyonlar sıklıkla malign olmayan nedenlerden kaynaklanır ve bunların bazıları tedavi edilebilir. En yaygın neden amiloidoza bağlı konjestif kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliği ayrıca hiperviskozite ve geçmişte miyelom tedavisinde yaygın olarak kullanılan antrasiklinlerin kullanımıyla ilişkili kardiyomiyopatiden de kaynaklanabilir. Diğer nedenler arasında pulmoner emboli, enfeksiyonlar, nefrotik sendrom ve kronik

böbrek yetmezliği bulunur. Ek olarak, MM hastalarında görülen meme ve akciğer karsinomları ve mezotelyoma gibi sekonder neoplazmlar malign plevral efüzyonlara neden olabilir (30).

2.1.8.1. Anemi

MM'de anemi yaygındır ve bazen diğer sitopenilerle ilişkilidir. Pansitopeni tanı anında nadirdir ancak ileri MM'de daha sık görülür. Dolaşımdaki kanda plazma hücrelerinin varlığı beklenmez (31).

Anemi, MM hastalarında sık görülen bir komplikasyondur ve tüm hastaların üçte ikisinden fazlasında görülür. En sık görülen altta yatan patofizyolojik mekanizma kronik hastalık anemisi, relatif eritropoetin (EPO) eksikliği (kısmen böbrek yetmezliğinden kaynaklanır) ve kemoterapinin miyelosupresif etkileridir, ancak birçok başka faktör miyelomdaki anemiye neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Kemoterapiden sonra tam remisyona ulaşan hastalarda anemi genellikle normale döner. Yanıt vermeyenler ve nükseden miyelom hastaları genellikle anemiden muzdarip olmaya devam eder. Anemik miyelom hastaları için tedavi seçenekleri arasında kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonları ve rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) bulunur. Kırmızı kan hücresi transfüzyonları anında etki gösterir ve hastanın hemoglobin seviyesini hızla artırır. Ne yazık ki, RBC transfüzyyonlarının etkileri yalnızca geçicidir, enfeksiyonlar ve hafif ile hatta yaşamı tehdit eden immünolojik reaksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli risklerle ilişkilendirilebilir. rHuEPO, biyolojik olarak insan endojen hormonu EPO'ya eşdeğerdir ve uygulanması, kan transfüzyonu riskleri olmadan uzun bir süre boyunca hemoglobin seviyelerinde artışa yol açar (32).

2.1.8.2. Kemik Lezyonları

Tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde kemik tutulumu mevcuttur. Patofizyolojisi, aynı zamanda osteoblastları da inhibe eden tümör plazma hücrelerinin aracılık ettiği malign osteoklastik kemik hiperrezorpsiyonudur. Bu durum MM'yi ağrılı, sakat bırakan, çoğu zaman kırıklarla komplike hale gelen, "spontan" veya "patolojik" olarak adlandırılan, herhangi bir efor sarf edilmeden veya minimum eforla meydana geldiği için ortaya çıkan bir hastalık haline getirir. Vertebral bası hastaların yaklaşık %50'sini etkiler ve nörolojik komplikasyonların, radiküler veya omurilik basısının nedeni olabilir. Bazı hastalarda kemik tümörleri

(plazmositomlar) ve nadiren ekstremitelerde yerleşimli (kutanöz, nörolojik) lezyonlar bulunur. Hiperkalsemik ataklar mümkündür (31).

Litik lezyonlara bağlı olarak gelişen patolojik kırıklar oldukça yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Litik kemik lezyonları birçok kemikte görülebilmekle birlikte, özellikle kafa kemikleri, omurlar, kaburgalar ve sternum gibi bölgelerde daha sık rastlanır. Bu lezyonlar belirli alanlarda büyüme gösterebilir ve özellikle kafatası, köprücük kemiği ile sternumda elle hissedilebilen kitleler şeklinde fark edilebilir (33).

Kemik dokusu hem organik hem de inorganik bileşenlerden oluşur. Organik bileşenler arasında osteositler, kemik astar hücreleri, osteoklast hücreleri, osteoblast hücreleri, kolajen lifleri, proteoglikanlar ve glikoproteinler bulunur. İnorganik materyal çoğunlukla kalsiyum ve fosfattan oluşur ve kemik kütlesinin %60'ını oluşturur. Sağlıklı insanlarda kemik dokusunun normal bakımı ve yeniden şekillenmesi sürekli bir süreçtir ve osteoklast hücreleri ve osteoblast hücreleri aktivitesinin etkileşimi arasında hassas bir denge vardır. Güçlü ve hafif mineralize bir kemik yapısının sürdürülmesi vücutta sıkı bir şekilde düzenlenen bir süreçtir ve bozulduğunda, ilik mikroçevresi hastalık gelişimi için yaygın bir yerdir. MM'de tümör plazma hücreleri hem osteoklast aktive edici hem de osteoblast inhibe edici faktörleri üretir. Aslında, derin remisyonda bile osteoblast aktivitesi MM'de baskılanır. MM, kemik tutulumu olan diğer malignitelerden farklıdır çünkü çok az veya hiç kemik oluşumu göstermezken, metastatik meme ve prostat kanserlerinde hem osteoklast hem de osteoblastlar uyarılır ve bu da MM'de kemiklerin yapısal bütünlüğünü koruma ve yeniden oluşturma ihtiyacını vurgular (34).

2.1.8.3. Hiperkalsemi

Plazma hücrelerinin bir kanseri olan MM aşırı tümör kaynaklı, osteoklast aracılı kemik yıkımı ile ilişkilidir. Hiperkalsemi, hastalarda miyelomun en sık görülen metabolik komplikasyonu olmaya devam etmektedir ve aşırı osteoliz, patogenezinde önemli bir katkıda bulunan rol oynar. Hastalarda hiperkalseminin klinik sunumu, iyonize kalsiyum seviyesine bağlı olarak değişir; hiperkalsemik kriz durumunda olduğu gibi yaşamı tehdit edici olabilir ve ölümü önlemek için acil tıbbi tedavi gerektirebilir. Son birkaç yılda miyelom kemik hastalığının patogenezinin ilişkin anlayışımızda heyecan verici gelişmeler oldu; özellikle, nükleer faktör- κ B ligandı reseptör aktivatörü (RANKL) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α dahil olmak

üzere miyelomdaki osteoklastik kemik rezorpsiyonunun temel araçları tanımlanmıştır (35).

Miyelom, osteolize neden olma eğilimi bakımından benzersizdir; hastaların %80'i yıkıcı ve ilerleyici kemik yıkımından muzdariptir; bu hastalıkla ilişkili yüksek morbidite ve mortalite oranlarından sorumlu olan komplikasyonlara neden olur. Şiddetli ve sürekli kemik ağrısı, patolojik kırıklar, omurilik basısı ve hiperkalsemiyi içeren bu komplikasyonlar, etkili bir tedavisi olmayan önemli bir klinik sorundur. Hafiften şiddetliye ve yaşamı tehdit ediciye kadar değişebilen hiperkalsemi, miyelomun en yaygın metabolik komplikasyonudur ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (35).

Miyelomda görülen hiperkalsemi ile solid tümörlü hastalardaki klasik humoral hiperkalsemi arasında farklar vardır. Birincisi, serum paratiroid hormonuyla ilişkili proteinin (PTHrP) sadece sporadik olarak dahil olduğu hiperkalsemi olan miyelom hastalarının aksine, maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi neredeyse her zaman tümör tarafından aşırı PTHrP salgılanmasından kaynaklanır ve bunun sonucunda dolaşımdaki seviyeler yükselir. İkincisi, miyeloma bağlı hiperkalsemisi olan hastalarda neredeyse her zaman böbrek fonksiyonunda bozulma ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla ilişkili artmış serum fosfatı vardır. Üçüncüsü, serum alkalin fosfataz gibi kemik oluşumu belirteçleri miyelom hastalarında genellikle yükselmez çünkü kemik oluşumu genellikle değişmez ve aslında Dickkopf1'i içerebilen ancak tamamen açık olmayan nedenlerle baskılanmış olabilir. Son olarak, miyelomdan kaynaklanan hiperkalsemisi olan hastalar, esas olarak miyelom tümör büyümesinin hızla baskılanması nedeniyle, kortikosteroid tedavisine genellikle çok hızlı yanıt verirler (35).

2.1.8.4. Böbrek Hasarı

Böbrek yetmezliği, hastalıklarının seyri sırasında hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Sebepler birden fazla olabilir. Miyelom alçı nefropatisi (veya "*döküm nefropatisi*"), distal tübüllerde immünoglobulinlerin hafif zincirleri ve Tamm-Horsfall proteinlerinden oluşan silindirlerin çökmesiyle karakterize edilen klasik bir ataktır. Diğer bazı böbrek bozuklukları da mevcuttur; hafif immünoglobulin zincirlerinin birikmesi, amiloidoz, Fanconi hastalığı ile seyredebilir (31).

MM'li hastaların yaklaşık %20'sinde miyelom hastalığının seyri sırasında ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir. Cast nefropatisi, miyelom hastalarında bulunan

tipik bir böbrek komplikasyonudur. Serbest hafif zincirlerin bu tür böbrek hasarına neden olmada önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Böbrek yetmezliği sıklıkla hafif zincirlerin üretim ve serum konsantrasyonunun değişmemiş oranında bile hızla gelişir. Çeşitli faktörler MM hastalarında böbrek döküm oluşumunu destekleyebilir. Bazen diüretiklere bağlı olan dehidratasyon glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltır ve hafif zincirlerin plazma konsantrasyonunda artışa neden olur, bu da proksimal tübüllerdeki hafif zincirlerin yeniden emilim ve katabolizma kapasitesini aşar. Hiperkalsemi vazokonstriksiyona ve ardından GFR'de azalmaya neden olabilir. Özellikle steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar olmak üzere çeşitli ilaçlar böbrek kan akımını azaltır. Radyografik kontrast ajanlar miyelom hastalarında, özellikle hastalar dehidrate ise ve iyonik kontrast madde kullanılıyorsa, akut böbrek yetmezliğine neden olabilir (36).

2.1.8.5. Enfeksiyonlar

MM hastaları, altta yatan hastalık sürecinin immünosüpresif doğası ve ardından gelen tedaviler nedeniyle enfeksiyon riski altında kalmaya devam etmektedir. MM hastalarında enfeksiyon riski için varsayılan risk faktörleri arasında hastalığın ilerlemesiyle bozulmuş konak savunmaları (lökopeni, T hücre immün yetmezliği, hipogamaglobulinemi, düşük performans durumu, artan yaş, böbrek yetmezliği), uzun süreli steroid maruziyeti ve önceki tedavilerle birlikte multifaktöriyel immünosüpresyon (azalmış CD4+, CD45+, CD19+ ve doğal öldürücü (NK) hücreleri) ve mutasyonel değişiklikler ve klonal evrim ve heterojenite ile hastalığın evrimi yer almaktadır. Enfeksiyon riski, tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde en yüksektir ve enfeksiyonlar, MM hastaları için erken morbidite ve mortaliteye önemli katkıda bulunan bir faktör olmaya devam etmektedir. Şiddetli enfeksiyon riskini artırdığı bilinen rejimler arasında immünomodülatör ilaçlar ve PI'ler yer alır. Lenalidomid ve pomalidomid gibi ilaçlar nötropeniye neden olarak enfeksiyon riskini artırır. PI, bortezomib, T hücresi fonksiyonunun bozulması nedeniyle varicella-zoster virüsünün yeniden aktivasyonu ile ilişkilidir (37).

Enfeksiyöz komplikasyonlar yaygındır; çoğunlukla gram + kok (stafilokok veya streptokok, pnömokok dahil) veya gram - basil ile bakteriyeldir. Tüm sistemleri etkileyebilirler; pnömoni, menenjit, sepsisemi, idrar yolu enfeksiyonları. Proteazom inhibitörlerinin kullanımı zona riskini artırır. Mantar enfeksiyonları nadir olup, ileri evre hastalarda daha sık görülür (31).

2.1.8.6. Nörolojik Komplikasyonlar

MM ve ilgili durumların nörolojik komplikasyonlarının yelpazesi, durumların kendisi kadar çeşitlidir. Komplikasyonlar doğrudan kompresyondan (radikülopati, omurilik kompresyonu, kafatası tabanı tümörü) infiltratif (amiloid, periferik nöropatiler ve miyelomun uyuşmuş çene sendromu), metabolik (hiperviskozite, hiperkalsemi veya üremi nedeniyle yavaşlamış mental durum) ve otoimmün veya sitokin aracılı (periferik nöropati) olmak üzere çeşitlilik gösterir. En yaygın iki sunum, MM’de görülen kompresyon radikülopatisi ve diğer birçok bozuklukla ilişkili periferik nöropatilerdir (38).

Kordon basısı (ekstra-medüller plazmasitom veya vertebral kırıklardan kaynaklanan kemik parçalarının neden olduğu) nadirdir (%5). Periferik nöropati de ilk başvuruda nadirdir ve amiloidoz veya POEMS sendromunu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt değişiklikleri) düşündürür (27).

2.1.8.7. Venöz Tromboemboli

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, MM hastalarında venöz tromboembolizm (VTE) riski 9 kat daha fazladır. VTE riski, immünomodülatör (IMiD) ilaçlar (örn. lenalidomid) veya ek trombojenik ilaçlar (örn. deksametazon) ile tedavi edilen MM hastalarında daha da yüksektir. Tedavi ilerlemeleri MM'yi ölümcül bir hastalıktan kronik bir hastalığa dönüştürdüğünden, bu popülasyonda yaygın bir ölüm nedeni VTE’dir. MM ile ilişkili mortalitedeki genel azalmaya rağmen, VTE’li MM hastalarında, VTE’siz MM hastalarına kıyasla MM tanısı konulduktan bir yıl sonra ölüm riski 3 kat artmıştır. Tromboproflaksi, VTE'yi önlemenin güvenli ve etkili bir yoludur (39).

2.1.8.8. Hiperviskozite

Hiperviskozite kronik burun kanaması veya diş etlerinin sızmasıyla karakterizedir. Bulanıklık veya görme kaybı ilk şikayet olabilir. Nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, nistagmus, işitme kaybı, ataksi, parestezi veya diplopi bulunur. Konfüzyon, stupor, koma veya beyin kanaması gelişebilir. Konjestif kalp yetmezliği ve ameliyat sonrası veya gastrointestinal kanama da görülebilir. Fizik muayenede retinal ven tıkanıklığı, alev şeklinde kanamalar ve ara sıra papil ödemi görülür (38).

2.1.9. Kemik İliği Biyopsi Bulguları

MM kemik iliğinde plazma hücrelerinin oranının artışı ile karakterize edilen bir hastalıktır. Genellikle plazma hücrelerinin çoğalma oranı plazma hücre labeling indeksi (PCLI) ile ölçülür ve düşük proliferatif aktivite sergiledikleri saptanmıştır. PCLI, MM tanısında önemli bir parametre olarak kabul edilir ve yüksek bir PCLI değeri hastalığın ilerlemesiyle yakından ilişkilidir.

MM değerlendirmesinde hem kemik iliği aspirasyonu hem de biyopsisi önem taşır. Klonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde $\geq 10\%$ oranında bulunması, MM tanısı için temel tanı kriterlerinden biridir.

Plazma hücre oranı, kemik iliğinde iki farklı yöntemle ölçülebilir (13).

- Kor biyopsisi hematoksilin-eozin boyasıyla, aspirasyon örneği ise Wright boyasıyla değerlendirilir.
- Kor biyopsisi örneği daha değerli kabul edilir; eğer aspirasyon ve kor biyopsisi arasındaki plazma hücresi oranlarında farklılık varsa, yüksek olan oran dikkate alınmalıdır.

Plazma hücresi oranına göre sınıflandırmak gerekirse:

- $\geq 60\%$ veya daha yüksek plazma hücresi oranı olduğunda, ek bulgular olmasa bile MM tanısı konulabilir.
- $\geq 60\%$ veya daha yüksek orana sahip asemptomatik hastalarda, 2 yıl içinde ileri organ hasarı gelişme riski $\geq 80\%$ 'dir ve ortalama sağkalım süresi 7 ay olarak öngörülmektedir (40, 41).

2.1.10. Görüntüleme

Görüntüleme, MM şüphesi taşıyan tüm hastaların değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar (42).

İskelet incelemesi tanı sırasında görüntüleme taraması için standart yöntem olmaya devam ediyor, makul bir maliyetle kolayca ulaşılabilir, iskeletin geniş alanlarının değerlendirilmesine olanak tanır ve yaklaşan kırık riski olan uzun kemik lezyonlarını tespit edebilir. Düz radyografiler göğüs posteroanterior görünümünü, servikal, torasik ve lomber omurganın, humerus ve femurun anteroposterior ve lateral görünümünü, kafatasının anteroposterior ve lateral görünümünü ve pelvisin anteroposterior görünümünü içermelidir (43).

Yapılan araştırmalar, BT, PET/BT ve MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin, kemik lezyonlarını saptamada geleneksel iskelet incelemelerine göre

daha hassas olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu lezyonların tespit edilmesi, semptomatik ilerlemenin başlamasına kadar geçen süreden daha kısa sürede gerçekleşmektedir. Kemik tutulumu açısından en hassas yöntem MRG iken, PET/BT, ekstremiteler tutulumunun değerlendirilmesinde daha hassas bir seçenek olabilir (42).

2.1.11. Tanı Evreleme ve Prognoz

2.1.11.1. Tanı

Şüpheli miyelomlu bir hastanın ilk incelemesi, Tablo 1’de belirtilen tarama testlerini ve ardından tanıyı doğrulamak için daha fazla testi içermelidir. Serum ve konsantre idrar elektroforezi yapılmalı, ardından mevcut herhangi bir monoklonal proteini (M-protein/paraprotein) doğrulamak ve tiplendirmek için immünoфикsasyon yapılmalıdır. Ayrıca, MM’den güçlü bir şüphe duyulan ancak rutin elektroforezi negatif olan hastalarda immünoфикsasyon endikedir (44).

Aile öyküsü, özellikle lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve plazma hücre diskrazileri olmak üzere hematolojik malignite tanısı almış birinci derece akrabalara odaklanmalıdır. Geçmiş tıbbi öykü, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek bozuklukları, karaciğer bozuklukları ve akciğer hastalıkları gibi tedavi kararlarını etkileyebilecek komorbid durumlara odaklanmalıdır. Diferansiyel ile tam kan sayımı istenmeli ve rulo oluşumu ve dolaşan plazma hücreleri gibi spesifik bulguların araştırılması için periferik kan yayması değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kalsiyum ve albümini içeren tam bir biyokimya taraması istenmelidir (43).

Tablo 1. MM hastalarında ilk incelemeler (44)

Tarama testleri	Tanıyı doğrulamak için testler	Tümör yükünü ve prognozu tahmin etmek için testler	Miyelomla ilişkili organ bozukluğunu değerlendirmek için testler	Bazı hastalarda özel testler endikedir
CBC, ESR veya plazma viskozitesi	Kemik iliği aspirasyonu ± biyopsisi	Kemik iliği sitogenetiği veya (FISH) analizi	CBC (anemi)	Kemik iliği immünohistolojisi veya akım sitometrisi B12 vitamini ve folat analizleri*
Serum veya plazma elektrolitleri, üre, kreatinin, kalsiyum, albümin ve ürik asit Serum ve konsantride idrar elektroforezi Non-izotipik immünoglobulinlerin kantifikasyonu	Serum ve idrarın immünfiksasyonu	Serum ve idrarda monoklonal proteinin kantifikasyonu Kalsiyum Albümin β 2-mikroglobulin	Serum veya plazma üre ve kreatinin Kreatinin klirensi (ölçülen veya hesaplanan) Kalsiyum Albümin laktat dehidrogenaz C-reaktif protein İzotipik olmayan immünoglobulinlerin kantifikasyonu	
Semptomatik alanların röntgeni	İskelet araştırması	İskelet araştırması	İskelet araştırması	Manyetik rezonans görüntüleme Bilgisayarlı tomografi taraması

CBC: Tam kan sayımı, **ESR:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **FISH:** Floresan *in situ* hibridizasyon

*Makrositozun olduğu durumlar (miyelomda nadir değildir).

Hem serum hem de idrar, monoklonal protein varlığı açısından değerlendirilmelidir. Monoklonal protein taraması için serum ve idrar elektroforezi tercih edilirken, serum immünoglobulin düzeylerinin nefelometri ile kantitatif analizi de yapılmalıdır. Monoklonal proteinin hem densitometrik izleme hem de nefelometrik kantitasyon ile ölçülmesi önerilir, çünkü bu iki test birbirini tamamlayıcı niteliktedir. Özellikle düşük seviyelerdeki immünoglobulinlerin tespiti için nefelometrik kantitasyon yararlıdır. Ancak, bu yöntemle yüksek değerler elde edildiğinde monoklonal protein konsantrasyonunun olduğundan yüksek gösterilebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Monoklonal proteinin doğrulanması ve ağır ile hafif zincir tiplerinin belirlenmesi için “altın standart” yöntem serum immünfiksasyonudur. Serum elektroforezi normal görünse bile, multipl miyelom veya ilgili bozukluklar şüphesi olduğunda ya da hipogamaglobulinemi (özellikle sadece hafif zincirli miyelomda sık rastlanan bir bulgu) mevcutsa immünfiksasyon yapılmalıdır. Düşük seviyeli monoklonal proteinler normal serum elektroforezi ile saptanamayabilir. Hastada yalnızca monoklonal hafif zincir mevcutsa ya da immünfiksasyon IgG, IgA veya IgM için negatifse, IgD veya IgE monoklonal immünoglobulin varlığı düşünülmelidir. Bu

durumda, IgD ve IgE için immünfiksasyon yapılmalı ve pozitif sonuç alınırse ilgili immünoglobulinlerin kantitasyonu takip edilmelidir. Bu yöntem, birçok durumda gereksiz IgD veya IgE kantitasyonu ihtiyacını azaltır (43). IMWG tarafından belirlenen MM tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. IMWG tarafından belirlenen MM için revize edilmiş tanı kriterleri (13)

Multipl miyelomun tanımı
Klonal kemik iliği plazma hücreleri $\geq 10\%$ veya biyopsiyle kanıtlanmış kemik veya ekstremiteler plazmasitom ve aşağıdaki miyelom tanımlayıcı olaylardan herhangi biri veya daha fazlası:
Miyelom tanımlayıcı olaylar:
Alta yatan plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilen son organ hasarına dair kanıtlar
• Hiperkalsemi: serum kalsiyum düzeyi normalin üst sınırından $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) daha yüksek veya $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL) • Böbrek yetmezliği: kreatinin klerensi <40 mL/dak veya serum kreatinin >177 μmol/L (>2 mg/dL) • Anemi: hemoglobin değerinin normalin alt sınırının >20 g/L altında olması veya hemoglobin değerinin <100 g/L olması • Kemik lezyonları: iskelet radyografisinde, BT'de veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon
Aşağıdaki malignite biyobelirteçlerinden herhangi biri veya daha fazlası:
• Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq 60\%$ • Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı (s-FLC oranı) ≥ 100 • MRI çalışmalarında >1 fokal lezyonlar

2.1.11.2 Evreleme

MM için iki temel evreleme sistemi bulunmaktadır: 1970'lerde tümör yükünü kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla geliştirilen Durie-Salmon sistemi ve hastaları $\beta 2$ -mikroglobulin ile serum albümin düzeylerine göre üç gruba ayıran Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS). Durie-Salmon ve ISS evrelemeleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Bortezomib ve immünomodülatör ilaçların devreye girmesiyle birlikte, yalnızca ISS'nin prognostik öngörü yeteneği geçerliliğini korumuştur. Hastaya veya tümöre ait olumsuz prognostik faktörler, yeni teşhis edilmiş MM hastalarının %15 ila %20'sini oluşturan yüksek riskli MM grubunu belirlemek için kullanılmaktadır (16).

Tablo 3. Multipl Miyelom için evreleme sistemleri (16)

EVRE	DURIE-SALMON EVRELEME	ISS	ISS'YE GÖRE OS, ay
I	Aşağıdakilerin hepsinin mevcut olması gerekir: Hemoglobin >10 g/dL, serum kalsiyumu ≤12 mg/dL, kemik hastalığı veya soliter plazmasitom yokluğu, IgG ise M proteini <5 g/dL veya IgA ise <3 g/dL ve/veya Bence-Jones proteinürisi <4 g/24 saat	Serum β2-mikroglobulin <3,5 mg/dL VE serum albümin ≥3,5 g/dL	62
II	Ne evre I ne de evre III kriterlerini karşılamıyor	Ne evre I ne de evre III kriterlerini karşılamıyor	44
III	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının mevcut olması gerekir: hemoglobin <8,5 g/dL, serum kalsiyum >12 mg/dL, yaygın kemik lezyonları, IgG ise M proteini >7 g/dL ve IgA ise >5 g/dL; ve/veya Bence-Jones proteinürisi >12 g/24 saat	Serum β2-mikroglobulin ≥5,5 mg/dL	29

IgA, immünoglobulin A'yı; IgG, immünoglobulin G'yi; M proteini, monoklonal proteini; OS, genel sağkalımı; ISS, Uluslararası Evreleme Sistemi'ni; ay, ayları göstermektedir.

Bu tabloda Durie-Salmon evreleme sistemi ISS ile karşılaştırılmaktadır.

R-ISS, MM için en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. R-ISS, hastaları üç risk grubuna ayırmak için serum β2M, serum albümin, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve kemik iliği FISH sonuçlarını kullanır LDH ve FISH hakkında bilgi içermeyen orijinal ISS'den daha sağlam prognostik bilgiler sağlar (tablo 4) (45).

R-ISS aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:(46).

- Evre I – B2M <3,5 mg/L, serum albümini ≥3,5 g/dL, normal LDH ve FISH ile del(17p), t(4;14) veya t(14;16) yok
- Evre II – ne evre I ne de evre III
- Evre III – B2M ≥5,5 mg/L ve yükselmiş LDH ve/veya -del(17p), t(4;14) veya t(14;16) FISH ile

Tablo 4. Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) (31)

Evre	Kriterler	Sıklık (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Evre I	ISS-I Yüksek riskli sitogenetik anormalliğin olmaması Normal LDH	28	82
Evre II	Evre I veya III kriteri yok	62	62
Evre III	ISS-III Yüksek riskli sitogenetik anormallik LDH artışı	10	40

R2-ISS (Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi - İkinci Versiyon), orta risk grubundaki MM hastalarının daha doğru şekilde risk sınıflandırmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistem, R-ISS'den farklı olarak 1q

kazanımı/amplifikasyonu (1q⁺) gibi bazı ek genetik bozuklukları içerirken, t(14;16) translokasyonunu değerlendirme dışı bırakmıştır.

R2-ISS skoru, aşağıdaki risk faktörlerine göre verilen puanların toplamına göre hesaplanır:

- ISS Evre III (1,5 puan)
- ISS Evre II (1 puan)
- Yüksek LDH düzeyi (1 puan)
- del(17p) (1 puan)
- t(4;14) (1 puan)
- 1q kazanımı/amplifikasyonu (1q⁺) (0,5 puan)

Toplam puana göre hastalar aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- R2-ISS I (0 puan): Düşük risk
- R2-ISS II (0,5 – 1 puan): Düşük-orta risk
- R2-ISS III (1,5 – 2,5 puan): Orta-yüksek risk
- R2-ISS IV (3 – 5 puan): Yüksek risk (47)

2.1.11.3. Prognoz

Prognostik değerlendirme şunları içerir:

- ISS olarak bilinen uluslararası prognostik skoru belirleyen serum albümini ve β 2-mikroglobulin ölçümleri
- LDH düzeyi
- Bir translokasyon (4;14), bir delesyon (17p) veya bir translokasyon (14;16) aramak üzere sıralanan tümör plazma hücrelerinin FISH ile sitogenetik analizi (31)

MM'da prognostik faktörler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Multipl Myelomda Konakla İlgili ve Tümörle İlgili Olumsuz Prognostik Faktörler (16)

Hasta ile ilgili faktörler	Tümörle ilişkili faktörler
Böbrek fonksiyon bozukluğu	İleri evre
İleri yaş (>75 y)	Yüksek riskli sitogenetik
Zayıf performans durumu (ECOG >2)	• Translokasyonlar: t(4;14), t(14;16), t(14;20)
	• Delesyonlar: del(17), del(17p)
	Hiperdiploid olmayan karyotip
	Primer plazma hücreli lösemi
	Olumsuz gen ifadesi profili
	Yükselmiş LDH

Del, delesyonu; ECOG, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; LDH, laktat dehidrogenaz; t, translokasyonu gösterir.

SII ve SIRI'nın kanser hastalarındaki kullanımı: Enflamasyon, kanserin ortaya çıkışı, tümör evresi ve ilerlemesine doğrudan katkıda bulunabilen önemli bir biyolojik süreçtir. Kanser tanısı almış hastalarda, tümör içine sızan lenfositler, hasta sınıflandırması için önemli klinik biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir. Bu lenfositler, geleneksel prognostik göstergeler olan tümör evresi ve derecesine ek olarak, kanser prognozunun daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (48).

Araştırmalar, tümör mikroçevresinde bağışıklık hücrelerinin lokal artışının yanı sıra, sistemik inflamatuvar tepkilerdeki yükselmelerin, kanser ilerlemesi ve hasta sağkalımı üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Özellikle, düşük dereceli kronik inflamasyonun, inflamatuvar hücrelerde ve proinflamatuvar medyatörlerde sürekli bir artışla karakterize edildiği bilinmektedir. Bu durum, yalnızca kanser tanısından önce tespit edilebilir bir bulgu olmakla kalmayıp, aynı zamanda kanser gelişimini teşvik eden önemli bir mekanizma olarak işlev görmektedir (48).

Bu bağlamda, inflamasyonun sistemik ve lokal etkilerinin, kanser yönetiminde prognostik ve tanısal yaklaşımlar için değerli bilgiler sağladığı görülmektedir (48).

Sistemik inflamasyon, yaygın kan testlerinde rutin olarak ölçülen çeşitli biyokimyasal veya hematolojik belirteçler veya bu ölçümlerden türetilen oranlar kullanılarak değerlendirilebilir. Özellikle, önceki çalışmalarda morbidite ve mortalite

ile ilişkili olarak dört oran vurgulanmıştır, bunlar nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı, lenfosit-monosit oranı ve periferik lenfosit, nötrofil ve trombosit sayımlarına dayanan sistemik immün inflamasyon indeksidir (48).

Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (SII): SII, ilk kez 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir biyobelirteçtir. Trombosit, nötrofil ve lenfositlerin inflamatuvar süreçlerdeki kritik rollerini ve ilişkilerini değerlendirerek hesaplanır:

$$SII = (\text{Trombosit} \times \text{Nötrofil}) / \text{Lenfosit}$$

Bu indeks, inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (11).

Birçok çalışma SII'nın dikkate değer bir tahmin yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. SII başlangıçta kanser, intraserebral kanama ve koroner arter stenozu prognoz göstergesi olarak tanımlanmıştır (49, 50). Birçok kanser türünde, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak SII'nın değerlendirilmesi; kanserin tanısı, evrelemesi ve prognozu için kullanılabilir (51, 52). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda SII ile hayatta kalma arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışma, yüksek SII seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu ve aynı TNM evresine sahip hastalar arasında yüksek riskli olanların belirlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, SII'nın kolorektal kanserin prognozunu değerlendirmede değerli bir biyomarker olabileceğini ve klinik uygulamalarda yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (53). Sistemik inflamatuvar yanıt, akut enfeksiyonların temel fizyopatolojik süreçlerinden biridir. Bu bağlamda SII, enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek açısından potansiyel bir biyobelirteç olarak önem kazanmaktadır. SII, nötrofil, lenfosit ve trombosit parametrelerine dayalı olarak hesaplandığından, enfeksiyon sürecinin hem inflamatuvar hem de immünolojik yönlerini bütüncül biçimde yansıtır. Özellikle yüksek SII seviyeleri, sistemik bir inflamatuvar yanıtın varlığına işaret ederek, hastada komplikasyon gelişme riskinin arttığını gösterebilir. Nitekim sepsisli bireylerde yapılan klinik çalışmalarda, SII düzeylerinin kısa dönem mortaliteyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve bu indeksin prognostik değerlendirmede kullanılabileceği ortaya konmuştur (54, 55).

Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI): Son yıllarda, lokal immün yanıt ve sistemik inflamasyon durumlarını değerlendiren önemli bir biyomarker olarak

geliştirilmiştir. SIRI inflamasyon ve bağışıklık sisteminin dengesini temsil eder (56). SIRI, 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir inflamatuvar biyobelirteçtir ve şu formüle göre hesaplanır:

$$\text{SIRI} = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit}) / \text{Lenfosit} \quad (11)$$

SIRI'nin maligniteli hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılması tanımlanmış olsa da, inflamasyonun ön planda olduğu birçok hastalıkta tanısal performansı araştırılmıştır (11). Postmenapozal dönemde meme kanseri, serviks kanseri gibi birçok kanser türünde sağkalım ve inme sonrası prognoz gibi çeşitli konularda çalışılmış ve SIRI'nin prognostik faktör olarak kullanılabildiği gösterilmiştir (57-59).

2.1.12 Multiple Miyelomda Tedavi

MM hastaları, konvansiyonel tedaviyle tam iyileşme göstermez. Bu nedenle, plazma hücre klonuna yönelik spesifik tedavi semptomların hafifletilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve genel sağkalımın (OS) artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda onaylanan yeni ilaçlar, miyelom tedavisinde idame stratejilerine ilişkin beklentileri değiştirmeye devam etmektedir.

Miyelom yönetiminde ilk adım, hastanın tedavi planının kök hücre naklini içerip içermeyeceğine karar verilmesidir. Nakil için uygun olan MM hastalarına, genellikle üçlü indüksiyon tedavisi önerilir. Bu tedavi protokolü, immünomodülatör ajanlar, proteozom inhibitörleri ve deksametazonun bir kombinasyonunu içerir. En sık tercih edilen rejim ise lenalidomid ve deksametazon ile birlikte bortezomibdir (60).

Otolog kök hücre nakli adayı olan hastalarda, indüksiyon tedavisi genellikle 3-4 siklus boyunca bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) kombinasyonu ile gerçekleştirilir ve ardından otolog kök hücre nakli (OKİT) uygulanır. Yüksek riskli hastalar için, VRd'ye alternatif olarak daratumumab, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (Dara-VRd) kombinasyonu tercih edilebilir (61).

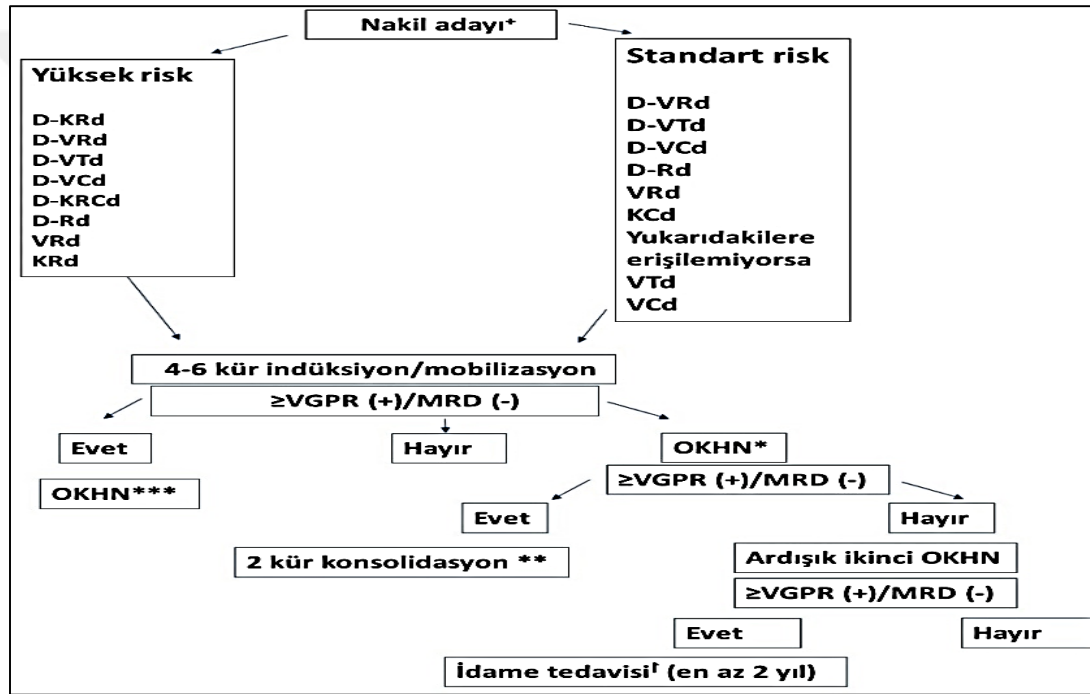
Standart risk grubundaki bazı hastalar ise kök hücrelerini topladıktan sonra ek indüksiyon tedavisi siklusları alabilir ve kök hücre naklini ilk nükse kadar erteleyebilir. Nakil için uygun olmayan hastalar ise yaklaşık 8-12 siklus VRd ile tedavi edilir ve bu tedavi sürecinin ardından progresyona kadar idame tedavisi

uygulanır veya alternatif olarak daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRd) rejimi tercih edilir (61).

Standart riskli hastalarda, tedavinin sürdürülmesi için lenalidomidin idame tedavisi olarak devam ettirilmesi önerilir. Ancak, yüksek riskli miyelom hastalarında hem bortezomib hem de lenalidomid tedavisinin birlikte sürdürülmesi gerekir (61).

Nükseden hastalığın yönetimi: Relaps durumlarında genellikle üçlü kombinasyon rejimlerine ihtiyaç duyulur. Bu rejimler, her relapsta hastanın önceki tedavi yanıtına, mevcut durumuna ve hastalığın özelliklerine göre değiştirilir.

Yeni tanı MM hastaların tedavi yönetimi Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir (62) (63) (64).



Şekil 1. Transplantasyona uygun yeni tanı hastalarda tedavi şeması

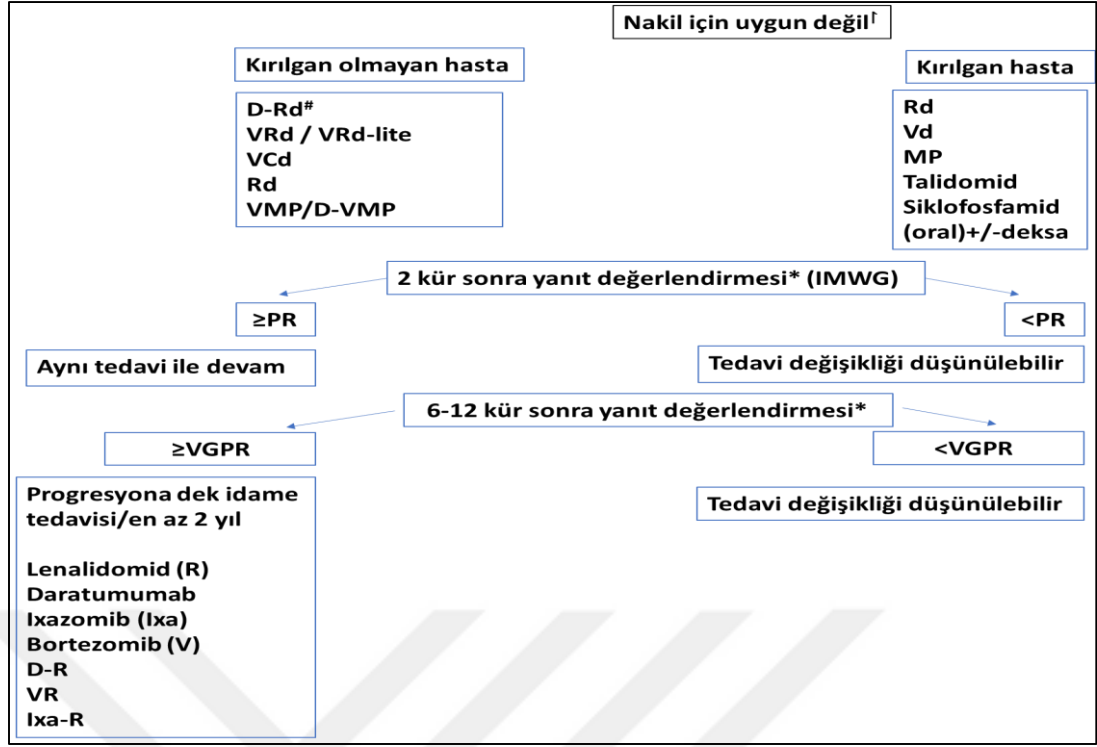
†: Nakile uygunluk durumu dinamik bir süreç olup değişebilir

* Yüksek risk hastalıkta ilk OKHN ile derinleşen yanıt elde ediliyorsa ardışık çift OKHN yapılabilir

** İndüksiyon sonrası yanıt $\geq$ VGPR ise aynı tedavi konsolidasyon için verilebilir

*** Hastayı bilgilendirerek, ortak karar ile ilk OKHN geciktirilebilir

(VRd: Bortezomib, lenalidomide, deksametazon; DARA: Daratumumab; OKHN: otolog kök hücre nakli).



Şekil 2. Transplantasyona uygun olmayan yeni tanı hastalarda tedavi şeması

Fit/orta derecede fit/kırılğan hastalarda doz ayarlaması

Len: 25 mg/15 mg/10 mg/gün

Deksa: 40 mg/20 mg (>70 yaş)/ 10 mg/hafta

Dara için doz azaltımı önerilmemektedir

* Yanıt derinleştikçe ve tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etki oluşmadıkça aynı indüksiyon tedavisine devam edilir

Otolog Kök Hücre Transplantasyonu: Hastanın kendi kemik iliği kök hücrelerinin toplanmasını takiben uygulanan yüksek doz kemoterapi ve ardından yapılan nakil, MM hastalarında sağkalımı yaklaşık 12 ay kadar uzatabilen etkili bir tedavi yöntemidir. Transplantasyonun uygulanma zamanı ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koysa da, genellikle merkezin imkanları ve hekimin değerlendirmesine göre planlanır. Standart risk grubundaki hastalarda kök hücre nakli, klinik duruma bağlı olarak ertelenebilir.

Randomize çalışmalar erken OKİT ile (indüksiyon tedavisinin 4 döngüsünden hemen sonra) gecikmiş OKİT ile (kurtarma tedavisi olarak nüks zamanında) benzer OS bulmuştur (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

“Yeni teşhis edilen Multiple Myelom tanılı hastalarda prognoz tayininde sistemik immün inflamatuvar indeks ve sistemik inflamatuvar yanıt indekslerinin yeri” konulu çalışmamız için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 03.05.2024 tarihinde (Karar Sayı: 2024/3) onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. 01.01.2015-31.12.2023 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Hematoloji Polikliniği’ne başvuran Multiple Miyelom tanılı hastalar incelendi. Çalışma kriterlerine uyan erkek ve kadın toplam 69 hasta çalışmaya dahil edildi. 69 hastanın hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 18-90 yaş arasında olmak
- Patolojik olarak doğrulanmış Multiple Myelom tanısı olması

Dışlama Kriterleri:

- Multiple Myelom dışında hematolojik veya hematoloji dışı organ malignitesi olması.
- Akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar.
- Romatolojik ve/veya immün sistem hastalığı olan hastalar,
- Antiinflamatuvar ve/veya kemoterapötik ilaç kullanımı olması,
- Kronik karaciğer ve endokrin hastalığı olan hastalar,
- Enfeksiyöz hastalığı olan hastalar,
- Bilinen kalp yetmezliği olan hastalar.

3.3. Çalışma Planı

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hematoloji Polikliniği’nde 01.01.2015-31.12.2023 tarihleri arasında başvuran hastalar hastane elektronik dosya sisteminden geriye dönük olarak taranmıştır. 2014 yılında Uluslararası Myelom

Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilen tanı kriterlerine uygun hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan tanı anında alınan kanlardan hemogram, biyokimya, β_2m , sedim, crp, ldh, kreatinin, kalsiyum, IgA, IgG, IgM, albümin, globülin değerleri ve MRI-PET-CT tetkiklerine bakılmış olup sistemik immün inflamasyon indeksi ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerlerinin prognoz tayinindeki yeri değerlendirilmiştir. SII ve SIRI aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$$SII = (Nötrofil \times Trombosit) / Lenfosit$$

$$SIRI = (Nötrofil \times Monosit) / Lenfosit$$

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (Version 26.0, Chicago, Illinois) programı kullanılmıştır. Verilerin dağılımına Shapiro-wilk testi ile bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, medyan, Standart sapma, yüzde) kullanıldı. Genel sağkalım(OS) analizi için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. $p < 0,05$ olan değişkenlerin SII ve SIRI ile olan korelasyon analizi için Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ altında olan değişkenlerin genel sağkalım üzerine bağımsız risk faktörü değerlendirilmesi için Cox-Regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ altında olan parametreler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

01.01.2015-31.12.2023 tarihleri arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne MM nedeni başvuran 69 hasta retrospektif incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %59,4'ü erkek, %40,6'sı kadın hastalardı. Hastaların ortalama takip süresi 36,2 ay ve ortalama yaş 68,3 ay bulundu. Hastaların %44,9'u takip süresinde exitus olmuştur. Hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Demografik özellikleri

	Ort.± SS (Min/Maks.)
Takip süresi	36,27 ± 25,11 (1 /96)
Yaş	68,36 ± 10,22 (46 / 90)
Cinsiyet	n (%)
Erkek	41 (59,4)
Kadın	28 (40,6)
Sağ	38 (55,1)
Ex	31 (44,9)

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar tetkiklerinin ortalama ± standart sapma değerleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları

Hematolojik Bulgular	Ort.±SS (Min./Maks.)
Lökosit 10 ³ /μL	6,79 ± 2,6 (2,1/16,5)
Nötrofil 10 ³ /μL	3,35 ± 1,66 (1,26/ 8,20)
Lenfosit 10 ³ /μL	2,29 ± 1,17 (0,21 / 6,0)
Monosit 10 ³ /μL	0,62 ± 0,38 (0,03 /2,54)
Hemoglobin g/dl	10,28 ± 2,08 (6,20 /14,80)
RDW %	15,32 ± 2,23 (10,8 /24,0)
Trombosit 10 ³ /μL	214,9 ± 83,5 (55,0/446,0)
Biyokimyasal Bulgular	Ort.±SS (Min.-Maks.)
Kreatinin mg/dl	1,50 ± 1,31 (0,35 / 7,90)
Albumin g/dl	3,5 ± 0,66 (2,17 / 4,80)
Kalsiyum mg/dl	9,7 ± 1,37 (6,96 /13,80)
Crp mg/dl	8,2 ± 19,14 (0 /132)
Sedimentasyon mm/saat	85,26 ± 34,96 (4/145)
Total Protein g/dl	8,70 ± 2,41 (4,30 /16,42)
Globulin g/dl	5,13 ± 2,80 (1,20 /14,20)
Ldh U/l	240 ± 107,66 (92,0 / 716,0)
B-2 Mikroglobulin mg/L	9,58 ± 9,91 (1,8 / 65,9)

Araştırma grubunun klinik bulguları ve kemik iliği plazma oranı tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Multipl Miyelom tanımlayıcı olaylar

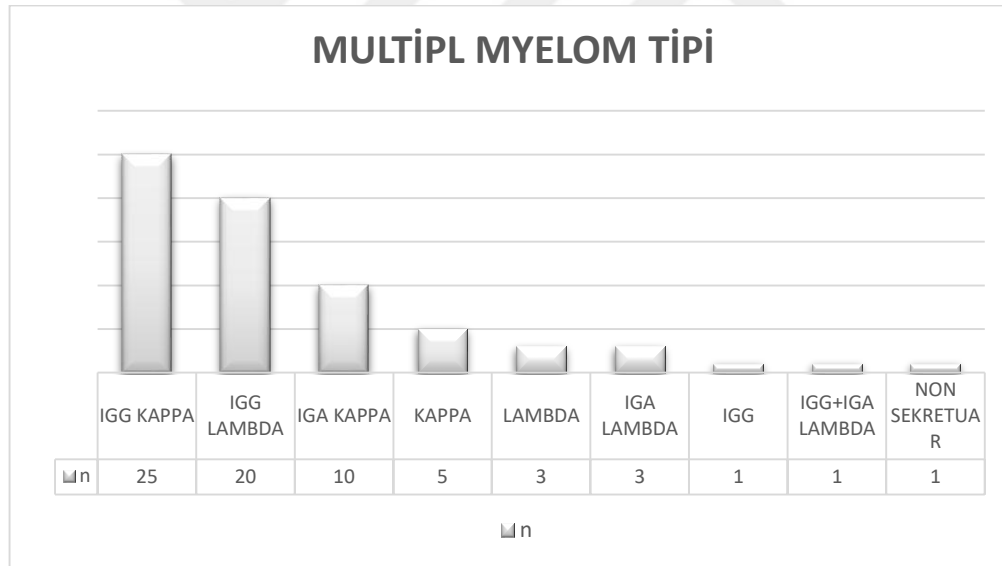
	n (%)
Anemi	60 (87)
Trombositopeni	15 (21,7)
Hipoalbuminemi	32 (46,4)
Kemik Tutulumu	59 (85,5)
	Ort.± SS (Min.-Maks.)
Plazma Hücre Oranı	48,51 ± 28,72 (1/99)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ISS evre dağılımları Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. ISS evre dağılımları

ISS	N	(%)
Evre 1	15	21,7
Evre 2	19	27,5
Evre 3	35	50,7

Araştırma grubunun MM alt tipleri şekil 3’te sunulmuştur.



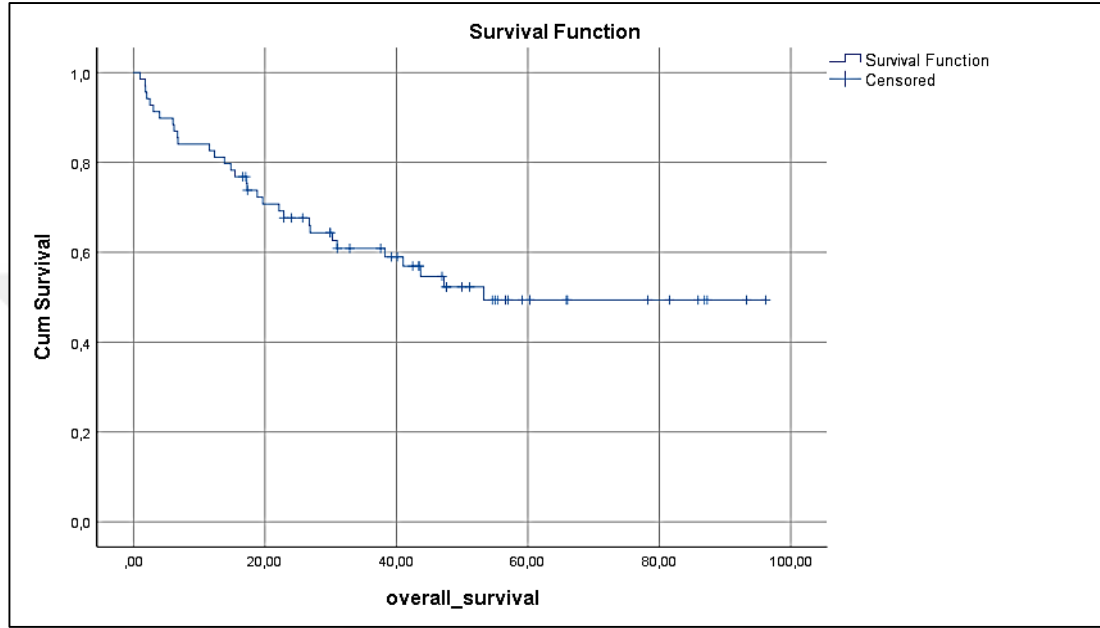
Şekil 3. MM alt tiplerinin hasta dağılımı (n)

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel sağkalımı (OS) analizi tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Genel sağkalım (OS) analizi

Ortalama				medyan			
OS(Ay)	Std. Hata	%95 GA		Tahmini OS(Ay)	Std. Hata	%95 GA	
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
58,05	5,02	48,21	67,9	53,30	-	-	-

Kaplan-Meier Sağkalım analizi uygulandı. GA; Güven aralığı

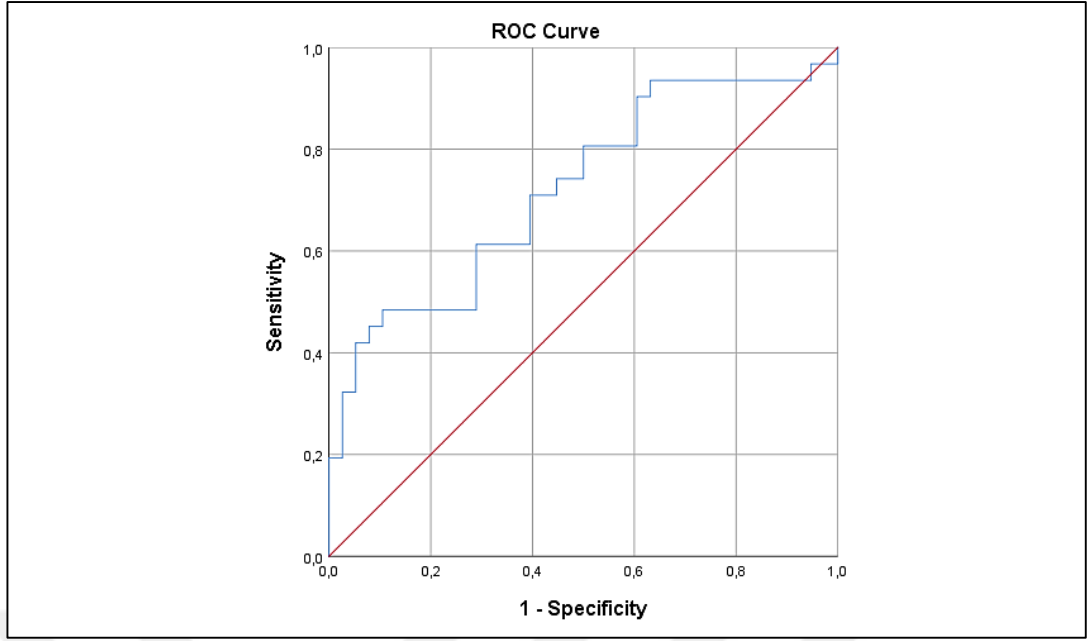
**Şekil 4.** Genel sağkalım (OS) analizi

Ortanca sağkalıma ulaşılamadı ancak tahmini genel sağkalım süresi 53,3 ay olarak bulunmuştur.

NLO için yapılan ROC analizi Tablo 11 de incelenmiştir. Cut-off değeri 1,63 olarak belirlenmiştir. Elde edilen eğri altı alan (AUC) değeri 0,72 olup, %95 güven aralığı 0,59–0,84 arasındadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p = 0,002)

Tablo 11. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ROC analizi

	Cut off	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLO	1,63	0,72 (0,59-0,84)	0,002	%64,5	%60,5



Şekil 5. NLO ROC analizi

Çalışmada MM tanılı hastalarda çeşitli laboratuvar parametrelerinin genel sağkalım (OS) üzerindeki etkileri Tablo 12 de detaylı olarak incelenmiştir. Hemoglobin ≥ 10 g/dL olan hastalarda OS anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (71,8 ay vs. 48,5 ay; $p=0,015$). NLO $\geq 1,63$ olan hastalarda OS belirgin şekilde kısalmıştır (42,0 ay vs. 74,0 ay; $p=0,001$). Trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ olanlarda (29,3 ay; $p=0,031$), kreatinin ≥ 2 mg/dL olanlarda (30,2 ay; $p=0,035$), CRP >5 mg/L olanlarda (38,6 ay; $p=0,011$), LDH ≥ 250 U/L olanlarda (40,9 ay; $p=0,014$) ve $\beta 2\text{M} \geq 5,5$ mg/L olanlarda (46,2 ay; $p=0,022$) OS anlamlı düzeyde düşüktür. ISS evresi 3 olan hastalarda OS 45,3 ay olup, evre 1–2 hastalara göre anlamlı şekilde daha kısa olarak görüldü ($p=0,010$).

Albumin, lökosit, kalsiyum, sedim ve myelom tipi ile OS arasındaki farklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

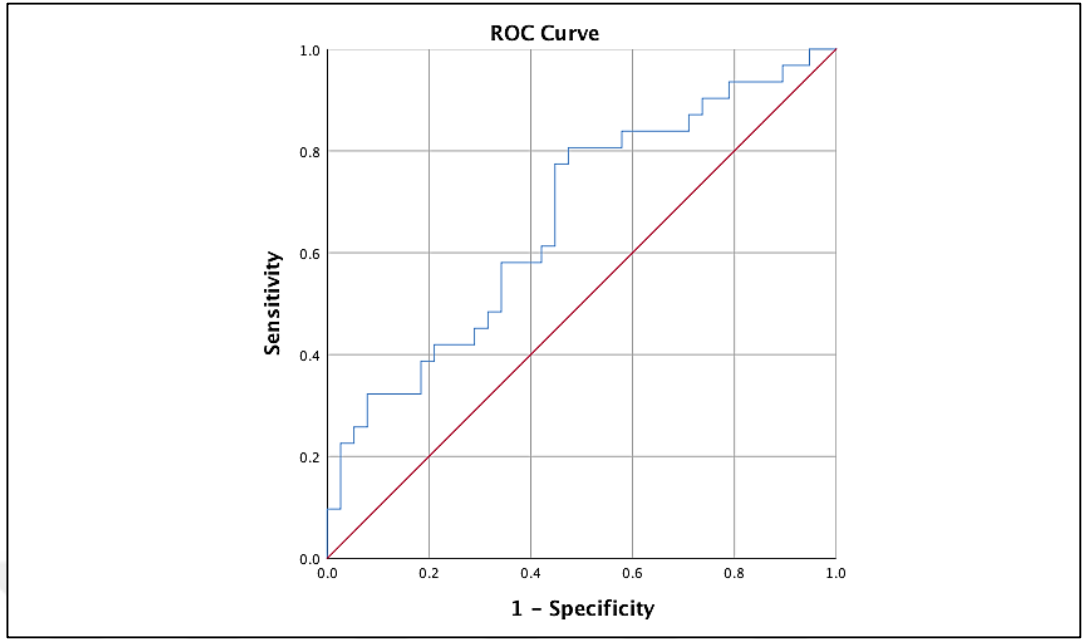
Tablo 12. Laboratuvar bulguları için genel sağkalım (OS) analizi

		Ortalama				Medyan				Log-Rank (Mantel-Cox) P Değeri
		OS (Ay)	Std. Hata	%95 GA		OS (Ay)	Std. Hata	%95 GA		
				Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Albumin g/dl	<3,5	66,0	6,3	52,5	78,6	-	-	-	-	0,056
	≥3,5	48,5	7,1	34,6	62,5	38,2	8,3	21,8	54,6	
Globulin g/dl	<3,5	57,4	8,1	41,5	73,3	-	-	-	-	0,995
	≥3,5	58,0	6,3	45,4	70,5	53,3	-	-	-	
Hemoglobin g/dl	<10	48,5	6,3	36,0	61,0	38,3	10,9	16,8	59,6	0,015
	≥10	71,8	6,8	58,4	85,3	-	-	-	-	
Lökosit 10^3/μl	<10	61,6	5,3	51,2	72,0	-	-	-	-	0,067
	≥10	35,7	10,9	14,3	57,2	22,8	7,3	8,4	37,3	
NLO	<1,63	74,0	5,8	62,5	85,5	-	-	-	-	0,001
	≥1,63	42,0	6,9	28,3	55,6	22,8	6,1	10,7	34,9	
Trombosit 10^3/μl	≥100	63,2	5,5	52,3	74,2	-	-	-	-	0,031
	<100	29,3	5,2	19,0	39,6	19,6	12,1	0,00	43,4	
Kreatinin mg/dl	<2	63,4	5,5	52,4	74,3	-	-	-	-	0,035
	≥2	30,2	5,0	20,4	40,0	26,7	7,5	12,0	41,4	
Kalsiyum mg/dl	<11	60,9	5,2	50,6	71,3	-	-	-	-	0,072
	≥11	30,4	8,2	14,3	46,5	17,2	8,5	0,4	34,0	
Crp mg/dl	<5	67,3	6,0	55,5	79,1	-	-	-	-	0,011
	≥5	38,6	6,9	24,9	52,2	30,2	8,5	13,4	47,1	
Sedim mm/Saat	<90	61,4	7,0	47,6	75,3	-	-	-	-	0,446
	≥90	50,4	6,2	38,1	62,7	41,0	-	-	-	
Ldh u/L	<250	65,7	5,7	54,4	77,0	-	-	-	-	0,014
	≥250	40,9	8,6	23,9	57,8	19,6	3,7	12,3	26,9	
ISS	1-2	68,5	6,4	55,8	81,2	-	-	-	-	0,010
	3	45,3	6,9	31,6	58,9	30,2	12,9	4,80	55,7	
B2m mg/L	<5,5	66,8	6,4	54,1	79,5	-	-	-	-	0,022
	≥5,5	46,2	7,0	32,3	60,1	30,2	11,4	7,8	52,6	
Multipl Myelom Tipi	IgG Kappa	55,7	7,5	40,9	70,5	47,2	8,0	31,4	63,0	0,132
	IgG Lambda	61,9	9,2	43,7	80,1	-	-	-	-	
	IgA Kappa	65,2	10,6	44,2	86,1	-	-	-	-	
	IgA Lambda	36,3	12,1	12,6	60,0	-	-	-	-	
	Hafif Zincir	20,9	7,5	6,1	35,8	6,7	7,8	0,0	22,1	

Çalışmaya dahil edilen hastaların SII değerine göre ROC analizi tablo 13'te sunulmuştur. Bu analize göre SII cut off değeri 291,78 olarak belirlenmiş olup sensitivitesi %61,3 spesifitesi %57,9 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir (p=0,016).

Tablo 13. SII ROC analizi

	Cut off	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
SII	291,78	0,66 (0,53-0,79)	0,016	%61,3	%57,9



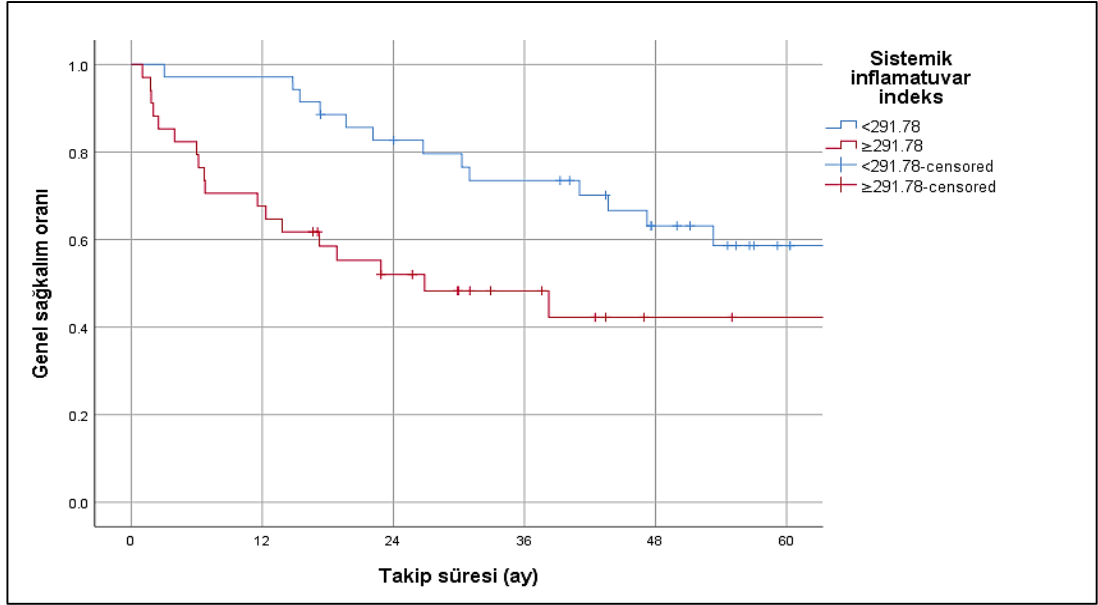
Şekil 6. SII ROC analizi

SII için belirlenen cut off değerine göre genel sağkalım (OS) analizi tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. SII için genel sağkalım (Os) analizi

SII	Ortalama				medyan				Log-Rank (Mantel-Cox) P Değeri
	OS(Ay)	Std. Hata	%95 GA		OS(Ay)	Std. Hata	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
<291,78	68,70	6,02	56,89	80,51	-	-	-	-	0,016
≥291,78	46,90	7,44	32,30	61,50	26,86	13,20	0,99	52,74	

Kaplan-Meier Sağkalım analizi uygulandı. GA; Güven aralığı



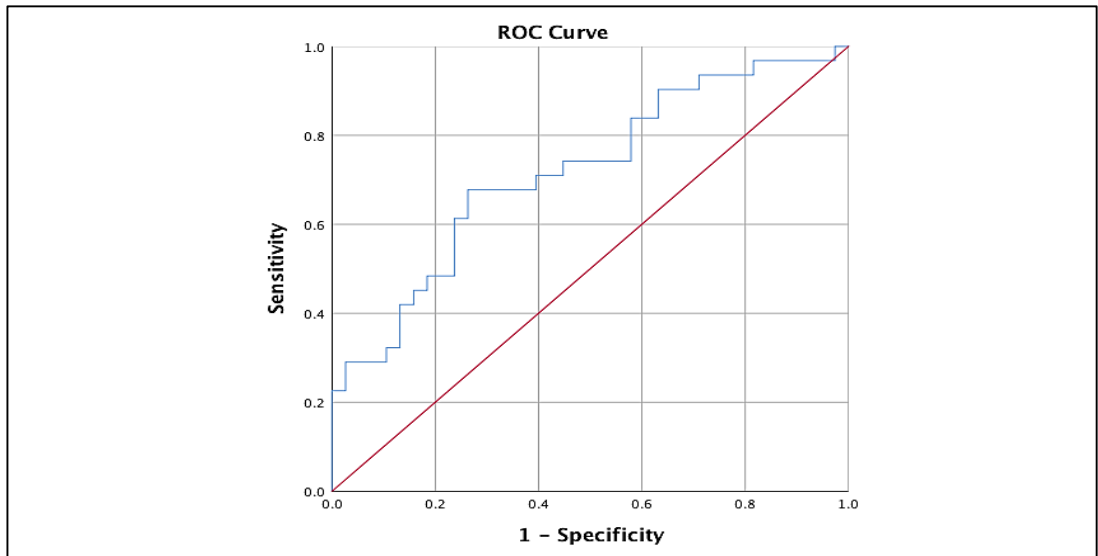
Şekil 7. SII için genel sağkalım (OS) analizi

Bu analize göre SII değeri <291,78 olan hastalarda medyan sağkalıma ulaşılammıştır. SII değeri $\geq 291,78$ olan hastalarda OS 26,8 ay bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların SIRI değerine göre ROC analizi tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15. SIRI ROC analizi

	Cut off	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
SIRI	0,7868	0,71 (0,59-0,84)	0,002	%67,7	%65,8



Şekil 8. SIRI ROC analizi

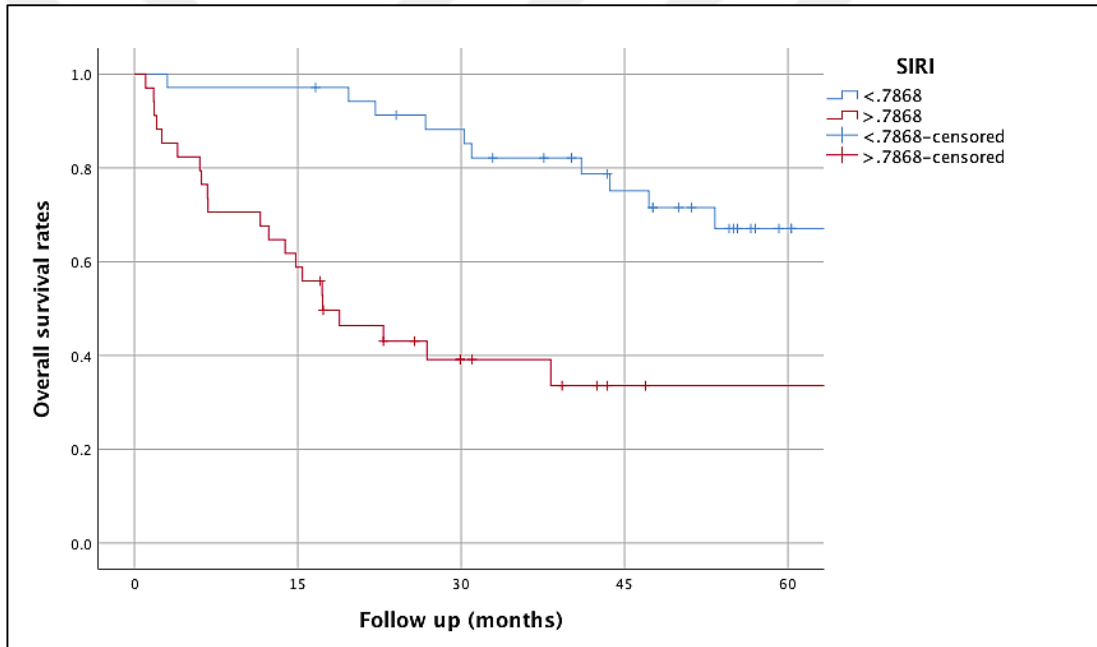
Bu analize göre SIRI cut off değeri 0,7868 olarak belirlenmiş olup sensitivitesi %67,7 spesifitesi %65,8 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002).

SIRI için belirlenen cut off değerine göre OS analizi tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. SIRI için genel sağkalım (OS) analizi

SIRI	Ortalama				Medyan				Log-Rank (Mantel-Cox) P Değeri
	OS(Ay)	Std. Hata	%95 GA		OS(Ay)	Std. Hata	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
<0,7868	75,54	5,49	64,78	86,30	-	-	-	-	<0,001
≥0,7868	40,07	7,09	26,17	53,98	17,30	4,99	7,50	27,09	

Kaplan-Meier Sağkalım analizi uygulandı. GA; Güven aralığı



Şekil 9. SIRI için genel sağkalım (OS) analizi

Bu analize göre SIRI değeri <0,78 olan hastalarda medyan sağkalıma ulaşamamıştır. SIRI değeri ≥0,78 olan hastalarda medyan sağkalımı (OS) 17,3 ay bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05).

Çalışmada, sistemik inflamasyon belirteçlerinin sağkalım üzerindeki etkisi Tablo 17 de incelenmiştir. SII değeri <291,78 olan hastalarda 12 ve 24 aylık sağkalım oranları sırasıyla %97,1 ve %82,7 olarak izlenirken, SII ≥291,78 olan grupta bu oranlar %67,6 ve %52,0’ye düştü. Benzer şekilde, SIRI <0,78 olan hastalarda 12 ve 24 aylık sağkalım oranları sırasıyla %97,1 ve %91,3 iken,

SIRI $\geq 0,7868$ olan hastalarda bu oranlar belirgin şekilde daha düşüktü (%67,6 ve %43,1). Bu bulgular, hem SII hem de SIRI indekslerinin yüksek olduğu hastalarda sağkalımın belirgin oranda azaldığını göstermektedir.

Tablo 17. SII ve SIRI cutoff değerlerine göre 12. ve 24. ay sağkalım oranları

		12.AY	24.AY
SII	<291,78	%97,1	%82,7
	$\geq 291,78$	%67,6	%52,0
SIRI	<0,78	%97,1	%91,3
	$\geq 0,78$	%67,6	%43,1

Tablo 18’de genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli modellerde Cox regresyon analiz sonuçlarını göstermektedir. Yapılan cox regresyon analizinde, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli modellerle değerlendirilen değişkenler arasında CRP, Hb<10g/dl, SII ve SIRI’nin prognostik açıdan anlamlı ilişkiler ortaya koyduğu saptanmıştır. LDH, kreatinin ve ISS skorları çok değişkenli modelde anlamlılıklarını kaybettikleri görülmüştür. SIRI düzeyinin, mortalite riskini yaklaşık 6 kat artırdığı görülmektedir. Bu durum, SIRI’ nin güçlü bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir.

Tablo 18. SII ve SIRI ile anlamlı değişkenlerin Cox-Regresyon analizi

Faktör	Tek Değişkenli HR (95% CI)	P	Çok Değişkenli HR (95% CI)	P
LDH (yüksek vs normal)	2,38 (1,18–4,85)	0,017	1,86(0,90–3,85)	0,093
CRP (yüksek vs normal)	2,43 (1,20–4,95)	0,014	3,07 (1,45–6,47)	0,003
Hb (<10 vs ≥ 10)	2,73 (1,17–6,35)	0,020	3,76 (1,56–9,09)	0,003
Kreatinin (≥ 2 vs <2)	2,21 (1,03–4,76)	0,040	0,90 (0,37–2,18)	0,829
ISS (evre 3 vs evre 1–2)	2,61 (1,22–5,58)	0,013	1,78 (0,74–4,30)	0,197
SII (yüksek vs düşük)	2,37 (1,14–4,92)	0,020	3,12 (1,43–6,79)	0,004
Faktör	Tek Değişkenli HR (95% CI)	P	Çok Değişkenli HR , (95% CI)	P
LDH (yüksek vs normal)	2,38 (1,18–4,85)	0,017	1,19 (0,54–2,59)	0,661
CRP (yüksek vs normal)	2,43 (1,20–4,95)	0,014	3,28 (1,54–6,97)	0,002
Hb (<10 vs ≥ 10)	2,73 (1,17–6,35)	0,020	3,17 (1,34–7,48)	0,008
Kreatinin (≥ 2 vs <2)	2,21 (1,03–4,76)	0,040	0,78 (0,32–1,86)	0,578
ISS (evre 3 vs evre 1–2)	2,61 (1,22–5,58)	0,013	1,43 (0,60–3,39)	0,417
SIRI (yüksek vs düşük)	4,53 (2,06–9,96)	<0,001	6,35 (2,68–15,03)	<0,001

Tablo 19 ‘da Korelasyon analizinde, SII ve SİRİ ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendi. CRP ile olan pozitif korelasyonlar anlamlı bulunmuştur(SII için $\rho=0,279$; $p=0,020$; SİRİ için $\rho=0,328$; $p=0,006$).SİRİ, ek olarak LDH ($\rho=0,314$; $p=0,009$), $\beta 2$ M($\rho=0,291$; $p=0,017$) ve ISS evresi ($\rho=0,260$; $p=0,033$) ile de anlamlı ilişkili bulunmuştur.

Tablo 19. SII ve SİRİ ile anlamlı değişkenlerin korelasyon analizi

	SII	SİRİ
Hb	ρ (rho)* : 0,03	ρ (rho) : -0,17
	p :0,803	p :0,145
Kreatinin	ρ (rho) : 0,007	ρ (rho) : 0,196
	p :0,954	p :0,106
CRP	ρ (rho) : 0,279	ρ (rho) : 0,328
	p :0,020	p :0,006
LDH	ρ (rho) : 0,082	ρ (rho) : 0,314
	p :0,500	p :0,009
B2M	ρ (rho) : 0,118	ρ (rho) : 0,291
	p :0,343	p :0,017
ISS EVRE	ρ (rho) : 0,100	ρ (rho) : 0,260
	p :0,421	p :0,033

* ρ (rho):Spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

MM, relaps ve remisyonlarla seyreden, klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Son yıllarda tedavi seçeneklerinde yaşanan gelişmeler, sağkalım oranlarını artırmış; bu durum, hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerin belirlenmesini daha da önemli hale getirmiştir. İnflamasyonun malignitelerin gelişimi ve seyri üzerindeki etkisi giderek daha fazla ilgi görmekte, özellikle periferik kanda kolaylıkla ölçülebilen bazı hematolojik parametrelerin prognostik değer taşıyabileceği gösterilmektedir. Albumin, CRP, hemoglobin, lenfosit ve nötrofil gibi bazı hematolojik parametrelerin prognostik önemi, daha önce yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir (65, 66). Özellikle periferik kanda ölçülebilen lenfosit, nötrofil ve trombosit seviyeleri kullanılarak geliştirilen bu biyobelirteçler, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir olmaları nedeniyle dikkat çekmektedir (65). Bu çalışmanın amacı, yeni teşhis edilen MM tanılı hastalarda, sistemik SII ve SIRI gibi biyomarkerlerin, hastaların genel sağkalım üzerine etkilerini ve bu biyomarkerlerin MM prognozu ile ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca, laboratuvar bulguları ve MM alt tipleri ile bu indeksler arasındaki korelasyonları inceleyerek, klinik prognozun belirlenmesinde bu parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmek hedeflenmiştir. Bu yönüyle, çalışmamız bu parametrelerin MM hastalarının bağışıklık durumu, beslenme düzeyi ve genel sağkalımlarıyla ilişkisini anlamaya yönelik önemli katkılar sunmayı amaçlamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 69 hastanın ortalama yaşı 68,3 yıl olup, ortalama takip süresi 36,2 aydır. Hastaların %59,4'ü erkek, %40,6'sı ise kadındır (Tablo 6) Bu demografik dağılım, literatürde bildirilen genel MM hasta profiliyle uyumludur. Örneğin, 411 MM tanılı hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların medyan yaşı 62 olarak belirlenmiş ve yaş aralığı 27 ile 85 arasında değişmiştir (67). MM, genellikle ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekte olup, tanı anındaki medyan yaşın 65'in üzerinde olduğu ve hastalık insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (68).

Yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık üçte birinin 65 yaşın altında, üçte birinin ise 65-75 yaş aralığında yer aldığı belirtilmiştir (69). Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, Kristinsson ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %53'ü erkek, %47'si kadın olarak raporlanmıştır (70). Latin Amerika'da yapılan bir çalışmada da MM insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (71, 72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkek oranı daha yüksektir (%59,4) (Tablo 6).

Bu sonuç, MM'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten önceki araştırmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen hematolojik ve biyokimyasal veriler, MM hastalığının klinik seyrini anlamada önemli bilgiler sunmaktadır. Hastaların %87'sinde anemi, %21,7'sinde trombositopeni ve %46,4'ünde hipoalbuminemi tespit edilmiştir (Tablo 8) . Anemi, MM hastalarında sık görülen bir durum olup, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir. Birçok retrospektif çalışmada, başlangıçtaki düşük hemoglobin seviyelerinin daha kısa sağkalım süreleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. MM hastalarında aneminin, kötü yaşam kalitesi, performans düşüklüğü, hipoksi ve iskemik komplikasyonlarla ilişkili olduğu ve bu nedenle kötü prognoz faktörü olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Bulgularımızdan Hgb düzeyi 10 g/dL'nin altında olan hastalarımızda medyan OS 38,3 ay iken, ≥ 10 g/dL olan hastalarda medyan OS'ye ulaşamadı ve ortalama OS 71,8 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$). Literatür verilerini destekler nitelikteydi. Diğer önemli hematolojik parametre olan trombositopeni, hastalığın ilerlemiş evrelerini yansıtan önemli bir hematolojik parametre olarak değerlendirilmektedir. Trombositopeni sıklıkla kemik iliği infiltrasyonunun artması, miyelosupresif tedaviler veya hastalığa sekonder gelişen amiloidoz gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Geniş ölçekli çalışmalarda %18,5 oranında raporlanan (73) trombositopeni, yalnızca bir laboratuvar bulgusu olmanın ötesinde, hastalığın biyolojik davranışı hakkında da bilgi vermektedir. Mevcut çalışmada da gözlemlendiği üzere, trombositopeni varlığı sağkalım süresinde anlamlı kısalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, trombositopeninin MM'de kötü prognoz göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Trombosit sayısının düşüklüğü, genellikle kemik iliği rezervinin azaldığını ve hastalığın daha agresif bir seyir izlediğini gösterebilir. Trombositopenisi olan hastaların beklenen yaşam sürelerinin kısa olduğu saptanmıştır (74). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda Trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda medyan OS 19,6 ay iken, $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda medyan OS'ye ulaşamamış ve ortalama OS 63,2 ay olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı literatürü destekler nitelikteydi ($p=0,031$). Lökositoz ve NLO, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olup özellikle son zamanlarda NLO inflamasyonun seyrini yansıtan daha özgül bir parametre olarak çok sık kullanılmaya ve hemogram tablosunda yerini almıştır. Yüksek NLO, inflamasyonun arttığını ve immün yanıtın baskılandığını gösterir. MM'de yüksek NLO, kötü prognoz ve kısa

sağkalım süreleri ile ilişkilidir. Yüksek NLO, hastalığın agresif olduğunu ve tedaviye direnç geliştirme olasılığını artırabilir. Ek olarak lökositoz, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtın zayıf olmasına işaret edebilir. Yüksek lökosit sayısı, kemik iliği mikro ortamındaki inflamasyonun arttığını ve miyelom hücrelerinin büyümesini teşvik ettiğini gösterir (75). Lökosit düzeyi $10.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan hastalarda medyan OS 22,8 ay iken, $<10.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda medyan OS'ye ulaşamamış ve ortalama OS 61,6 ay olarak hesaplanmıştır. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,067$). NLO $\geq 1,63$ olan hastalarda medyan OS 22,8 ay olarak tespit edilirken, NLO $<1,63$ olan hastalarda medyan OS'ye ulaşamamış ve ortalama OS 74 ay olarak belirlenmiştir. Elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$)(Tablo 12).

Hipoalbuminemi, MM hastalarında önemli bir diğer prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Düşük serum albumin seviyeleri, hastalığın şiddeti ve prognozu ile doğrudan ilişkilidir. Kim ve arkadaşlarının 2010 tarihli çalışmasında, serum albumin düzeyinin $3,5 \text{ g/dL}$ 'nin altında olmasının, MM hastalarında daha yaşlı hasta yaşı, düşük hemoglobin seviyesi ve daha kötü performans durumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu hastalarda serum $\beta 2\text{M}$, serum M proteini ve kemik iliği plazma hücre oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (76). Benzer şekilde, Chen ve Magalhaes'in 1990 tarihli çalışmasında, serum albumin seviyesinin MM hastalarında hastalığın evresi ve tümör yükü ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir. Serum albumin düzeyinin $29,0 \text{ g/L}$ veya daha düşük olması, ileri evre hastalığı belirgin şekilde tanımlamaktadır (77). Bu bulgular, serum albumin düzeyinin MM hastalarında hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında değerli bilgiler sunduğunu göstermektedir. Düşük albumin seviyeleri, inflamasyon ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Çalışmamızda albumin düzeyinin düşük olmasının sağkalım süresiyle ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalması ($p = 0,056$) bazı faktörlere bağlı olabilir. Bu durum, örneklem büyüklüğünün yetersizliği, hasta popülasyonundaki heterojenite ve diğer prognostik faktörlerin etkisiyle açıklanabilir. Çalışmanın istatistiksel gücü, anlamlı farkları tespit etmesi çalışmamızda kullanılan istatistiksel testin gücü düşükse, anlamlı farkları tespit etmek zor olabilir. Bu nedenle, p değeri $0,05$ sınırına yakın olsa da, anlamlılık sağlanamamış olabilir. Ayrıca, albumin düzeyindeki değişimlerin tek başına sağkalımı tahmin etme gücünün sınırlı olması, anlamlı bir farkın elde edilmesini zorlaştırmış olabilir. Bu

bulgular, daha geniş ve prospektif çalışmalarla doğrulanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların kreatinin ve LDH düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş; ortalama kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL olup, minimum 0,35 mg/dL ve maksimum 7,9 mg/dL olduğu saptanmıştır (Tablo 7). MM hastalarında böbrek yetmezliği literatürde kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmektedir(78).Çalışmamızda her iki parametrenin de hastalığın kötü prognozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum kreatinin düzeyi ≥ 2 mg/dL olan hastalarda medyan OS 26,7 ay iken, < 2 mg/dL olan hastalarda medyan OS'ye ulaşamamış ve ortalama OS 63,4 ay olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,035$). LDH yüksekliği, hücresel hasar ve malignitenin progresyonunu yansıtan MM da prognostik bir biyomarker olarak kabul edilir. LDH düzeyi ≥ 250 U/L olan hastalarda medyan OS 19,6 ay iken, < 250 U/L olanlarda medyan OS'ye ulaşamamış ve ortalama OS 65,7 ay olarak hesaplanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$) (Tablo 12). Artmış LDH düzeyleri, daha agresif bir hastalık seyri ve tedaviye direnç ile ilişkilidir (79). Elde ettiğimiz sonuçlara bakılırsa literatürle uyumlu olması LDH'nin geçerliliğini koruyan bir biyomarker olduğunu gösterir niteliktedir.

$\beta 2M$, MM'de en önemli prognostik biyobelirteçlerden biridir. Bu protein, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC sınıf I moleküllerinin bir parçasıdır ve hücre döngüsü sırasında plazmaya salınır. Serum $\beta 2M$ düzeyleri, tümör hücre yükünü ve böbrek fonksiyonlarını yansıttığı için hastalığın seyri hakkında önemli bilgiler sağlar. MM'de yüksek $\beta 2M$ düzeyleri, genellikle daha agresif hastalık seyri, artmış tümör yükü ve kötü böbrek fonksiyonları ile ilişkilidir. Bu nedenle, $\beta 2M$ düzeyleri hem hastalığın evrelendirilmesinde (örneğin, International Staging System - ISS) hem de tedaviye yanıtın ve genel sağkalımın öngörülmesinde kullanılmaktadır. ISS sınıflamasında $\beta 2M$ düzeyinin 5,5 mg/L'nin üzerinde olması, ileri evre (Evre 3) ile ilişkilendirilir ve bu grup hastalarda genel sağkalım belirgin şekilde daha düşüktür. $\beta 2M$ düzeylerinin değerlendirilmesi, hem tanı anında hastalığın ciddiyetini ortaya koymakta hem de tedavi takibinde kilit bir rol oynamaktadır. Yapılan geniş çaplı bir araştırmada $\beta 2M$ düzeyi yüksek olan hastalarda genel sağkalımın anlamı derecede azaldığını görülmüştür. Ayrıca, yüksek $\beta 2M$ düzeyine sahip hastalarda ölüm riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (80). Sonuçlarımızda; $\beta 2M$ düzeyi $\geq 5,5$ mg/L olan hastalarda medyan OS 30,2 ay, $< 5,5$ mg/L olan hastalarda ise medyan

OS'ye ulaşılamamış ve ortalama OS 66,8 ay olarak hesaplanmıştır. Elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$)(Tablo 12) .

RDW, eritrosit boyutlarındaki değişkenliği yansıtan ve tam kan sayımının rutin bir parametresi olan bir göstergedir. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranlanmasıyla hesaplanır ve normal aralık %11–14,5'tir(81).Artmış RDW'nin, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve malignitelerle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (82).Çalışmamızda ortalama RDW değeri 15,32 olarak saptanmış, değerler 10,8 ile 24,0 arasında değişmiştir (Tablo 7) .

Miyelom kemik hastalığı hastaların bir sağlık uzmanına başvurmasının en yaygın nedenlerinden biri olduğundan, ilk tanıda bireylerin yaklaşık %80'inde mevcut olduğundan , kemik iskeletinin görüntülenmesi her zaman klinik çalışmanın ve hastalığın izlenmesinin önemli bir parçası olmuştur (83). MM iskeleti ilgilendiren en sık görülen kanser türüdür; hastaların %90'ında hastalıkları sırasında kemik lezyonları gelişir (84, 85).Kemik tutulumu hastaların %50-60'ında ortaya çıkabilen, zayıflatıcı ağrıya neden olan (86) ve ölüm riskini %20'ye kadar artıran (87) patolojik kırıklar da dahil olmak üzere MM'nin en yıkıcı sonuçlarından sorumludur (88).Çalışmamızda tanı anında 59 hastanın (%85,5) kemik tutulumu mevcut idi,10 hastanın kemik tutulumu gözlenmedi (Tablo 8) . Bu oran literatür ile uyumlu olarak görüldü.

ISS, $\beta 2M$ ve albuminden oluşan iki faktöre bağlıdır. Evre I hastalarda, hem $\beta 2M$ düzeyi 3,5 mg/L'den küçük, hem de albumin düzeyi 3,5 g/dl'den büyük veya eşittir. Evre III hastalarda ise $\beta 2M$ düzeyi 5,5 mg/L'den büyük ve serum albumin düzeyi 3,5 g/dl'den küçüktür. Evre II, bu iki değer arasındaki kriterlerle teşhis edilir. ISS evre I, II ve III olan hastalar için medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 62, 44 ve 29 aydır(32). Çalışmamızda 15 hastanın (%21,7) ISS evre I , 19 hastanın (%27,5) ISS evre II, 35 hastanın (%50,7) ISS evre III olarak görüldü (Tablo 9) . ISS evrelemesine göre yapılan analizde, ISS evresi 3 olan hastalarda medyan OS 30,2 ay iken, evre 1-2 olanlarda medyan OS'ye ulaşılamamış ve ortalama OS 68,5 ay olarak belirlenmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,010$) (Tablo 12) . Bu bulgu, ISS skorunun hastaların genel sağkalım süresi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermektedir.R-ISS, MM için en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Bu sistem, hastaları üç risk grubuna ayırmak için serum $\beta 2M$, serum albümin, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve kemik iliği FISH sonuçlarını kullanır. LDH ve FISH

analizlerinin dahil edilmesi, orijinal ISS sisteminden daha sağlam prognostik bilgiler sağlayarak, hastaların prognozunu daha doğru bir şekilde belirlemeye yardımcı olur(45). R-ISS, 11 uluslararası çalışmadan birine kayıtlı, yeni teşhis edilen MM hastalarından oluşan 3060 hasta verisine dayanarak geliştirilmiştir(46). Çalışmamızda R-ISS sisteminin hasta evrelemesinde kullanılmaması, bir eleştiri konusu olabilir tanı yıllarındaki hastane imkanları, genetik tetkik imkanının olmaması ve hasta evrelemeleri ile tedavilerin ISS sistemi üzerinden yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Farklı MM alt tiplerine göre OS analizinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte, hafif zincir MM alt tipine sahip hastalarda medyan OS'nin yalnızca 6,7 ay ile en kısa sağkalım süresine sahip olduğu görülmüştür ($p=0,132$) (Tablo 12). Literatürde bazı çalışmalar, hafif zincir hastalarının tanı anında daha yüksek tümör yükü gibi olumsuz prognostik faktörlere daha sık sahip olduğunu bildirmiştir(89). Çalışmamızda anlamlılık çıkmamasının nedeni olarak örneklem büyüklüğünün yetersiz olması olabilir. Hafif zincir MM, diğer alt tiplere göre daha az sıklıkta görülür; bu da analizlerde istatistiksel gücü düşürebilir ve anlamlı fark elde etmeyi zorlaştırabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sağkalım analizinde çeşitli hematolojik, biyokimyasal ve prognostik parametrelerin OS üzerindeki etkileri değerlendirildi. Kaplan meier testi sonuçlarına göre bazı değişkenler ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı., ortalama sağkalım süresi 58,05 ay ; medyan sağkalım süresi ise 53,3 ay olarak saptanmıştır (Tablo 10) . Bu süreler, MM'de tedavi seçeneklerinin artmasına ve erken tanı imkanlarının gelişmesine rağmen, hastalığın hâlâ yüksek mortaliteye sahip olduğunu göstermektedir.

Kanserle ilişkili inflamasyon, tümörün başlangıcı ve ilerlemesinde önemli ve çok yönlü bir rol oynamaktadır. Ancak, inflamasyon ile tümör gelişimi arasındaki kesin mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Solid tümörlerde (örneğin; kolorektal, akciğer ve meme kanserlerinde) yapılan çalışmalarda, hem SII hem de SIRI'nin sağkalım üzerinde güçlü prediktif etkileri olduğu gösterilmiştir. Hematolojik maligniteler için ise literatür henüz sınırlıdır. Bununla birlikte, bazı yeni çalışmalarda yüksek SII ve SIRI değerlerinin akut lösemi, lenfoma ve MM gibi malignitelerde kötü prognozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamız da bu sonuçları destekler nitelikte olup, SII ve SIRI'nin MM'de sağkalımı öngörmede potansiyel prognostik belirteçler olabileceğini ortaya koymuştur(90).K. Podar ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MM'de inflamatuvar belirteçlerin rolünün giderek arttığı, bu belirteçlerin kemik iliği mikroçevresinin durumunu dolaylı olarak yansıtabileceği ve miyelom hücrelerinin büyüme, hayatta kalma ve göçünü etkileyebileceği gösterilmiştir(91). Ayrıca, sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı, kanser hastalarında kötü prognozun önemli bir nedeni olarak öne çıkmaktadır(92). Yapılan bir çalışmada yükselmiş SII'nın relaps ve refrakter MM hastalarında pomalidomide ve deksametazon tedavisi ile daha kötü yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek SII değerlerinin, MM hastalarının tedaviye verdiği cevabı olumsuz yönde etkileyebileceği ve tedavi başarısızlığını artırabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışma, SII'nın, MM tedavisindeki başarısızlık ve daha kısa sağkalım süresi ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymuş, inflamasyonun tedaviye olan etkisini gözler önüne sermiştir(93). SII'nın bu tedavi sürecindeki rolü, inflamasyonun MM'nin patofizyolojisindeki kritik yerini bir kez daha gösteriyor.

Çalışmamızın yapılma amacını barındıran, analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hastalar, SII değerlerine göre iki gruba ayrılmıştır: $SII < 291,78$ ve $SII \geq 291,78$. SII değeri 291,78'in altında olan hastaların ortalama sağkalım süresi 68,7 ay ($\pm 6,03$) olarak hesaplanmıştır. Bu grupta %95 güven aralığı 56,89 ila 80,51 ay arasında olup, sağkalım süresinin nispeten uzun olduğu görülmektedir. Buna karşılık, SII değeri 291,78'in üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi belirgin şekilde azalarak 46,9 ay ($\pm 7,45$) olarak saptanmıştır. Bu grupta %95 güven aralığı 32,30–61,50 ay arasında değişmekte olup, medyan sağkalım süresi yalnızca 26.9 ay olarak bulunmuştur (GA: 0,99–52,74). Bu sonuçlar, yüksek SII düzeylerinin sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir. Gruplar arası fark, istatistiksel olarak analiz edilmiş ve $p=0,016$ değeri elde edilmiştir. Bu değer, iki grup arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu göstermektedir ($p<0,05$). Çalışmamızda belirlenen SII kesme değeri 291,78 olup ; bu değer daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir tutarlılık göstermektedir. Örneğin, Hu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada bu değer 330 olarak belirlenmiştir (94). Ayrıca, solid tümörlü 4577 hastayı içeren bir meta-analizde yüksek SII için medyan kesme değeri 572 olarak bulunmuştur (aralık: 300–1600) (95) . Bu çalışmalarda yer alan tümör tiplerinin çoğu solid tümörlerden oluştuğu için, hematolojik malignitelerde, özellikle de aktif hastalıkta trombosit sayısındaki düşüklük göz önüne alındığında, daha düşük SII eşik değerlerinin beklenmesi biyolojik açıdan anlamlıdır. Bu nedenle, MM hastalarında

saptadığımız 291,78 değeri hem klinik hem de patofizyolojik açıdan açıklanabilir ve uygun bir eşik değerdir. 12. ve 24. Ay yaşam beklentisinde 12. ay itibariyle $SII < 291,78$ olan hastaların sağkalım oranı %97,1 ; $SII \geq 291,78$ olan hastaların ise %67,6'dır. 24. ay itibariyle, $SII < 291,78$ olan hastaların sağkalım oranı %82,7, $SII > 291,78$ olanların ise %52,0 olarak saptandı (Tablo 17) . Bu bulgular, yüksek SII yüksek SII düzeylerinin MM hastalarında daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle SII'nın prognoz açısından dikkate alınması gereken önemli bir inflamatuvar biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle kolay hesaplanabilir, düşük maliyetli ve klinik pratiğe entegre edilebilir bir parametre olması, SII'nın hasta takibinde değerli bir araç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise yüksek SII düzeylerinin genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş ve SII'nın bağımsız bir prognostik belirteç olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (96). Bu durum, SII'nın diğer hematolojik malignitelerde de prognostik değer taşıdığını ortaya koymakta; çalışmamızın bulgularını literatürle desteklemektedir.

Benzer şekilde, SIRI düzeylerinin MM hastalarında OS üzerindeki etkisi incelenmiştir (Tablo 16). Hastalar SIRI değerlerine göre iki gruba ayrılmıştır: $SIRI < 0,78$ ve $SIRI \geq 0,78$. SIRI değeri 0,78'in altında olan hastaların ortalama sağkalım süresi 75,5 ay ($\pm 5,49$) olarak hesaplanmış, bu grupta %95 güven aralığı 64,78–86,30 ay arasında bulunmuştur. Bu bulgu, düşük SIRI düzeyine sahip hastaların anlamlı şekilde daha uzun bir sağkalıma sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak, SIRI değeri 0,78'in üzerinde olan hastaların ortalama sağkalım süresi 40,1 ay ($\pm 7,09$) olarak belirlenmiş ve bu grupta %95 güven aralığı 26,17–53,98 ay olarak hesaplanmıştır. Dahası, bu gruptaki hastaların medyan sağkalım süresi yalnızca 17,3 ay olup (%95 GA: 7,50–27,09), düşük SIRI grubuna kıyasla oldukça düşüktür. Benzer şekilde, $SIRI < 0,78$ olan hastaların 12. ayda %97,1 ; 24. ayda ise %91,3 sağkalım oranları varken, $SIRI \geq 0,78$ olan hastalar 12. ayda %67,6, 24. ayda ise %43,1 sağkalım oranlarına sahiptir (Tablo 17). Gruplar arası sağkalım farkı analiz edilmiş ve $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Bu son derece anlamlı p-değeri ($p < 0,001$), SIRI düzeyleri ile sağkalım süresi arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, yüksek SIRI değerlerinin MM hastalarında belirgin şekilde daha kısa sağkalım süreleriyle ilişkili olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. SIRI'nın, sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtan bir parametre

olarak, MM'de hastalık progresyonunun ve kötü prognozun belirteci olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda kolay hesaplanabilir ve düşük maliyetli bir biyobelirteç olması, SIRI'nın klinik kullanıma entegrasyon potansiyelini artırmaktadır. Aynı zamanda, inflamasyonun MM'de hastalık progresyonu ve tedavi yanıtı üzerinde belirleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir. 2016-2020 yılları arasında yayınlanan ve 30 retrospektif çalışmayı içeren bir meta-analiz, SIRI değerinin TNM evresi ve lenfovasküler invazyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş, ancak metastaz ile ilişkisini değerlendirmemiştir. Bu meta-analiz, gastrointestinal kanser, akciğer kanseri, serviks kanseri, meme kanseri, ürolojik kanser ve yumuşak doku kanserleri gibi farklı kanser türlerine ait kohort çalışmalarını kapsamaktadır. Sonuçlar yüksek SIRI'nın tüm bu kanser türlerine sahip hastalarda kısa OS ile ilişkili olduğunu gösterdi (97). 2003–2017 yılları arasında tanı almış 124 safra kesesi karsinomlu hastayı değerlendirilen bir çalışmada SIRI'nın optimal kesme değeri 0,89 olarak belirlenmiştir. Bu değere göre hastalar düşük ($<0,89$) ve yüksek ($\geq 0,89$) SIRI gruplarına ayrılmıştır. Yüksek SIRI değerine sahip hastalarda hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçları, SIRI'nın safra kesesi karsinomlu hastalarda prognozu öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır(98). Bu bulgular, SIRI'nın birçok kanser türünde prognostik bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini desteklemektedir ve MM gibi hematolojik malignitelerde de benzer şekilde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, SII ve SIRI'nın diğer laboratuvar verileri ile korelasyonları da incelenmiştir(Tablo 19). SIRI ; CRP, LDH, $\beta 2$ -mikroglobulin ve ISS evresi gibi klinik parametrelerle pozitif korelasyonlar sergilemiştir. SII ise yalnızca CRP ile anlamlı bir ilişki göstermiştir.Özellikle diğer prognostik belirteçlerle olan korelasyonu çalışmamın verilerinin tutarlılığını korelasyonun destekler nitelikteydi. Çok değişkenli analizde de SIRI güçlü bir bağımsız prognostik faktör olarak öne çıkmıştır (HR: 6,35; %95 GA: 2,68–15,03; $p<0,001$). Bu, SIRI'nın sistemik inflamasyonun bir yansıması olarak MM prognozunda önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

Bazı çalışmalar, SII ve SIRI'nın bir arada kullanımının,MM gibi hematolojik malignitelerin prognozunun tahmin edilmesinde daha güçlü bir prognostik araç olabileceğini öne sürmektedir. Yapılan çalışmalarda SII ve SIRI'nın birlikte kullanılması ile hastaların daha doğru bir şekilde sınıflandırılabilceğini ve bu birleşik indekslerin hem tedavi yanıtını hem de sağkalım süresini daha iyi tahmin

edebileceğini vurgulanmıştır. MM hastalarında yapılan benzer çalışmalarda, yüksek SII ve SIRI değerlerinin, hastaların daha kötü prognoz gösterdiğini ve daha kısa sağkalım sürelerine sahip olduklarını ortaya koymuştur. Bu durum, sistemik inflamasyonun MM'nin gelişimi ve tedaviye yanıtındaki kritik rolünü işaret etmektedir (10, 99). Literatürde miyelom hastalarında ISS, Durie-Salmon gibi çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Çalışmamız SII,SIRI gibi göstergelerin MM hastaları için prognoz üzerindeki etkisini göstermektedir.Ancak, kullanışlı ve uygun fiyatlı olan SII ve SIRI'nın rutin pratiğimizde kullanılması için daha geniş popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları olarak, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle nedensellik ilişkilerinin kurulması sınırlıdır. Çalışma, geçmiş verilere dayanarak yapıldığı için inflamatuar indekslerin MM ilerlemesi ve tedaviye yanıt üzerindeki etkisi hakkında kesin sonuçlar elde edilmesi mümkün olmamıştır. Gelecekte, prospektif çalışmalarla bu indekslerin prognostik değerinin daha güvenilir bir şekilde doğrulanması gerektiği açıktır. Bir diğer sınırlılık ise hasta sayısının nispeten sınırlı olmasıdır. MM gibi nadir görülen bir hastalıkta daha geniş hasta grupları üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının genellenebilirliği daha yüksek olacaktır. Bu nedenle, elde edilen bulguların farklı popülasyonlarda ve daha büyük hasta gruplarında test edilmesi önemlidir. Ayrıca, çalışma tek merkezli bir araştırma olup yalnızca bir sağlık kurumunda yapılmıştır. Bu durum, bulguların farklı coğrafi bölgelerde veya farklı hastanelerde genellenmesini kısıtlayabilir. Çok merkezli çalışmalar, farklı etnik kökenlere ve demografik özelliklere sahip hasta gruplarını değerlendirerek daha geniş ve evrensel sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir. Son olarak, çalışmada tedavi sürecinin detayları ve tedaviye yanıtlar incelenememiştir. MM tedavisi, hastaların sağkalım süresi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Tedavi sürecinin ve tedaviye yanıtlarının inflamatuar indekslerle olan ilişkisi, gelecekteki araştırmalarla daha ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. Bu tür veriler, prognostik faktörlerin daha doğru bir şekilde belirlenmesini sağlayacak ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, yeni tanı almış MM hastalarında sistemik inflamatuvar indeksler (SII ve SIRI) ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırarak önemli bulgulara ulaşmıştır. Sonuçlar, inflamatuvar yanıtın prognostik değeri üzerinde önemli bir rol oynadığını ve özellikle SII ve SIRI indekslerinin, hastaların sağkalım süresinin öngörülmesinde değerli göstergeler olabileceğini ortaya koymaktadır.

SII ve SIRI, MM’da klinik ve biyolojik süreçlerin değerlendirilmesinde önemli birer araç olabilir. Bu çalışmada, SII için belirlenen cut-off değeri 291,78 , SIRI için ise 0,78 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, hastaların sağkalım sürelerinin tahmin edilmesinde anlamlı bir rol oynamaktadır. Özellikle, SII ve SIRI değerleri yüksek olan hastalarda daha düşük bir sağkalım süresi gözlemlenmiş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, inflamatuvar yanıtın, MM hastalarının prognozunu belirlemede önemli bir biyomarker olabileceğini göstermektedir. Ancak, elde edilen bu sonuçların daha geniş hasta gruplarında, çok merkezli çalışmalarda ve prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca, inflamatuvar indekslerin diğer klinik faktörlerle birlikte ele alınarak, daha kapsamlı analizlerle desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak, SII ve SIRI, MM hastalarında prognostik birer gösterge olarak değerlendirilebilir ve bu göstergelerin tedaviye karar verme sürecinde de klinik kullanımı artırılabilir. Bu bulgular, inflamatuvar yanıtın hastalık progresyonu ile ilişkisini daha derinlemesine anlamamıza yardımcı olabilir ve gelecekteki tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Mikulski D, Robak P, Mirocha G, Ryżewska W, Stańczak K, Okoński K, et al. An elevated systemic inflammation index is related to an inferior response to pomalidomide and dexamethasone treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2023;27(1).
2. Papadas A, Asimakopoulos F. Mechanisms of resistance in multiple myeloma. *Mechanisms of Drug Resistance in Cancer Therapy*. 2018:251-88.
3. Brigle K, Rogers B, editors. *Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma*. Seminars in oncology nursing; 2017: Elsevier.
4. Qian J, Jin J, Luo H, Jin C, Wang L, Qian W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology*. 2017;22(8):472-6.
5. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple myeloma: available therapies and causes of drug resistance. *Cancers*. 2020;12(2):407.
6. Fend F, Dogan A, Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities—evolution in diagnosis and classification. *Virchows Archiv*. 2023;482(1):163-77.
7. Zingone A, Kuehl WM, editors. *Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma*. Seminars in hematology; 2011: Elsevier.
8. Garcia-Ortiz A, Rodriguez-Garcia Y, Encinas J, Maroto-Martin E, Castellano E, Teixidó J, et al. The role of tumor microenvironment in multiple myeloma development and progression. *Cancers*. 2021;13(2):217.
9. de Vissera KE, Coussensb LM. The Inflammatory Tumor. *Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis*. 2006;13:118-37.
10. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2018;9(18):3295.
11. Islam MM, Satıcı MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2024;24(1):8-19.
12. Riccomi G, Fornaciari G, Giuffra V. Multiple myeloma in paleopathology: A critical review. *International Journal of Paleopathology*. 2019;24:201-12.
13. 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.
14. MELETLİ Ö, KELKİTLİ E, TURGUT M. Multipl miyelom epidemiyolojisi ve genetiği, tanısı ve tedaviye yanıt kriterleri. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2019;12(2):21-4.
15. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in

oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020;18(12):1685-717.

16. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(6):422-44.

17. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(2):230-69.

18. Kazandjian D, editor Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Seminars in oncology; 2016: Elsevier.

19. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. MedComm. 2022;3(2):e146.

20. Kalff A, Spencer A. The t (4; 14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies. Blood cancer journal. 2012;2(9):e89-e.

21. Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schröck E, Ried T, Kuehl WM, et al. Frequent translocation t (4; 14)(p16. 3; q32. 3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. Nature genetics. 1997;16(3):260-4.

22. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. New England Journal of Medicine. 2006;354(13):1362-9.

23. Rajkumar SV. Preventive strategies in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. American journal of hematology. 2012;87(5):453-4.

24. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clinical Cancer Research. 2009;15(18):5606-8.

25. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(20):3069-75.

26. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. Blood cancer journal. 2022;12(9):129.

27. Al-Farsi K. Multiple myeloma: an update. Oman medical journal. 2013;28(1):3.

28. Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clinical Medicine. 2019;19(1):58-60.

29. Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. British journal of haematology. 2003;121(5):749-57.

30. Al-Farsi K, Al-Haddabi I, Al-Riyami N, Al-Sukaiti R, Al-Kindi S. Myelomatous Pleural Effusion: Case report and review of the literature. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2011;11(2):259.

31. Manier S, de la Contrie MdC, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple: des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 2019;48(7-8):825-31.
32. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*. 2004;2(4):233-41.
33. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo clinic proceedings*; 2003: Elsevier.
34. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications. *Cells*. 2022;11(15):2308.
35. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research & therapy*. 2007;9:1-6.
36. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(3):301-4.
37. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC cancer*. 2021;21:1-11.
38. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005;18(4):673-88.
39. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1176-84.
40. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;365(5):474-5.
41. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(9):494-6.
42. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009;23(9):1545-56.
43. Dimopoulos M, Kyle R, Femand J-P, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(18):4701-5.
44. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*. 2006;132(4).
45. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(15):3412-20.
46. 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):2863-9.

47. D'agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(29):3406-18.
48. Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, Byrne KS, Guida F, Sandanger TM, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *European journal of epidemiology*. 2021;36(8):841-8.
49. Gur DO, Efe MM, Alpsoy S, Akyüz A, Uslu N, Çelikkol A, et al. Systemic immune-inflammatory index as a determinant of atherosclerotic burden and high-risk patients with acute coronary syndromes. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2022;119:382-90.
50. You Y, Chen Y, Fang W, Li X, Wang R, Liu J, et al. The association between sedentary behavior, exercise, and sleep disturbance: a mediation analysis of inflammatory biomarkers. *Frontiers in immunology*. 2023;13:1080782.
51. Ellez HI, Keskinilic M, Semiz HS, Arayici ME, Kısa E, Oztop I. The prognostic nutritional index (PNI): a new biomarker for determining prognosis in metastatic castration-sensitive prostate Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(17):5434.
52. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 3284. Epub 2019/03/03. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39150-0> PMID: 30824727.
53. Chen J-H, Zhai E-T, Yuan Y-J, Wu K-M, Xu J-B, Peng J-J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(34):6261.
54. Jiang D, Bian T, Shen Y, Huang Z. Association between admission systemic immune-inflammation index and mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study based on MIMIC-IV database. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023;23(7):3641-50.
55. Liang L, Su Q. Systemic immune-inflammation index and the short-term mortality of patients with sepsis: A meta-analysis. *Biomolecules and Biomedicine*. 2025.
56. Shen H, Zuo F. Prognostic role of systemic inflammation response index (SIRI) in patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1465279.
57. Hua X, Long Z-Q, Huang X, Deng J-P, Wen W, He Z-Y, et al. The preoperative systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in postmenopausal women with breast cancer. *Current problems in cancer*. 2020;44(4):100560.
58. Chao B, Ju X, Zhang L, Xu X, Zhao Y. A novel prognostic marker systemic inflammation response index (SIRI) for operable cervical cancer patients. *Frontiers in oncology*. 2020;10:766.
59. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients. *Clinical interventions in aging*. 2021:1997-2007.

60. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
61. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2022;97(8):1086-107.
62. van de Donk NW, Minnema MC, van der Holt B, Schjesvold F, Wu KL, Broijl A, et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a non-randomised, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(10):1119-33.
63. Musto P, Wäsch R. Plasma cell leukemia: another piece of the puzzle. *Haematologica*. 2023;108(4):941.
64. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, Mikhael J, Cowan AJ. Plasma cell leukemia: a review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leukemia Research*. 2021;111:106687.
65. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of cancer*. 2014;110(2):369-74.
66. Solmaz S, Uzun O, Sevindik OG, Demirkan F, Ozcan MA, Ozsan GH, et al. The effect of haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet score on the prognosis in patients with multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2023;45(1):13-9.
67. Wang H, Meng H, Wang J, Lou Y, Zhou Y, Lin P, et al. Clinical characteristics and prognostic values of 1p32. 3 deletion detected through fluorescence in situ hybridization in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a single-center study in China. *Frontiers of Medicine*. 2020;14:327-34.
68. Lee H, Kong S-Y, Sohn JY, Shim H, Youn HS, Lee S, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *BioMed research international*. 2014;2014(1):145619.
69. Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, et al. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *International journal of hematology*. 2012;95:64-70.
70. 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.
71. Souza DLBd, Curado MP, Oliveira MM, Silva DR. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. 2018.

72. Curado MP, Oliveira MM, Silva DR, Souza DL. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer medicine*. 2018;7(5):2101-8.
73. Charalampous C, Goel U, Kapoor P, Binder M, Buadi F, Dingli D, et al. Association of thrombocytopenia with disease burden, high-risk cytogenetics, and survival in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with novel therapies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24(10):e329-e35.
74. Mellors PW, Binder M, Buadi FK, Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Development of thrombocytopenia during first-line treatment and survival outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(12):2960-7.
75. Mu S, Ai L, Fan F, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose-response meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;499-507.
76. Kim JE, Yoo C, Lee DH, Kim S-W, Lee J-S, Suh C. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Annals of hematology*. 2010;89:391-7.
77. Chen Y-H, Magalhaes MC. Hypoalbuminemia in patients with multiple myeloma. *Archives of internal medicine*. 1990;150(3):605-10.
78. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(6):771-83.
79. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *European journal of haematology*. 2010;85(2):114-9.
80. Joshua DE, Brown RD, Gibson J. Prognostic factors in myeloma: what they tell us about the pathophysiology of the disease. *Leukemia & Lymphoma*. 1994;15(5-6):375-81.
81. Marsh W, Bishop J, Darcy T. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Hematologic pathology*. 1987;1(2):117-23.
82. Laufer Perl M, Havakuk O, Finkelstein A, Halkin A, Revivo M, Elbaz M, et al. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;63(1):35-43.
83. Virk J, Hillengass J. Imaging in multiple myeloma. *La Presse Médicale*. 2025;54(1):104263.
84. Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(1):92-101.
85. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Journal of cellular biochemistry*. 2010;109(2):283-91.
86. Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(3):487-93.

87. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110(8):1860-7.
88. Marino S, Roodman GD. Multiple myeloma and bone: The fatal interaction. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(8):a031286.
89. Jin Y, Savage NM, Bollag RJ, Xu H, Singh G. Light chain multiple myeloma: high serum free light chain concentrations portend renal damage and poorer survival. *The journal of applied laboratory medicine*. 2021;6(6):1592-600.
90. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3,720 patients. *International journal of cancer*. 2016;139(1):164-70.
91. Podar K, Chauhan D, Anderson K. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009;23(1):10-24.
92. MacDonald N. Chronic inflammatory states: their relationship to cancer prognosis and symptoms. *JR Coll Physicians Edinb*. 2011;41(3):246-53.
93. Mikulski D, Robak P, Mirocha G, Ryżewska W, Stańczak K, Okoński K, et al. An elevated systemic inflammation index is related to an inferior response to pomalidomide and dexamethasone treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2023;27(3):139-46.
94. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(23):6212-22.
95. Zhong J-H, Huang D-H, Chen Z-Y. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(43):75381.
96. Wang Z, Zhang J, Luo S, Zhao X. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:655259.
97. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic inflammation response index as a prognostic marker in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 38 cohorts. *Dose-Response*. 2021;19(4):15593258211064744.
98. Sun L, Hu W, Liu M, Chen Y, Jin B, Xu H, et al. High systemic inflammation response index (SIRI) indicates poor outcome in gallbladder cancer patients with surgical resection: a single institution experience in China. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2020;52(4):1199-210.
99. Murthy P, Zenati MS, Al Abbas AI, Rieser CJ, Bahary N, Lotze MT, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index (SII) after neoadjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*. 2020;27:898-906.