



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOMA HASTALARINDA TANI ALDIKTAN SONRA
1.BASAMAK TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN ENFEKSİYONLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Pınar ERGİN İÇEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA

2024



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOMA HASTALARINDA TANI ALDIKTAN SONRA
1.BASAMAK TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN ENFEKSİYONLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Pınar ERGİN İÇEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: PROF. DR ÖZCAN ÇENELİ

KONYA

2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemimde ve tez sürecimin her aşamasında yanımda olan, anlayışı, misyonu ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Özcan ÇENELİ'ye,

İç hastalıkları eğitim sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK başta olmak üzere Doç.Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU, Doç.Dr. Atakan TEKİNALP ve Doç.Dr. Mustafa MERTER hocalarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin ilk gününden itibaren bütün sıkıntılarımı paylaştığım, zor zamanlarımda yanımda olan tez hazırlık sürecinde desteğini, sevgisini, fedakârlığını esirgemeyen, hep yanımda olan biricik eşim Veysel İÇEN ve oğullarım Muhammed Yahya ve Ömer Faruk'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Çok değerli annem, babam ve kardeşlerime saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım

Berber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarım, yan dal uzmanlarım, kliniklerimizin hemşire, personel ve diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr Pınar ERGİN İÇEN

Eylül 2024

Konya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Multiple Myelom.....	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji.....	2
2.1.3.Etiyoloji.....	2
2.1.4.Patofizyoloji.....	2
2.1.5.Mortalite.....	5
2.1.6.Klinik Özellikler.....	6
2.1.7.Laboratuvar Bulguları.....	9
2.1.8.Tanı.....	10
2.1.9.Evreleme ve Risk Belirleme.....	12
2.1.10.Tedavi.....	13
2.1.11.Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1.Çalışmanın Dizaynı.....	21
3.2.İstatiksel Analiz.....	21
3.3.Etik Kurul Formu.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR DİZİNİ

CAR-T	: Kimerik AntijenReseptörü-T
CR	: Tam Yanıt (Complete Response)
CRP	: C-Reaktif Protein
DRd	: Daratumumab, Lenalidomid, Deksametazon
ECOG	: EasternCooperativeOncologyGroup
EPO	: Eritropoetin
FISH	: FloresaninSitu Hibridizasyon
G-CSF	: GranülositKoloniUyarıcı Faktör
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı (GlomerularFiltrationRate)
IgA	: İmmunglobulinA
IgD	: İmmunglobulinD
IgE	: İmmunglobulinE
IgG	: İmmunglobulinG
IgM	: İmmunglobulinM
IMWG	: Uluslararası MiyelomÇalışma Grubu
ISS	: UluslararasıEvreleme Sistemi
IVIG	: İntravenözİmmunglobulin
KRd	: Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon
LDH	: LaktatDehidrogenaz
MDE	: MiyelomTanımlayıcıOlaylar
MGUS	: Önemi BelirsizMonoklonal Gamopati
MM	: Multipl Miyelom
MR	: Manyetik Rezonans
NCCN	: NationalComprehensiveCancerNetwork
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OKHN	: Otolog Kök Hücre Hakli
OS	: GenelSağkalım
PAD	: Bortezomib, Doksorubisin, Deksametazon
PET/BT	: PozisyonEmisyon Tomografisi
PFS	: HastalıksızSağkalım
PR	: Kısmı yanıt (Partial response)

PTHrP	:	ParatiroidHormonİlişkiliProtein
Rd	:	Lenalidomid, Deksametazon
R-ISS	:	GüncellenmişUluslararasıEvrelemeSistemi
sFLC	:	SerumSerbestHafifZincir
SH	:	Stabil Hastalık
SMM	:	Smoldering Multipl Miyelom
TVDD-BT	:	Tüm Vücut Düşük DozBilgisayarlı Tomografi
VCd	:	Bortezomib, Siklofosamid, Deksametazon
Vd	:	Bortezomib, Deksametazon
VGPR	:	ÇokİyiKısmi Yanıt (VeryGoodPartial Response)
VMP	:	Bortezomib, Melfalan, Prednizon
VRd	:	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon
VTd	:	Bortezomib, Talidomid, Deksametazon
κ	:	KappaHafifZincir
λ	:	Lambda Hafif Zincir
VDT-PACE	:	Bortezomib, Deksametazon, Talidomid, Sisplatin, Doksorubisin, Siklofosamid, Etoposid
	:	

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Miyelom, ilişkili ve Miyelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri.....	11
Tablo-2: Güncel Risk Belirleme Sistemleri.....	13
Tablo-3: Standart IMWG Yanıt Kriterleri.....	18
Tablo-4: Cinsiyet Dağılım Tablosu.....	22
Tablo-5: Yaş Dağılım Tablosu.....	23
Tablo-6: Yaş için Tanımlayıcı Değerler... ..	23
Tablo-7: Tanı konulan Enfeksiyonların yüzdellik dağılımı	24
Tablo-8: Cinsiyete göre görülen Enfeksiyon hastalıklarının yüzdellik dağılımı.....	25
Tablo-9: Kan kültürde üreme durumlarına göre yüzdellik dağılım durumu	26
Tablo-10: Cinsiyete göre kan kültürde üreme durumlarının yüzdellik dağılımı	27
Tablo 11: İdrar kültürde bakteri üreme durumlarının yüzdellik dağılımı.....	29
Tablo 12: Cinsiyetlere göre idrar kültürde bakteri üreme durumlarının yüzdellik dağılım... ..	30
Tablo 13: Biyokimyasal parametrelerde tanımlayıcı değerler.....	32
Tablo 14: Tanıların cinsiyetlere göre dağılımları.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Pro-b hücrelerinden matur b hücrelerine gelişimi.....	3
Şekil 2.2: Plazma hücre ve kemik iliği stroma ilişkisi... ..	4
Şekil 2.3: B hücrelerinden malign plazma hücre oluşumu	5
Şekil 2.4: 2020 yılı dünya geneli kanser nedenli ölüm sayıları	6
Şekil 2.5: OKHN uygun hastada tedavi... ..	16
Şekil 2.6: OKHN uygun olmayan hastada tedavi	17

MULTİPLE MYELOMA HASTALARINDA TANI ALDIKTAN SONRA

1.BASAMAK TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN ENFEKSİYONLARIN

RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Pınar ERGİN İÇEN, Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

Amaç: Bu çalışmamızda Multiple Myeloma hastalarında tanı aldıktan sonra 1.basamak tedavi esnasında gelişen enfeksiyonların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2014- Mart 2024 tarihleri arasında multiple myelom tanısı alıp 1. basamak tedavisini aldığı dönemde enfeksiyon gelişen, 18 yaş üstü toplam 106 hasta alınmıştır. Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, yaşları, laboratuvar bulguları olan "Serum CRP, Prokalsitonin, Tam Kanda WBC, Nötrofil düzeyleri, Lenfosit düzeyleri, Tam İdrar Tetkikinde lökosit varlığına, kan ve idrar kültürlerinde üreme olup olmadığına ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, hastaların 47'si erkek (%44.3) ve 59'unun kadın (%55.7) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yaşları 41-97 arasındaydı. Yaş ortalaması 72.93±11.27 yıldır. En çok görülen enfeksiyonlar pnömoni (%56.6) ve İYE (%17.9) idi. Kan kültürde en çok üreme yapan bakteri ise KNS olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışmamız sonucunda Multiple myeloma tanısı almış olan hastaların enfeksiyona daha yatkın oldukları görülmüştür. Bu hastaların pnömoni gibi solunum sistemini etkileyen ve İYE üriner sistemi etkileyen enfeksiyonların sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bundan dolayı bu hastaların tedavi süreleri boyunca özellikle solunum sistemi ve üriner sistem enfeksiyonlarına yönelik profilaktik antibiyotik kullanmalarının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, Enfeksiyon, Pnömoni, İYE, KNS, Profilaksi

ABSTRACT

A Retrospective Evaluation of Infections Occurring During First-Line Treatment in Patients Diagnosed with Multiple Myeloma

Dr. Pınar ERGİN İÇEN, Residency Thesis, Konya, 2024

Objective: The objective of this study is to identify infections that occur during first-line therapy in patients diagnosed with Multiple Myeloma.

Materials and methods: This study was conducted in the Department of Hematology at Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, and included a total of 106 patients aged 18 and over who were diagnosed with multiple myeloma and developed infections during the period of receiving first-line treatment between January 2014 and March 2024. Retrospective data were collected from patient files, including gender, age, and laboratory findings such as serum CRP, procalcitonin levels, complete blood count (WBC), neutrophil levels, lymphocyte levels, the presence of leukocytes in urinalysis, and the presence of growth in blood and urine cultures

Results: In our study, 47 patients (44.3%) were male and 59 patients (55.7%) were female. The ages of the patients ranged from 41 to 97, with an average age of 72.9. The most commonly observed infections were pneumonia (approximately 60%) and urinary tract infections (approximately 18%). Coagulase-negative staphylococci (CoNS) were the most frequently isolated bacteria in blood cultures

Infections during the period of receiving first-line treatment between January 2014 and March 2024. Retrospective data were collected from patient files, including gender, age, and laboratory findings such as serum CRP, procalcitonin levels, complete blood count (WBC), neutrophil levels, lymphocyte levels, the presence of leukocytes in urinalysis, and the presence of growth in blood and urine cultures

Results: In our study, 47 patients (44.3%) were male and 59 patients (55.7%) were female. The ages of the patients ranged from 41 to 97, with an average age of 72.9. The most commonly observed infections were pneumonia (approximately 60%) and urinary tract infections (approximately 18%). Coagulase-negative staphylococci (CoNS) were the most frequently isolated bacteria in blood cultures

Conclusion: Our study indicates that patients diagnosed with Multiple Myeloma are at an increased risk of infections. Specifically, infections affecting the respiratory system, such as pneumonia, and the urinary system, such as urinary tract infections, are commonly observed in these patients. Therefore, it is recommended that prophylactic antibiotics targeting these systems be considered during the treatment period to potentially reduce the incidence of these infections.

Keywords: Multiple Myeloma, Infection, Pneumonia, Urinary Tract Infection (UTI), Coagulase-Negative Staphylococci (CoNS), Prophylaxis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom (MM); kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin çoğalmasıyla karakterize bir hematolojik bozukluktur. Bu hastalıkta plazma hücreleri anormal bir şekilde monoklonal paraprotein ve/veya immunglobulin hafif zincir üretimi yaparak organ hasarına sebep olur (1). Multiple myelom; anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, kemik ağrıları ya da kemik kırıklarını içeren birden fazla bulgu ve belirtiyile kendini gösterebilir (2). Tüm malignitelerin yaklaşık olarak %2'sini, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık olarak %17'sini oluşturmaktadır. Hematolojik maligniteler arasında ise lenfomalardan sonra en sık görülen ikinci malignitedir (3). Multiple myelom daha çok yaşlıların bireylerin hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın ortalama görülme yaşı ise yaklaşık olarak 66'dır. Vakaların yalnızca %2'si 40 yaş altı hastalardır. Bu hastalıkta erkek kadın oranı yaklaşık olarak 3/2'tür(4).

Multipl miyelom; son yıllarda artan tedavi seçenekleriyle daha iyi sonuçlar alınmasına rağmen henüz küratif bir tedavisi olmayan bir hastalıktır (5). Tedavisindeki iyi yanıt oranlarına ve sağ kalım süresini uzatan gelişmelere rağmen hastaların birçoğunda hastalık nüks etmektedir (6). Bu nedenle tedavinin esas amacı erken nüks olasılığını azaltmak ve remisyon süresini olabildiğince uzatmaktır (7).

Bu hastalıkta hücresele, klonal, moleküler seviyedeki var olan heterojenite klinik heterojenite ile bağlantılı olup bu hastalığın teşhis, prognoz, tedavi ve izleminde uygulanacak yöntemlerin kararlaştırılmasında çok önemli bir yere sahiptir. Bu nedenlerden dolayı benzer tedaviler uygulanan hastalardan benzer yanıtlar alınamayabilmektedir. Bundan dolayı her hastaya özel kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri ile hastaların yaşam sürelerini olabildiğince uzatılmaya çalışılır (8).

Son yıllarda tanıtılan yeni tedavi seçenekleri, multipl miyelom (MM) hastalarının hayatta kalma oranlarını artırmıştır (9-11). Hastaların daha uzun süre hayatta kalmasıyla birlikte enfeksiyonlar, tromboz ve nöropati gibi hastalığın ve tedavisinin komplikasyonlarını yönetmek daha önemli hale gelmiştir (12). Enfeksiyonlar, multipl miyelom (MM) hastalarında önemli bir morbidite nedeni ve önde gelen ölüm sebeplerinden biridir (13,14). Ayrıca, multipl miyelom hastalarının enfeksiyonlara karşı düşük bir bağışıklık yanıtı gösterdiği ve bunun sonucunda da daha yüksek enfeksiyon riskinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (15,16).

Bu bilgiler doğrultusunda yapmış olduğumuz bu çalışmada; Multiple myelom hastalarında tanı aldıktan sonra 1. basamak tedavi sırasında gelişen enfeksiyonları retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL MİYELOM

2.1.1. Tanım

Multipl miyelom (MM), öncelikle kemik iliğinde, hastalığın ilerleyen evrelerinde ise kan ve yumuşak doku ve çeşitli organlar gibi ekstramedüller bölgelerde tespit edilebilen malign plazma hücrelerinin aşırı proliferasyonu ile karakterize edilen bir hematolojik hastalıktır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda bu plazma hücreleri tarafından "M protein" veya "monoklonal protein" olarak da adlandırılan monoklonal immunglobulin aşırı miktarda üretilir. Hastaların çok az bir kısmında ise monoklonal hafif zincir salgılanırken, çok daha az bir kısmında ise herhangi bir monoklonal protein salgılanmayabilir. Bu hastalığın klinik semptomlarının nedeni ise; kemik iliğinin tutulumuna neden olan plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal immunglobulinler ve sitokin salınımıdır (17).

2.1.2. Epidemiyoloji

Multipl miyelom (MM), tüm malignitelerin yaklaşık olarak %2'sini ve hematolojik malignitelerin ise yaklaşık olarak %17'sini oluşturur. Bununla birlikte hematolojik maligniteler arasında lenfomadan sonra ikinci sırada yer alır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, her yıl 32.000'in üzerinde yeni tanı konmakta ve hastalığa bağlı ölüm sayısı yaklaşık 13.000 olarak tespit edilmektedir. Hastaların tanı konduğu sıradaki yaş ortalaması 66-70 aralığındadır ve 30 yaş altı bireylerde oldukça nadir görülür. Erkeklerde kadınlara kıyasla biraz daha sık görülmekte olup, siyah ırkta insidansı diğer ırklara göre daha yüksektir (18).

2.1.3. Etiyoloji

Multipl miyelomun (MM) etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik inflamasyon; pestisit, organik çözücü ve radyasyon maruziyeti; obezite, hepatit C ve HIV enfeksiyonları potansiyel risk faktörleri arasında yer almasına (19) rağmen, malign hastalıkların etyolojisinde rol oynayan tütün kullanımı, diyet, alkol ve asbest gibi risk faktörlerinin hastalığın gelişimine güçlü bir katkısı tespit edilememiştir (20). Ayrıca, MM tanısı almış olan hastaların akrabalarında gözlemlenen artmış risk, kalıtsal genetik varyantların hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (21).

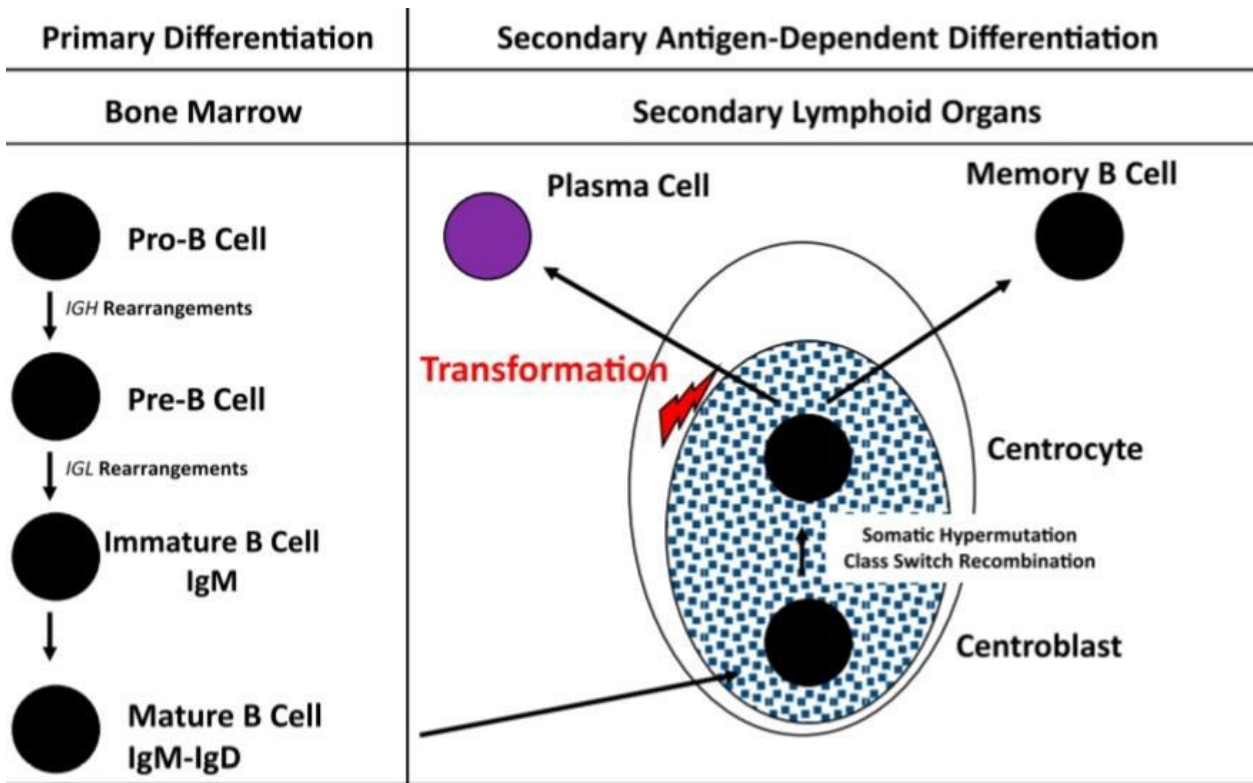
2.1.4. Patofizyoloji

Plazma hücreleri; kemik iliği kök hücrelerden köken alarak B lenfositlerden gelişir. Daha sonra B lenfositler yoğun antijenik uyarı sonucunda antikor sentezi üreten plazma hücrelerine dönüşür.

Plazma hücrelerinin bilinen en öncül hücresi ise pro-b hücredir. Bu hücrede immunglobulin gen düzenlenmesi gerçekleştikten sonra pre-b hücre adını alarak, membranda IgM saptandıktan sonra immatür b hücre oluşmuş olur. Yoğun antijenik uyarı sonucu diğer immunglobulinler de sentezlenmeye başlanır (22).

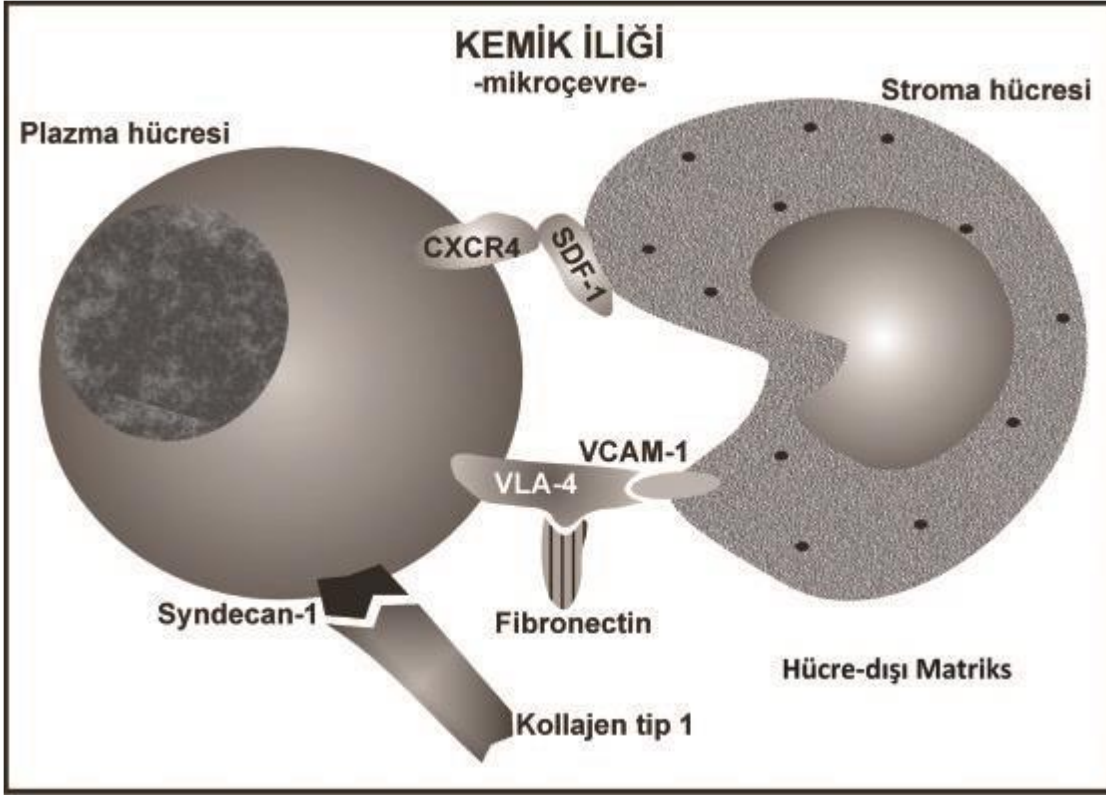
Pro-b hücrelerinden plazma hücrelerine doğru maturasyon evrelerinde b lenfositler antikor üretme kabiliyeti kazanırken; kemik iliğinde ve lenfoid dokuda ise germinal merkezde belirli DNA rearanjmanları gerçekleşir. En uygun antikorun sentezlenebilmesi ancak birçok kez tekrarlayan antikor üretimini gerektirir. Bu duruma somatik hipermutasyon denir (23).

Şekil 2.1: Pro-b hücresinden matür b hücre gelişimi(sol) sekonder lenf dokularında plazma hücre gelişimi(sağ)



Multiple myelom patofizyolojisinde somatik hipermutasyon sebebiyle b lenfositlerin herhangi bir antijenik uyarı sonrası mutasyona uğrama ihtimalinin 100 kat daha fazla olmasının yanında plazma hücrelerinin kemik iliği mikroçevresindeki etkileşimleri de rol almaktadır (24).

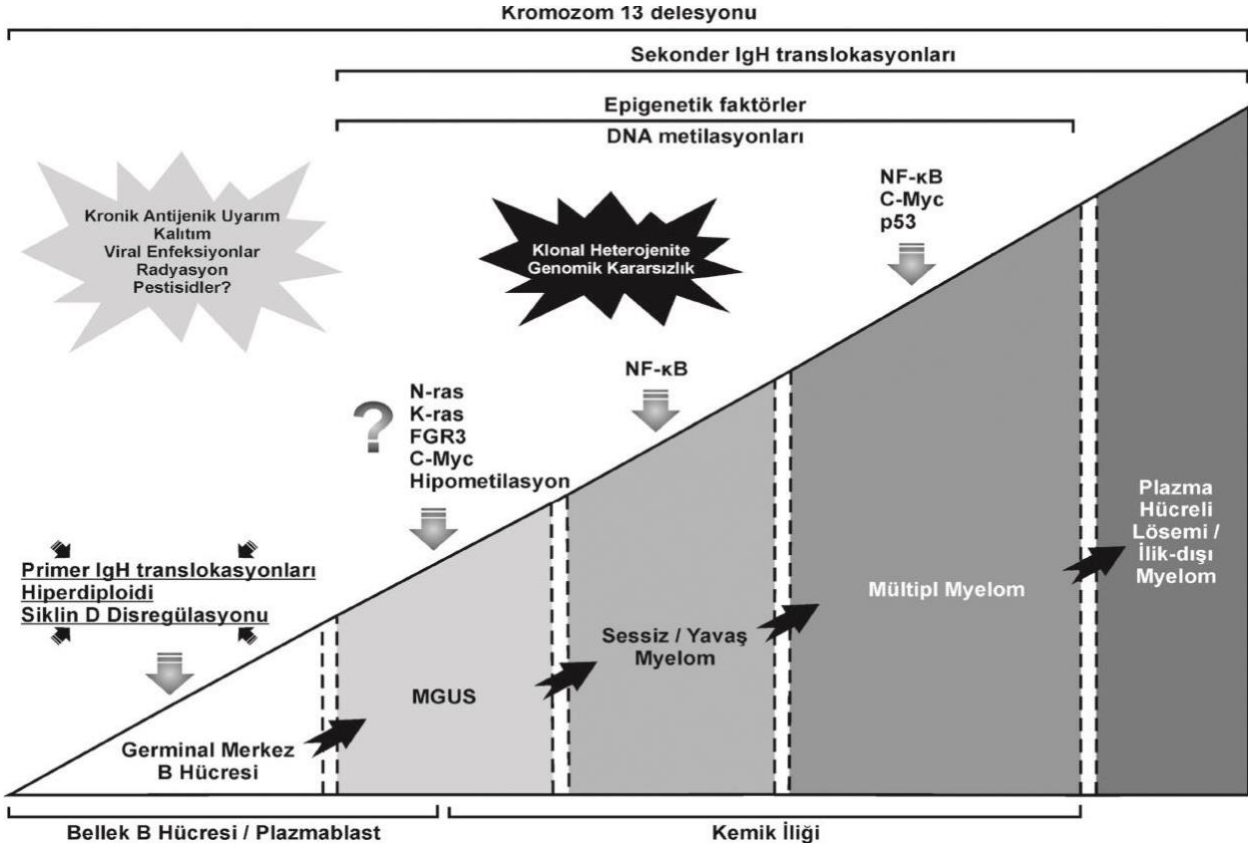
Şekil 2.2: Plazma hücre ve kemik iliği stroma hücre ilişkisi



Yapılan in vitro çalışmalarda kemik iliği mikroçevresinde plazma ve stroma hücre temasının sitokin salgısını tetiklediği gösterilmiştir (Şekil 2.4). Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblast ve osteoklastlar başta IL-6 olmak üzere TNF- α , IGF-1, VEGF-1 gibi sitokinlerin salınmasına neden olarak multipl myeloma gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Myelom gelişiminde rol oynayan en önemli sitokin ise IL-6'dır. Anti IL-6 monoklonal antikorların myelom hücre proliferasyonunu engelleyici etkisi klinik olarak da gösterilmiştir. Normal b hücre matürasyonunda, diferansiyasyon-farklılaşma-faktörü olarak iş gören IL-6, myeloma hücrelerine proliferasyon faktörü olarak etki göstermektedir (25).

Myelomun gelişimi ve ilerlemesinde, diğer birçok malign tümörde olduğu gibi, çeşitli faktörler ve patobiyolojik süreçler etkili olmaktadır. Neoplazi, genellikle belirtisiz bir evre olan ve myelomun başlangıcı olarak kabul edilen MGUS'tan, hastalığın tam olarak ortaya çıktığı ve ileri aşamalarına kadar adım adım ilerlemektedir. Bu nedenle, myelom çok aşamalı bir neoplazi oluşumuna örnek olarak gösterilebilir (26-27).

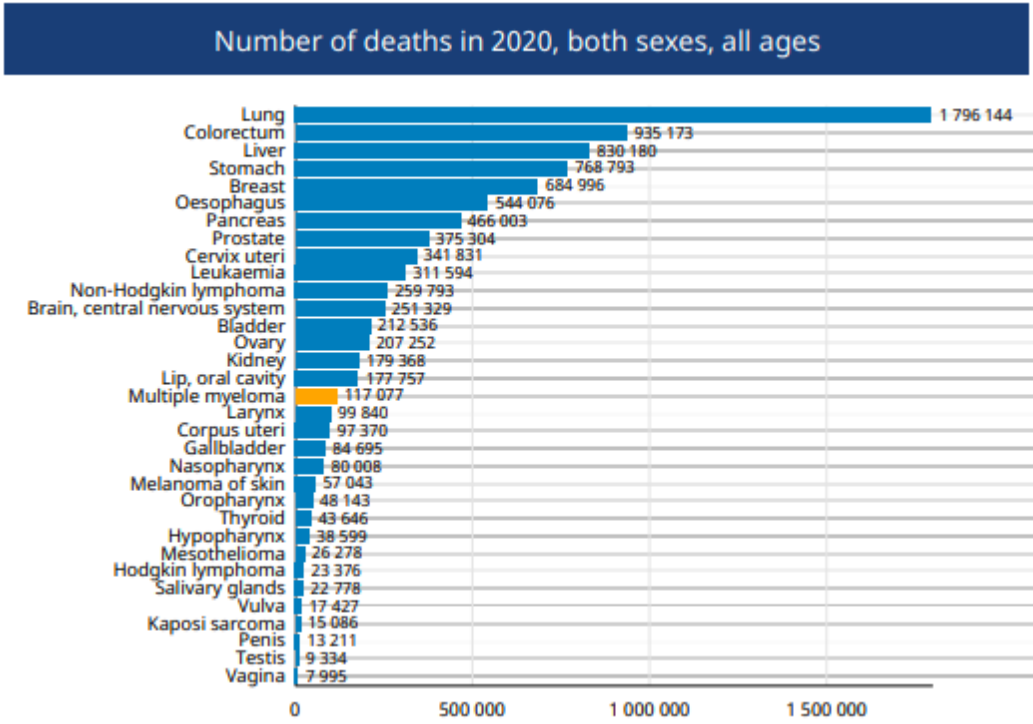
Şekil 2.3: B hücresinden malign plazma hücre oluşumu



2.1.5. Mortalite

2020 yılındaki verilerine göre dünya genelinde tahmini olarak 117.077 kişi MM nedeniyle hayatını kaybetmiş olup, bu rakam tüm kansellere bağılı ölümlerin yaklaşık olarak %1.1'ini oluşturmaktadır. MM'ye bağılı ölüm riski erkeklerde %0.15, kadınlarda %0.10 olarak tespit edilmiştir ve her iki cinsiyet arasında ise belirgin bir mortalite farkı gözlemlenmemiştir (28). Yıllar içinde hastalığın insidansı artmış olmasına rağmen, mortalite oranı ise azalmıştır. Mortalite oranının azalmasının nedeni olarak ise; hastalığın tanı anındaki evresi, lokalize veya sistemik tutulum olup olmaması ve bu hastalığa eşlik eden diğler komorbiditelerin (örneğin kalp yetmezliğı, kronik böbrek hastalığı) bulunup bulunmaması olarak açıklanmaktadır(29).

Şekil 2.4. 2020 yılı dünya geneli kanser nedenli ölüm sayıları



2.1.6. Klinik Özellikler

MM hastalarında görülen klinik bulgular arasında kemik ağrısı ve patolojik kırıklar, kemik iliği yetmezliğine bağlı anemi, immun parezi nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar, hiperkalsemi, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı anormal kanamalar yer almaktadır. Ayrıca, hafif zincir birikimi, anemi, hiperkalsemi ve nonsteroid ilaç kullanımı gibi çeşitli etyolojik sebeplere bağlı olarak böbrek yetmezliği de gelişebilir. Çok daha nadir olarak ise amiloid hastalığı ve hiperviskozite sendromunda görülebilir(30).

Hastalar genellikle teşhis anında uzun süredir devam eden nonspesifik semptomlarla kliniğe başvururlar. Hastaların çoğunda kemik ağrısı (%58), yorgunluk (%32) ve kilo kaybı (%25) gibi şikayetler bulunur. Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %39-70'inde anemi, %30'unda patolojik fraktürler, %20'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu görülür. Ayrıca daha az sıklıkla ise hiperkalsemi, ekstremiteler ve ekstraosseöz hastalıklarda görülmektedir(31).

Anemi: Multipl miyelom (MM) hastalarının %73'ü tanı sırasında, %95'inden fazlası ise hastalığın herhangi bir döneminde anemi tanısı almaktadır. Hastaların çoğunda orta düzeyde anemi (hemoglobin konsantrasyonu 8-10 g/dL) tespit edilirken , daha az bir kısmında ise derin anemi (8 g/dL'den az)

saptanmıştır. MM hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise genellikle anemi daha da derinleşir. Tedaviye yanıtla anemide iyileşme gözükabilir(32).

Anemi çeşitli mekanizmalar sonucu ortaya çıkabilir. Plazma hücreleri tarafından üretilen bazı sitokinler IL-6 gibi, eritropoezi inhibe ederek demir metabolizmasını bozar. Bunun sonucunda kronik hastalık anemisi ortaya çıkar. MM tanısı almış hastalarda ise IL-6 üretimi ile indüklenen artmış hepsidin düzeyi ise , demir metabolizması üzerinde negatif etkiye sahiptir. Bunun dışında, eritrosit hücre yaşam süresinin azalması, neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu ile baskılanan eritropoez, anemi derinliği ile uyumsuz eritropoetin (EPO) üretimi, aneminin diğer sebepleri arasında yer almaktadır. MM'ye eşlik eden böbrek yetmezliği durumunda serum EPO düzeyleri daha düşük tespit edilmektedir.

Normokrom normositer anemi, hafif düşük veya normal sınırlar arasında demir düzeyleri ve akut faz reaktanı olarak yüksek serum ferritin değerlerinin ise inflamasyona sekonder olarak ortaya çıkması beklenir(32-33).

Kemik tutulumu: MM tanılı hastaların %80'den fazlasında kemik tutulumuna sekonder olarak kemik ağrısı, patolojik kemik kırıkları, omurga çökme kırıkları ve hiperkalsemi gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Kemik tutulumuna bağlı oluşan bu durumlar bu hastalığın mortalitesi ve morbiditesi üzerinde negatif etki oluşturur (34).

Kemik tutulumunun mekanizması tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, mevcut bulgular osteoklast aktivitesindeki artış ve osteoblast aktivitesindeki azalmayı öncelikli nedenler olarak işaret etmektedir (35).

Multiple myeloma (MM) etiyolojisinde rol oynayan plazma hücreleri, osteoblastları inhibe eden ve osteoklast aktivitesini artıran faktörler salgılar. Ayrıca, miyelom kaynaklı kemik doku bozukluğu, plazma hücrelerinin yayılmasını destekleyen bir mikroçevre oluşturarak litik lezyonların oluşumuna neden olur. Bu lezyonlar, remisyon dönemindeki hastalarda bile tespit edilebilir (36-37).

Böbrek tutulumu: MM tanısı almış hastaların yaklaşık olarak %50'sinde böbrek hasarı tespit edilmiş olup bu durum kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmeye alınmıştır. MM tanısı alan hastalarda; tanı anındaki hastaların %19'unda tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk/1.73 m2 altında tespit edilmekte olup, tanı alan bu hastaların %8'inde ise renal replasman tedavisi ihtiyacı doğmaktadır. Bundan dolayı; MM en sık son dönem böbrek hastalığına sebebiyet veren malignite olarak kabul edilmektedir (38).

MM tanısı almış hastalardaki böbrek hasarı sFLC düzeyleri ile ilişkilidir. Hasar oluşumunu; direkt proksimal tübül toksik etkisi, kast nefropatisi ve inflamatuvar etki olarak sınıflanabilir (39). Kast

nefropatisi nefrotoksik özellikteki sFLC'lerin aşırı üretimi ile ilişkilidir. Bundan dolayı böbrek değerlerinin iyileşmesi sFLC düzeylerindeki hızlı azalma önem teşkil etmektedir. (38-40).

Bunun yanında MM hastalığına eşlik eden DM, kronik böbrek hastalığı, HT, nefrotoksik ilaç mevcudiyeti, dehidratasyon, eş zamanlı enfeksiyonlar ve hiperkalsemi gibi diğer etkenler de böbrek hasarının gelişmesine neden olabilirler(40).Oluşan böbrek hasarı; tedavide kullanılan ajanların etkinliğini ve kullanılabilirliğini değiştirdiği gibi bu ajanların nefrotoksik yan etkileri hakkında da dikkatli olunmalıdır(41-42).

Hiperkalsemi: MM hastalarının yaklaşık %30 görülen; 1,25-dihidroksi vitamin D, paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) yolakları veya kemik tutulumuna bağlı kemik rezorpsiyonu gibi mekanizmalar ile meydana gelen bir metabolik bozukluktur(43). Hiperkalsemi tanısı koymak için serum albumin seviyeleri ile düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin kullanılması önerilmektedir (44).Hiperkalsemi klinik olarak , ölçülen kalsiyum seviyesine göre değişmektedir.Serum kalsiyum değeri 3 mmol/L'den az artış saptanmış ise hastalar asemptomatik olabilir.Serum kalsiyum seviyesi 3-4 mmol/L artışta ise hastada bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, konfüzyon gibi semptomlar meydana gelebilir.Serum kalsiyum seviyesindeki artışın 4 mmol/L ve üzerindeki durumda ise hiperkalsemik kriz meydana gelir ve komaya girebilir(45).

Nörolojik tutulum: Nörolojik semptomlar; hastalardaki kemik tutulumuna bağlı gelişen hiperkalsemi, Böbrek tutulumu sonrası gelişen hiperürisemi, paraproteinemi, tedavide kullanılan ajanların etkileri ve nadiren de amiloid birikimine bağlı ortaya çıkabilir. Bununla birlikte nadir olarak görülse de miyelomun sinir sistemini tutmasına sekonder gelişen baş ağrısı, duyuşal ve motor işlev bozukluğu, radiküler ağrı, konfüzyon gibi bulgular da klinik olarak görülebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumunun olduğu myelom hastalarında hastalığın prognozu kötü seyretmektedir (46).

Hiperviskozite: Myelom hastalarında plazma hücreleri tarafından üretilen protein ve hücrelerin artışı sebebiyle gelişen serum viskozite artışı "hiperviskozite sendromu" olarak adlandırılır ve durum tümör yükü ile orantılıdır. Nadir bir komplikasyondur. Myelom hastalarında klinik olarak görme bozuklukları, mukozal kanamalar ve nörolojik semptomların olması beklenir. IgM proteini salgılayan MM, pentamerik olması sebebiyle IgG ve IgA salgılanmasına kıyasla serum viskozitesinde daha fazla artışa sebep olmaktadır (47).

Enfeksiyon: Enfeksiyon, myelom hastalarında hem hastalık gidişatı (hastalık progresyonuna bağlı lökopeni, hipogammaglobulinemi, ileri yaş, böbrek hasarı...) hem de tedavide kullanılan ajanların immunsupresif etkileri sebebiyle önemli bir mortalite nedenidir (48). Özellikle myelom tanısı almış hastalar için ilk 3 ay enfeksiyon için en riskli dönemdir. Bu dönemde yaşanan bakteriyel enfeksiyonlar erken ölümlerin yaklaşık olarak %50'sinden sorumludur. Bu hastalarda sıklıkla akciğer ve genitoüriner

sistem enfeksiyonları görülürken, en sık enfeksiyon nedenleri bakteriyel kaynaklıdır. Bakteriyel nedenler içinden ise en sık *Escherichia coli* enfeksiyonu tespit edilmiştir (49).

Ekstramedüller Tutulum: MM'da kötü prognoz göstergelerinden biri olan ekstramedüller tutulumda; plazmositolar vücudun birçok yerinde ortaya çıkabilir. Genel olarak yumuşak doku ve deri tutulumu görülmekle birlikte; lenf nodları, karaciğer, böbrekler, perikard, plevra, memede ve merkezi sinir sisteminde de görülebilir (50).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Myelom tanısı için ayrıntılı olarak kan ve idrar biyokimyasal testleri, kemik iliği biyopsisi ve radyolojik görüntülemeler gerekmektedir (51).

Serum laboratuvar parametreleri

-Tam kan sayımı: Anemi, trombositopeni, nötropeni saptanması açısından önemlidir.

-Periferik yayma: Rulo formasyonu görülebilir.

-Üre, kreatinin: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

-Elektrolitler: MM tanımlayıcı kriterlerinden olan hiperkalsemi tespit edilebilir.

-Total protein, albumin: Total protein ölçümü immunglobulin miktar tayini açısından değerli olup, albumin ölçümü ise evreleme sisteminde kullanılmaktadır ve prognoz için önem arz etmektedir.

-Laktat dehidrogenaz (LDH), beta 2 mikroglobulin: Evreleme sisteminde kullanılmakta olup ayrıca prognoz için önem arz etmektedir.

-C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı

-İmmunglobulin kantitatif ölçümü ve serum protein elektroforezi: Serumda IgA, IgM, IgG düzeyleri belirlenir. Protein elektroforezinde ise, elektrik alan sayesinde molekül özelliklerine göre sınıflandırma yapılabilir. Monoklonal protein tespit edilmesi MM için çoğunlukla ilk karşılaşılan laboratuvar bulgusu olması açısından değerlidir.

-Serbest hafif zincir ölçümü ve immunfiksasyon elektroforezi: İmmunfiksasyon elektroforezi, protein elektroforezi tarafından saptanan anormallikleri doğrular, protein alt tipinin saptanmasını sağlar. Serum serbest kappa ve lambda düzeyleri ölçülür. Bunlar plazma hücreleri tarafından abartılı şekilde salınan immunglobulin hafif zincirleridir. Klonal plazma hücrelerinin artışı dolaylı olarak gösterir. Klonal plazma hücreleri tarafından fazlaca salgılanan sFLC "etkilenen" görece az salgılanan ise "etkilenmeyen" olarak adlandırılır. Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı iyi ve kötü huylu plazma hücre hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılır. Bu oranın 100'ün üzerinde olması multipl miyelom tanısında, bu oranın azalması tedavi yanıtını değerlendirmede önemlidir. Ayrıca bu oranın yüksekliği M protein cinsi fark etmeksizin böbrek hasarı ile ilişkilidir.

İdrar laboratuvar parametreleri

- 24 saatlik idrarda protein, albumin, kreatinin: İdrar albumin/kreatinin ölçümü böbrek ile protein kaybı saptanması açısından değerlidir.
- 24 saatlik idrarda serbest hafif zincir ölçümü ve immunfiksasyon elektroforezi

Kemik iliği biyopsisi

- Sitoloji, histoloji ve sitogenetik çalışma: Tanı için kemik iliğinde %10 ve üzerinde plazma hücresi saptanmalıdır ve sitogenetik çalışma evreleme sisteminde kullanılmaktadır (52).

Görüntüleme

- **Direkt grafi:** Duyarlılığı düşük olmasına rağmen bilgisayarlı tomografiye ulaşılamayan bölgelerde osteolitik lezyon taraması amacıyla kullanılabilir.
- **Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (TVDD-BT):** Osteolitik lezyon taraması için ilk tercih olarak kullanılır.
- **Manyetik rezonans (MR):** Kemik iliği lezyonlarının saptanması için duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşük olduğu için ilk etapta tercih edilmemektedir fakat sinir basısı ve ekstramedüller tutulumun olduğu hastalık tanısında önemli bir yere sahiptir.
- **Pozisyon emisyon tomografisi (PET/BT):** Lezyonların anatomik ve fonksiyonel özelliklerini beraber saptaması açısından avantajlıdır. Tanı ve tedavi durumunun değerlendirilmesinde kullanılır (53).

2.1.8. Tanı

Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS); MM gelişmeden önceki asemptomatik, premalign bir dönem olarak kabul edilmekle birlikte bu durumun MM'a ilerleme riski %1 olarak değerlendirilmektedir. Smoldering multipl miyelom (SMM) ise MM ile MGUS arasında bir klinik gidişata sahiptir ve bu durumun MM'a ilerleme riski ise %10 olup; MGUS'a göre çok daha yüksektir. Bu iki durum da asemptomatiktir, miyelom öncülü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte MGUS ve SMM genellikle rastlantısal olarak teşhis edilir(54).

Tablo 1. Miyelom, İlişkili ve Miyelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri

<p>MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati) IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı]</p> <ul style="list-style-type: none">• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10• İdrar M proteini <500 mg/24 saat• Serum M (Monoklonal) Proteini <3 g/dL	<p>SMM (Smoldering Multipl miyelom)</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum M Proteini ≥ 3 g/dL veya• İdrar M Proteini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı % 10-60 ve• Amiloidoz eşlik Etmemesi ve Miyelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	<p>Multipl miyelom</p> <ul style="list-style-type: none">• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥ 10 veya• Biyopsi ile Kanıtlanmış ekstramedüller plazmositom ve Miyelom Tanımlayıcı Olay: En az bir veya fazla CRAB belirti/bulgusu olması veya En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
<p>IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum M Proteini IgM <3 g/dL• Kemik İliği Hücre İnfiltrasyonu <%10• Lenfoplazmatik sürece bağlı B semptomları, hiperviskozite, lenfadenopati anemi, organomegali olmaması		
<p>Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</p> <ul style="list-style-type: none">• Anormal sFLC Oranı (<0,26 veya >1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı <0,26)• İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10• İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve Hiçbir miyelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi		

Miyelom tanımlayıcı olaylar (MDE); CRAB (C: hiperkalsemi, R: böbrek yetmezliği, A: anemi, B: kemik lezyonları) ve SLiM (S: kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥ 60 , Li: Etkilenen/Etkilenmeyen sFLC Oranı ≥ 100 (etkilenen sFLC ≥ 10 mg/dL olmak koşuluyla), M: tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) kriterleri olarak belirlenmiştir ve MM tanı kriterleri arasında yer almaktadır. SLiM, tanı kriterleri içine 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu

(IMWG) tarafından eklenmiştir ve organ hasarı gelişmeden tanı konabilmesine olanak sağlamaktadır (55).

2.1.9. Evreleme ve Risk Belirleme

Tanı esnasında evreleme ve risk belirlenmesi; hastalık prognozunun, seçilecek tedavi ve izlenecek adımların değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir. Bundan dolayı çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir (56). 2005 yılında geliştirilmiş olan Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) albumin ve beta 2 mikroglobulin ölçümlerini kullanarak hastaları üç sınıfa ayırmaktadır. Yüksek beta 2 mikroglobulin seviyeleri, tümör yükü ve böbrek tutulumu sebepli; düşük albumin seviyeleri ise inflamasyon sebepli meydana gelmektedir. Bu üç sınıf evre I, II ve III olmak üzere sınıflandırılırken; genel sağ kalım (OS) süreleri ise sırasıyla 62 ay, 44 ay ve 29 ay olarak saptanmıştır (57). 2015 yılında ise ISS tekrar gözden geçirilerek, interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile saptanan ve yüksek riskli kabul edilen 4 kromozomal anomali ve LDH parametreleri eklenerek Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) oluşturulmuştur. Kromozom anomalileri hastalığın etyopatogenezinde önem arz etmektedir. LDH yüksekliği ise yüksek tümör proliferasyon ve kitlesine işaretir. Evre I sağ kalım (OS) süresi erişilememiş olmakla birlikte, evre II ve III'te ise sağ kalım (OS) süreleri sırasıyla 83 ay ve 43 ay olarak saptanmıştır (58).

Tablo 2. Güncel Risk Belirleme Sistemleri

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi ≥3,5 g/dL II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L	ISS evre gruplarına ek olarak FISH ile kromozomal anomaliler Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH düzeyi normal/yüksek R-ISS evresi I. ISS evre I ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH II. II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması III. ISS evre III'e ek olarak ya FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

Bunlardan ayrı olarak risk ve prognoz belirlemede hastaya özgü yaş ve komorbidite varlığı ile ilişkili olarak performans durumu da önemli hale gelmektedir (59). Hastanın var olan fiziksel kırılabilirliği ile

ilişkili olan performans durumunun, hastanın bireysel özelliklerini de temsil etmesi sebebiyle ISS gibi bir prognostik skor üzerinde etkili olma ihtimali vardır(60).

2.1.10. Tedavi

Özellikle son dönemlerde hedefe yönelik yeni ajanların geliştirilmiş olması ve birçok ilacın birlikte kombine edilerek kullanılması sonucunda multipl miyelom hastalığının tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. 90'lı yıllarda 3.5 yıl olarak saptanan sağ kalım süresi (OS), bu yeni gelişmelerle birlikte 10 yılın üzerinde olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında hastalıksız sağkalım süreside -progression free survival- (PFS) büyük miktarda uzamıştır (7). İlk yanıtın iyileştirilmesi, nüks gelişme süresinin uzatılması ve nüks olması durumunda etkili yanıtın elde edilmesini sağlayan yeni tedavi stratejilerinin başarı şansı çok daha yüksektir. Hastalığın tedavisinde hızlı bir şekilde sistemik tedaviye başlanması, serum kalsiyum seviyelerinin kontrol altında tutulması, enfeksiyonların ve tromboembolik olayların yönetimi, ağrı palyasyonu gibi durumlar sağkalım için önemli parametrelerdendir (61).

Tedavide tercih edilebilecek olan tedavi ajanları arasında; alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immunmodülatör ilaçlar (lenalidomid, pomalidomid, talidomid), proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), CD38 antikorları (daratumumab, isatuximab), SLAMF7 antikor (elotuzumab), histon deasetilaz inhibitörü (panobinostat) ve exportin-1 inhibitörü (selinexor) gibi ajanlar bulunur. Elotuzumab, panobinostat ve selinexor gibi diğer tedavi edici ajanlar kombine halde kullanıldıklarında etkinlikleri saptanmış olduğu halde tek başlarına kullanıldıklarında ise yeterince etkin bir tedavi oluşturmamaktadır (62).Tedavi planlaması, hastanın otolog kök hücre nakil (OKHN) aday olup olmamasına bağlı olarak sınıflandırılır (7).

Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi

Hastaların otolog kök hücre nakline (OKHN) aday olup olmadığı, hastanın yaşı, hastanın performans durumu ve hastada var olan komorbidite durumuna göre değerlendirilmektedir. Nakle uygun hastalar için genel yaklaşım, nakil öncesi 4-6 aylık bir indüksiyon tedavisinin uygulanması sonrasında nakil veya kök hücre toplanıp nakil için beklenmesi şeklinde olmaktadır. OKHN kabul etmeyen hastalar veya düşük risk gruplu seçili hastalar, idame tedavi ile takip edilir. Eğer progresyon meydana gelirse otolog kök hücre nakli(OKHN) açısından tekrardan değerlendirilebilir. Otolog kök hücre nakli olan hastalarda ise nakil sonrası idame tedaviye geçilmektedir (63).

İndüksiyon Tedavisi: Myelomun tedavisi için pek çok farklı ajan ve bu ajanların birçok farklı kombinasyonları ile oluşan tedavi protokolleri mevcuttur. Kombinasyon amaçlı kullanılan tedavi protokollerinde bir proteazom inhibitörü ve deksametazon içermesi tercih edilmelidir. Ekleneyecek olan tedavi edici ajanın seçimi ise hastanın mevcut durumu, komorbiditeleri ve prognozu, hastalığın risk durumu, ilacın tolere edilebilirliği, ilaca erişimin olasılığı gibi pek çok farklı nedenden etkilenebilir (52). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2023 rehberinde nakil adayları olan hastalarda birinci sıra tedavi olarak kategori 1 düzeyinde VRd önerilmekte olup ve KRd de bu grupta kullanılabilen diğer üçlü tedavi rejimidir. Diğer bir önerilen rejim ise dörtlü Dara- VRd'dir. Bazı uygun hastalarda başta VTd, VCd olmak üzere karfilzomib, lenalidomid, ixazomib, daratumumab içeren çeşitli üçlü/çoklu kemoterapi rejimlerinin de kullanılabilmesini belirtmiştir (64).

Üçlü Rejimler:

- **Bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd):** Yeni tanı almış miyelom hastaları için tercih edilecek ilk seçenek olarak kabul görmektedir. Bu tedavi protokolü OKHN ile birlikte uygulandığında PFS 50 ay ve 4 yıl için OS %81 olarak saptanmıştır (65).
- **Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCd):** Lenalidomid kullanılmayan durumlarda ya da akut böbrek hasarının olduğu durumlarda tercih edilebilir (66). Tedavi yanıtları iyidir. Hastalar tarafından tolere edilebilirliği yüksek bir rejimdir (67).
- **Bortezomib, talidomid, deksametazon (VTd):** VCd ile benzer endikasyonlarda kullanılabilir fakat uzun vadeli çalışmalar mevcut değildir.
- **Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd):** Toksikite açısından risklidir ve yapılan çalışmalarda VRd'den üstünlüğü saptanmamıştır (66).

Dörtlü Rejimler:

Mevcut rejimlere daratumumab eklenerek oluşturulan tedavi rejimleridir. Üçlü tedavi rejimlerine göre daha iyi bir OS ve PFS yanıtı alındığına dair devam eden çalışmaların olduğu bildirilse de ancak mevcut haliyle bu bilgiler yeterli değildir.

Çoklu İlaç Kombinasyonları:

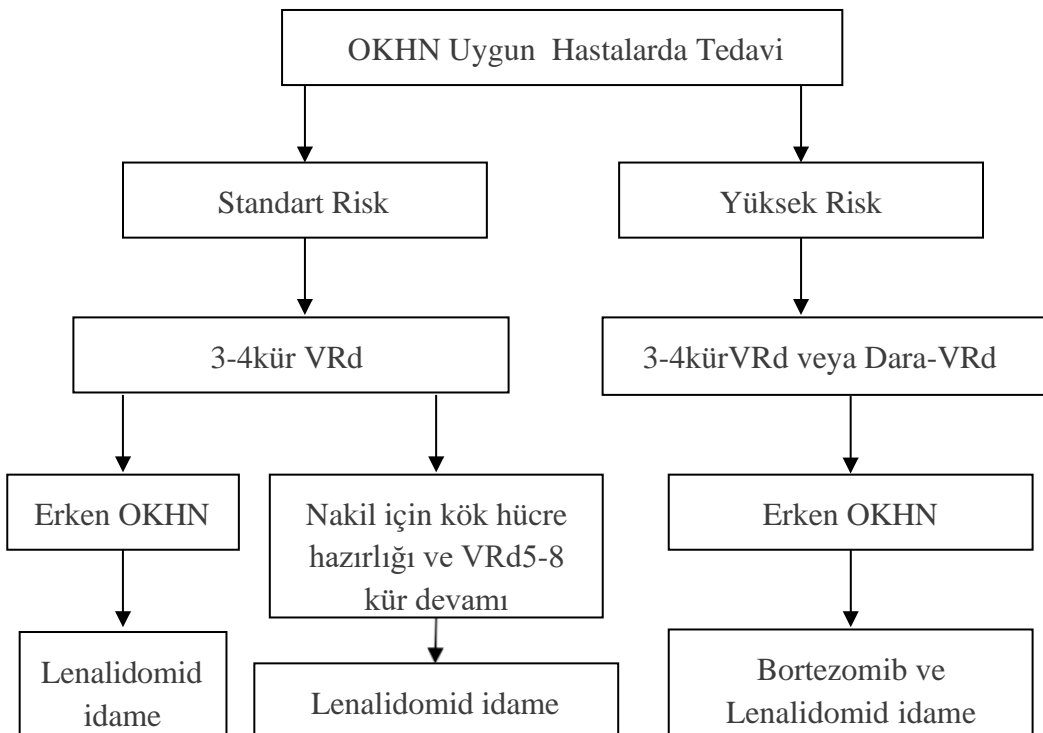
Bortezomib, doksorubisin, deksametazon (PAD) ve bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid (VDT-PACE) gibi rejimler de mevcuttur ve daha agresif seyirli olan çoklu plazmositom veya plazma hücreli lösemi gibi durumlarda bu tedavi rejimleri kullanılmaktadır (66).

Otolog Kök Hücre Nakli: Nakilden önce mobilizasyon olarak adlandırılan, periferik kandan kök hücrelerin toplanmasını sağlayan bir prosedür uygulanır. Bu prosedürde granülosit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) veya siklofosamid kullanılarak kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçişi sağlanır ve elde edilen hücreler sonrasında hastaya verilir (68).

Konsolidasyon Tedavisi: Konsolidasyon tedavisinin asıl amacı; hastalık yanıtını iyileştirirken oluşan toksisiteyi minimumda tutmak ve olabildiğince uzun bir remisyon süresi sağlamaktır. VRd, VTd gibi rejimler kullanılabilir

İdame Tedavi: İdame tedavisinin asıl amacı tedavi verilmiş olan yanıt süresini olabildiğince Uzatmaktır. Nakil sonrası idame tedavisinde standart olarak kullanılan ajan ise lenalidomid olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli hastalarda ise lenalidomid etkinliği şüpheli olduğu için lenalidomid ile bortezomib idame tedavisi amaçlı kullanılır. Buna rağmen lenalidomid, myelom dışı bir kanser gelişmesi açısından risk artışına neden olduğundan ve bu hastalar bu açıdan çok yakından izlenmelidir. İdame tedavisinin ne kadar süre ile devam edilmesi gerektiğine dair kesin bir bilgi olmamakla birlikte ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir (62,66). 2022 yılında yayınlanan MM tedavi rehberi şekil 2’de gösterilmiştir. NCCN 2023 rehberine göre nakil sonrası idame tedavisi olarak kategori 1 düzeyinde lenalidomid önerilmektedir. Diğer önerilen rejimler bortezomib, daratumumab’tır. Yüksek riskli hastalarda ise ikili idame tedavisi olarak lenalidomid/ bortezomib kullanılmaktadır (64).

Şekil 2.5.OKHN Uygun Hastalarda Tedavi



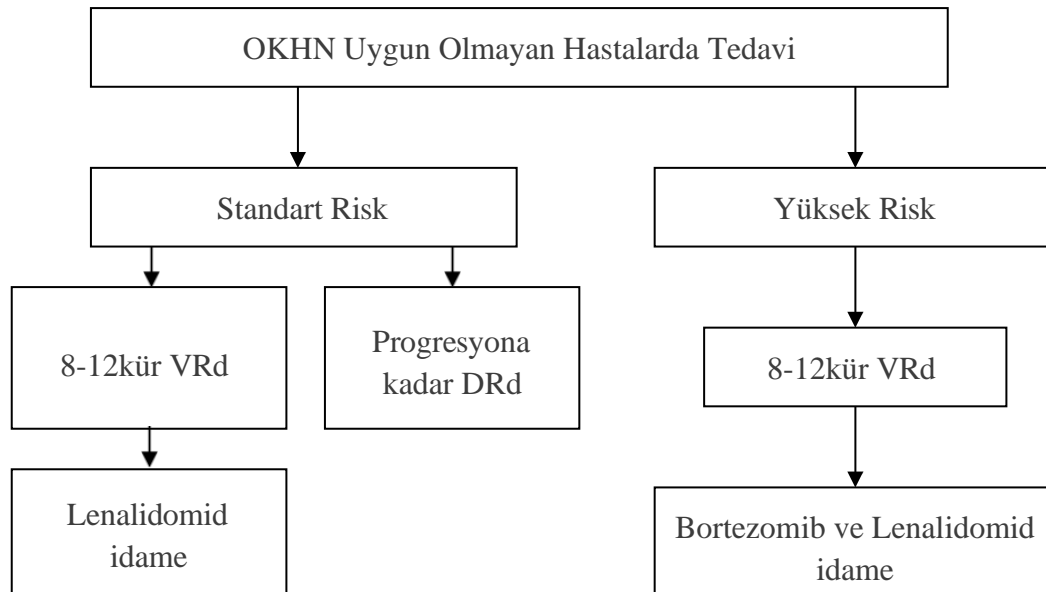
*OKHN: Otolog kök hücre nakli; VRd: bortezomib, lenalidomid, deksametazon;

Dara-VRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon

Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

Otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun olmayan yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda ise bortezomib, melfalan, prednizon (VMP); bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd); daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRd) gibi üçlü ajan kombinasyonları kullanılabilir. Ancak hastanın mevcut performans durumu üçlü tedavi için uygun olmayan seçili hastalarda ise lenalidomid, deksametazon (Rd); bortezomib, deksametazon (Vd) gibi ikili rejimler de tercih edilebilir. Bununla birlikte mevcut tedavi rejimlerinde hastanın genel durumu, tedaviye yanıtı ve yan etki gözlenmesine göre doz azaltımı da söz konusu olabilir (69,70).

Şekil 2.6. OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi



*OKHN:Otolog kök hücre nakli; VRd:bortezomib,lenalidomid,deksametazon;

DRd: daratumumab, lenalidomid, deksametazon

Destek Tedavi: Myelom tanılı hastalarda destek tedavisinin asıl amacı; bu hastalarda meydana gelen enfeksiyon, hiperkalsemi, ağrı, sitopeniler, litik lezyonlara sonucunda meydana

gelen fraktürler, tromboemboli, ve tedavide kullanılan ajanlara bağlı olarak meydana gelen nöropati gibi bulgu ve semptomların kontrol altında tutulmasını sağlamaktır (51, 66).

Genelde ağrı palyasyonu için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) verilirken, plazmositom varlığına bağlı olarak gelişen ağrı tedavisinde ise radyoterapi kullanılabilir (51).

Tüm myelom hastalarında litik lezyonların oluşumunu önlemek, ağrı palyasyonu ve hiperkalsemi gelişimini önlemek gibi amacıyla bifosfanat grubundan olan zoledronat, pamidronat 3-4 ayda bir uygulanmalıdır. Böbrek hasarı olan hastalarda ise bunların ajanların yerine yerine denosumab tercih edilmelidir (66).

Proteazom inhibitörü kullanımına bağlı olarak gelişen nöropati durumlarında ise tedavide veya uygulanan dozda değişiklik yapılabilir. Bu tür olgularda ise trisiklik antidepresan veya antikonvülsif ilaçlar kullanılabilir. Tedavi rejimlerinde kullanılan ajanlara bağlı olarak gelişebilecek sekonder venöz tromboemboli durumlarını önlemek amacıyla profilaktik olarak asetilsalisilik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da varfarin gibi ilaçlar uygulanmalıdır(51).

Sık sık enfeksiyon geçirme öyküsü olan hastalarda veya nötrofil seviyelerinin sürekli düşük olması gibi durumlarda önlem amaçlı profilaktik olarak antibiyotik kullanımı yada G-CSF veya intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı önerilmektedir (51). Tedavi başlangıcının ilk üç ayında trimetoprim sülfametoksazol ile profilaksi önerilmektedir. Herhangi bir enfeksiyon bulgusu saptandığında hızlıca geniş spektrumlu olan bir antibiyotik başlanmalıdır. Bununla birlikte proteazom inhibitörü kullanılan hastalarda oluşabilecek olan zona hastalığı önlemek amaçlı profilaktik olarak asiklovir ya da valasiklovir kullanılmalıdır(69).

Nüks veya Tedaviye Dirençli Hastalarda Tedavi

Nüks eden myelom hastalarındaki tedavi durumu, hastanın başlangıçta verilen tedavi rejimine verdiği yanıt ile oluşmuş olan remisyon süresine göre değerlendirilir. Remisyon süreci uzun olan myelom hastalarında başlangıç tedavisinin tekrarlanması düşünülebilirken ; remisyon süreci kısa olan hastalarda ise verilen tedavi rejiminin değiştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca hastanın klinik veya biyokimyasal nüks olarak kabul edilmeside tedavi planlamasında değişiklik yapılmasına sebep olabilir. Klinik olarak bulgu vermeyen asemptomatik olan fakat biyokimyasal nüks olarak kabul edilen hastalarda ise verilen tedavi edici ajanlarda doz artışına gitmek veya farklı tedavi edici ajan eklemek düşünülebilir(69).

Tedavi esnasında otolog kök hücre nakli(OKHN) olmamış yada otolog kök hücre nakli(OKHN) sonrası 36 aydan daha uzun bir süre remisyon sağlandıysa eğer otolog kök hücre nakli(OKHN) açısından tekrardan değerlendirmesi önerilmektedir (66, 71). Hasta VR ile idame tedavisi alırken nüks saptanırsa

daratumumab, karfilzomib, pomalidomid gibi tedavi edici ajanlarda tedavi rejimine ilave edilebilir (71).

Çok sayıda nüks olması durumunda ise, tedavi rejimi içinde direnç gelişmediği bulunan 2 yeni ajan olan 3'lü rejimler önerilmektedir. Bunlara da cevap alınamaması durumunda ise kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) yada bispesifik antikor tedavisi gibi yeni gelişen tedaviler rejimlerini de düşünmek gerekebilir (66).

2.1.11. Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Tablo 3. Standart IMWG Yanıt Kriterleri

Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR)	Tam yanıt kriterleri ile birlikte; <ul style="list-style-type: none">• sFLC oranının normal sınırlarda saptanması ve• İmmunhistokimyasal yöntemlerle kemik iliğinde klonal plazma hücrelerin saptanmadığının gösterilmesi
Tam yanıt (TY-CR)	Serum ve idrarda immün fiksasyon elektroforezi negatifliği <ul style="list-style-type: none">• Plazma hücre oranının kemik iliğinde %5'in altında saptanması ve• Plazmositomların tamamen kaybolması
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):	<ul style="list-style-type: none">• Elektroforez ile serum ve idrardaki M proteininin gösterilemiyorken immünfiksasyon elektroforezi ile gösterilebilmesi veya• Serum M proteininde %90 ve üzerinde azalma ve idrar M proteinin 24 saatte 100 mg dan az saptanması
Kısmi yanıt (KY-PR):	<ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini azalma oranının %50 ve üzerinde olması veya 24 saat idrar M proteininin 200 mg ın altında olması veya azalma oranının %90 ve üzerinde olması veya• Serum/idrar M protein ölçülebilir düzeyde değil ise etkilenen hafif zincir ile etkilenmeyen hafif zincir farkında %50 ve üzerinde azalma saptanması veya• Serum/idrar M proteinleri ve hafif zincir ölçülebilir düzeyde değil ise kemik iliğinde saptanan plazma hücresi oranı %30 ve üzerinde olması şartı ile plazma hücre oranında %50 ve

	<p>üzerinde azalma ve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazmasitomların en uzun 2 dikey uzunluk çarpımlarının toplamında (SPD) %50 ve üzeri azalma diğer kriterler ile beraber saptanmalıdır
Minimal Yanıt (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteininde $\geq\%25-\leq\%49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>\%50-\leq\%90$ azalma olması ve • Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 ve daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir
Durağan (stabil) hastalık (DH-SD)	<p>Progresif hastalık, tam remisyon, kısmi yanıt, çok iyi kısmi yanıt kriterlerini sağlamayan hastalık</p>
İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD)	<p>Tedavi sonrası sağlanan en iyi yanıtı göre aşağıdakilerden herhangi birinde %25 ve fazlası artış varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteininde mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL veya • İdrar M proteininde mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat veya • Serum ve idrar M-protein ölçülemez düzeyde olan hastalarda; serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki mutlak artış ≥ 10 mg/dL veya • Kemik iliği plazma hücre yüzdesi mutlak artış $\geq\%10$ Veya • Yeni plazmasitom veya kemik lezyonları gelişmesi veya mevcut olanların boyutlarında artış saptanması Veya • Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya daha fazla artış
Klinik Nüks	<p>≥ 1 kriterin karşılanması gereklidir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeni kemik lezyonu veya plazmasitom gelişmesi veya • Mevcut kemik lezyonu veya plazmasitom boyutlarında belirgin büyüme saptanması veya • >11.5 mg/dL hiperkalsemi veya • Hemoglobinde 2 g/dL ve üzerinde başka sebeplerle bağdaştıramayan azalma veya

	<ul style="list-style-type: none">• Serum kreatininde miyelom sebebi olarak düşünölen, başlangıç seviyesinden ≥ 2 mg/dL artışveya• Paraproteinemiye bağlı hiperviskozite
Tam yanıtı hastada nüks	<p>Aşğıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum/idrar elektroforezi veya immunfiksasyon testinde tekrar M proteini saptanmasıveya• Kemik iliğinde $\geq 5\%$ plazma hücresi saptanmasıveya• Herhangi bir klinik nüks kriteri saptanması (litik lezyon, yeni plazmositom, hiperkalsemi gibi)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2014- Mart 2024 tarihleri arasında multiple myelom tanısı alıp, relaps veya refraktör myelom tanısı olmayan, OKİT yapılmamış olan, radyoterapi hiç almamış olan 1. basamak tedavisi aldığı dönemde enfeksiyon gelişen, 18 yaş üstü toplam 106 hasta alınmıştır. Hastaların arşiv dosyalarından cinsiyetleri, yaşları, laboratuvar bulguları olan "Serum CRP, Prokalsitonin, Tam Kanda WBC, Nötrofil düzeyleri, Lenfosit düzeyleri, Tam İdrar Tetkikinde lökosit varlığına, kan ve idrar kültürlerinde üreme olup olmadığı retrospektif olarak incelenmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi kullanılarak test edilmiştir. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \bar{x} Standart sapma, Medyan (Min-Maks) ve frekanslar n (%) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan sürekli kantitatif değişkenlerin analizleri varsayımların sağlanma durumuna göre Independent t test ve Mann-Whitney U test kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde beklenen değerler dikkate alınarak Ki-Kare testi, Fisher Exact test ve Fisher Freeman Halton Exact test kullanılmıştır.

Çalışmanın tamamında $p < .05$ istatistiki olarak anlamlı alınmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizleri JASP (Version 0.19.0, University of Amsterdam, Netherlands) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

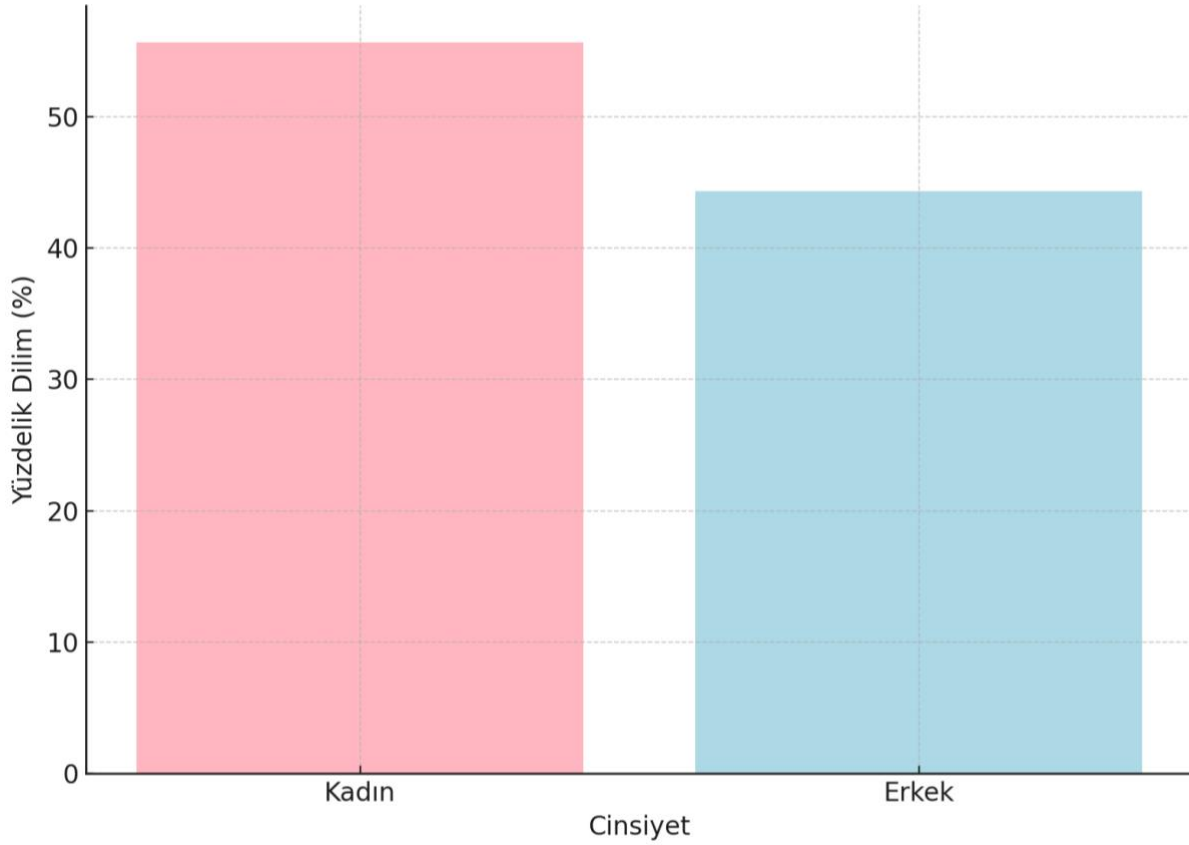
3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2024/5013 numaralı kararı sayısı, başvuru ID:19807 ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde 2014-2024 yılları arasında MM tanısı nedeniyle takip ve tedavi edilen 512 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışma kriterlerini sağlayan 106 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 47(%44.3) sinin erkek, 59(%55.7) unun kadın hasta olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4). Hastaların yaş ortalaması 72.93 ± 11.27 yıldır. En küçük hasta 41.0, en büyük hasta 97.0 yaşındadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 72.79 ± 10.32 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 73.05 ± 12.06 yıldır. Erkek ve kadın hastaların yaşları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.905$) (Tablo 5). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 6'da verilmiştir

Tablo 4 : Cinsiyet Dağılım Tablosu

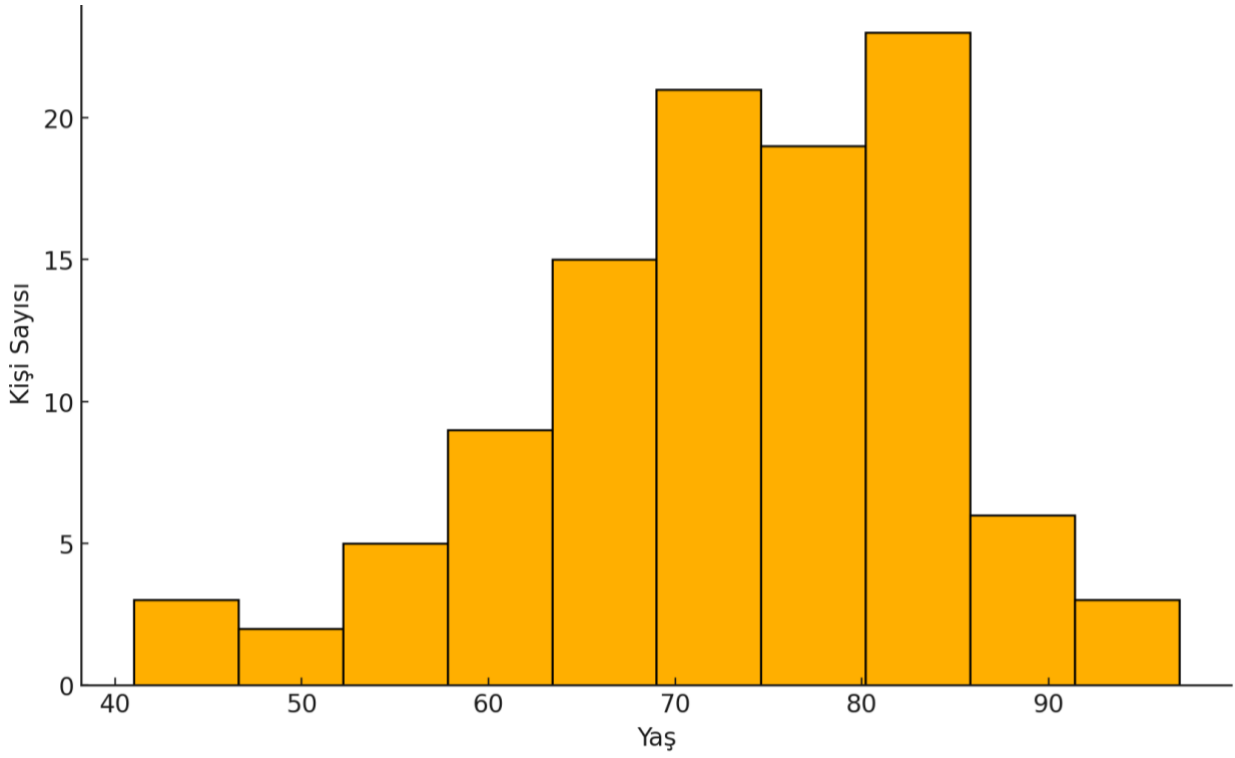


Tablo 5 : Cinsiyetlere göre Yaş karşılaştırma sonuçları

Değişkenler	Total n=106	Erkek n=47(44.3%)	Kadın n=59(55.7%)	p [#]
Yaş	72.93 ± 11.27 74.0(41.0-97.0)	72.79 ± 10.32 73.0(50.0-97.0)	73.05 ± 12.06 74.0(41.0-96.0)	0.905

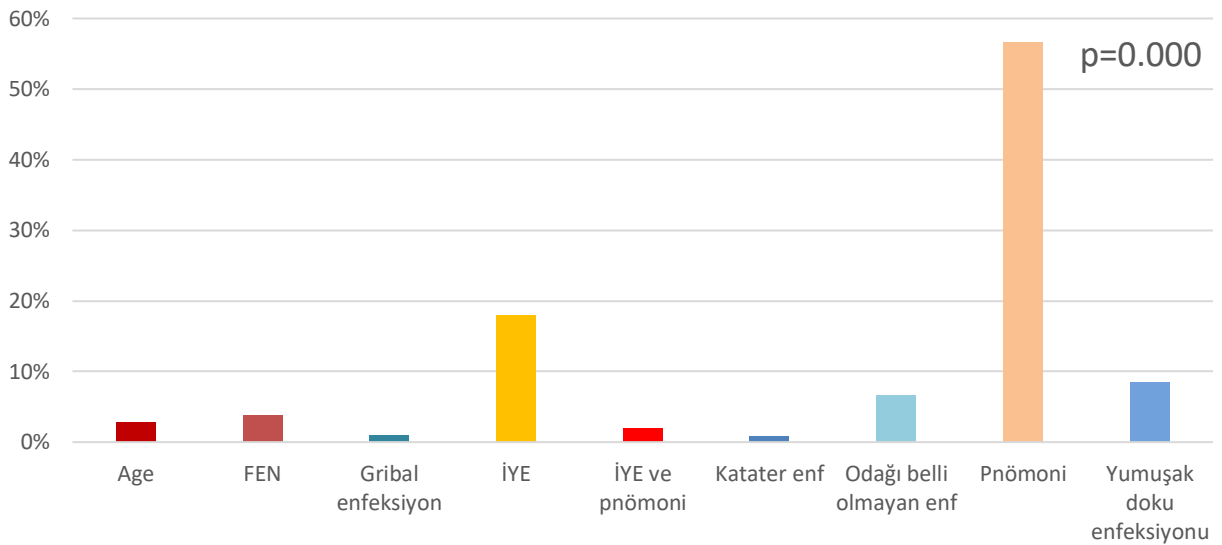
[#] : Independent t test

Tablo 6: Yaş dağılım tablosu



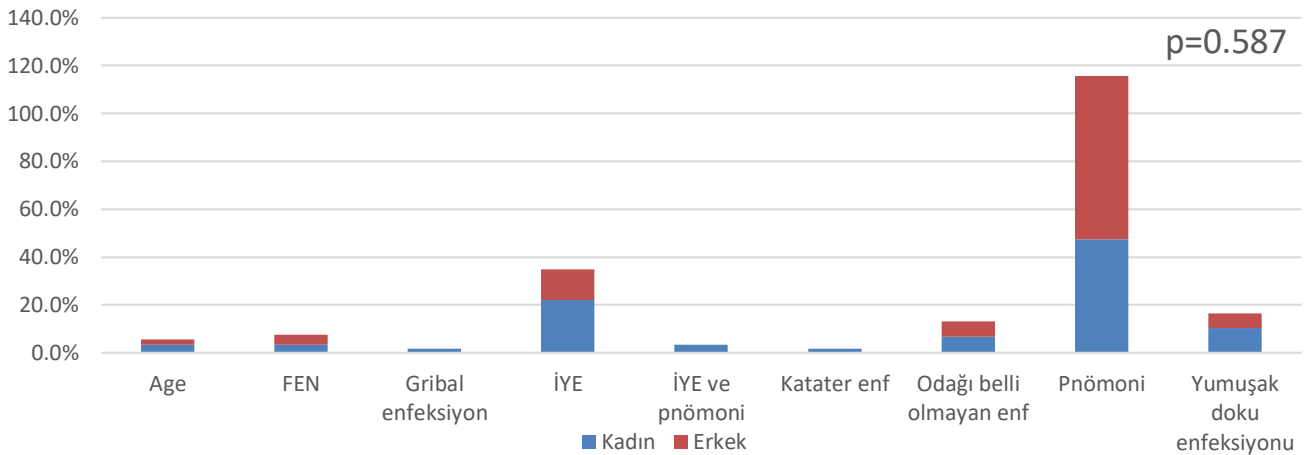
Hastalarda görülen enfeksiyonların görülme sıklıkları Tablo 7’de verilmiştir. Hastalarda tespit edilen enfeksiyonlar, Pnömoni, İYE (idrar yolu enfeksiyonu), yumuşak doku enfeksiyonları, gribal enfeksiyon, katater enfeksiyonu, odağı belli olmayan enfeksiyon, FEN ve AGE şeklindedir. Enfeksiyonların görülme sıklıkları arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$)

Tablo 7 : Tanı konulan Enfeksiyonların yüzdelik dağılımı



1. **Pnömoni:** Bu enfeksiyon, toplam vakaların en büyük yüzdesini oluşturmaktadır. Pnömoni, %56.6 ile en yaygın teşhis edilen enfeksiyon türüdür. Bu, pnömoninin bu veri setindeki en baskın enfeksiyon hastalığı olduğunu göstermiştir.
2. **İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE):** İkinci en yaygın enfeksiyon türüdür ve toplam enfeksiyon vakalarının %17.9 unu oluşturmuştur. Bu oran, idrar yolu enfeksiyonlarının da yaygın bir sorun olduğunu göstermiştir.
3. **Yumuşak Doku Enfeksiyonu:** Daha düşük bir yüzdeye sahip olmasına rağmen (%8.5), diğer enfeksiyonlara kıyasla hala dikkate değer bir yaygınlığa sahip olduğu tespit edilmiştir.
4. **Diğer Enfeksiyonlar:** Gribal enfeksiyon, katater enfeksiyonu ve "odağı belli olmayan enfeksiyonlar" gibi diğer enfeksiyon türleri, toplam vakalar içinde daha küçük yüzdelere sahiptir.
5. **FEN ve AGE:** Bu enfeksiyon türleri de toplam vakalar içinde küçük yüzdelere temsil edilmektedir. Bu yüzdelere bu enfeksiyonların nispeten nadir olduğunu göstermiştir.

Tablo 8 : Cinsiyete göre görülen Enfeksiyon hastalıklarının yüzdeleri dağılımı

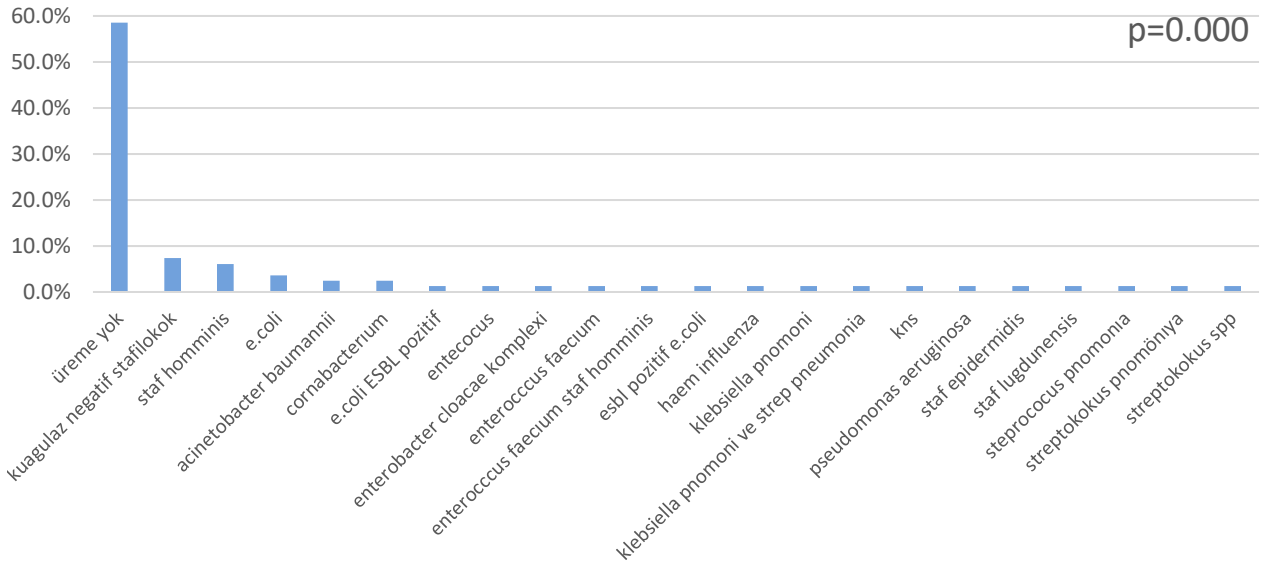


Tablo 8’de verilen yığılmış sütun grafiği, cinsiyetlere göre teşhis edilen enfeksiyonların yüzdeleri dağılımlarını göstermektedir. Bazı enfeksiyon türleri sadece kadınlarda tespit edilmiştir. Örneğin, "İYE ve pnömoni" birlikte erkeklerde karşılaşılmamıştır. Benzer şekilde katater enfeksiyonu sadece kadınlarda tespit edilmiştir. Buna karşın enfeksiyonların cinsiyetle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0.587$). Bu grafiğe göre şu noktalar dikkat çekicidir:

1. **Pnömoni:** Hem erkeklerde hem de kadınlarda en yaygın enfeksiyon türüdür, ancak erkeklerde kadınlara oranla daha fazla pnömani teşhisi konulmuştur. Erkeklerde pnömani görülme sıklığı %68.9, kadınlarda %47.5 bulunmuştur.
2. **İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE):** Kadınlarda daha yaygındır. Kadınların %22.0 i idrar yolu enfeksiyonu yaşarken, erkeklerde bu oran %12.7 dir.
3. **Diğer Enfeksiyonlar:** Diğer enfeksiyon türleri, gribal enfeksiyonlar, katater enfeksiyonları ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi, her iki cinsiyette de daha düşük oranlarda görülmektedir. Ancak yumuşak doku enfeksiyonları kadınlarda (%10.2) erkeklere (%6.38) göre daha yüksek fazla görülmüştür.

Tablo 8’de verilen yığılı sütun grafiğine göre **Pnömoni** ve **FEN** gibi enfeksiyonların erkeklerde daha yaygın olduğu, **İYE (idrar yolu enfeksiyonu)** ve **yumuşak doku enfeksiyonlarının** kadınlarda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 9: Kan kültürde üreme durumlarına göre yüzdeler dağılım durumu



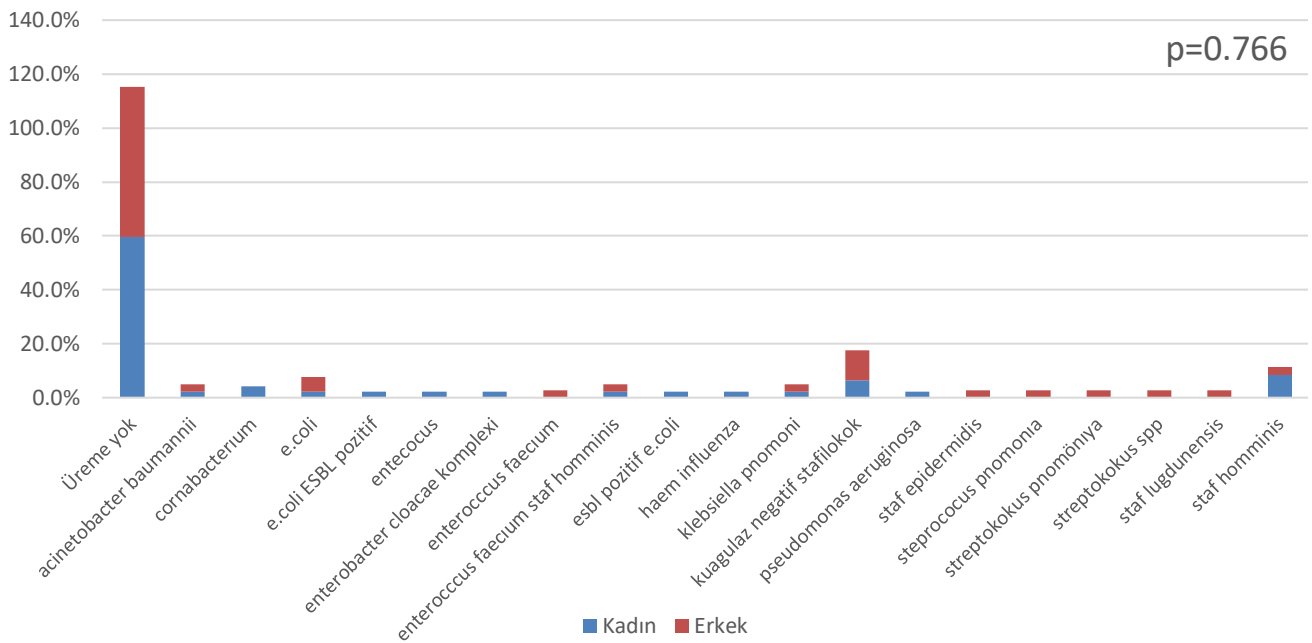
Tablo 9’da verilen sütun grafiği, kan kültüründe üreme durumlarının yüzdeler dağılımını göstermektedir. Kan kültüründe üreme durumlarının görülme sıklıkları arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır (p=0.000). Grafikten çıkarılabilecek bazı önemli noktalar şunlardır

1. **Üreme yok:** En yaygın sonuç, kan kültüründe üreme olmaması durumudur. Bu sonuç, toplam vakaların %58.54 ünü oluşturmaktadır. Bu, çoğu hastanın kan kültüründe üreme saptanmadığını göstermiştir, bu da enfeksiyon kaynağının kan kültüründe tespit edilemediği anlamına gelmektedir.

2. **KNS (Koagülaz Negatif Stafilokoklar)**: ikinci sırada, %7.32 oranıyla KNS bakterileri yer almaktadır.
3. **Staphylococcus hominis**: %6.10 oranında görülmüş ve bu da yaygın bir enfeksiyon kaynağı olduğunu göstermiştir.
4. **E. coli**: %3.66 ile daha düşük bir oranla tespit edilmiştir.

Cinsiyete göre kan kültürde üreme sıklıkları Tablo 10'da verilen yığılmalı sütun grafiğinde özetlenmiştir. Cinsiyet ile kan kültürde üreme durumları arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.766$).

Tablo 10: Cinsiyete göre kan kültürde üreme durumlarının yüzdeler dağılımı



Yığılmalı sütun grafiğine göre çıkarılabilecek bazı önemli noktalar şunlardır:

- **Üreme yok**: Erkeklerde %57.14 oranında üreme saptanmamıştır, bu oran kadınlara (% 59.57) kıyasla biraz daha düşüktür.
- **KNS (Koagülaz Negatif Stafilokoklar)**: Erkeklerde % 11.43 oranında görülmektedir, bu oran kadınlardan (%6.38) yüksek bulunmuştur.
- **E. coli**: Erkeklerde %5.71 oranında görülürken, kadınlarda %2.13 oranında görülmüştür, bu da erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermektedir.
- **Staphylococcus hominis**: Erkeklerde %2.86 oranında, kadınlarda ise %8.51 oranında görülmektedir, bu enfeksiyon kadınlarda daha yaygındır.

Kadınların oranının erkeklerden daha yüksek olduğu bakteri üreme durumları şunlardır:

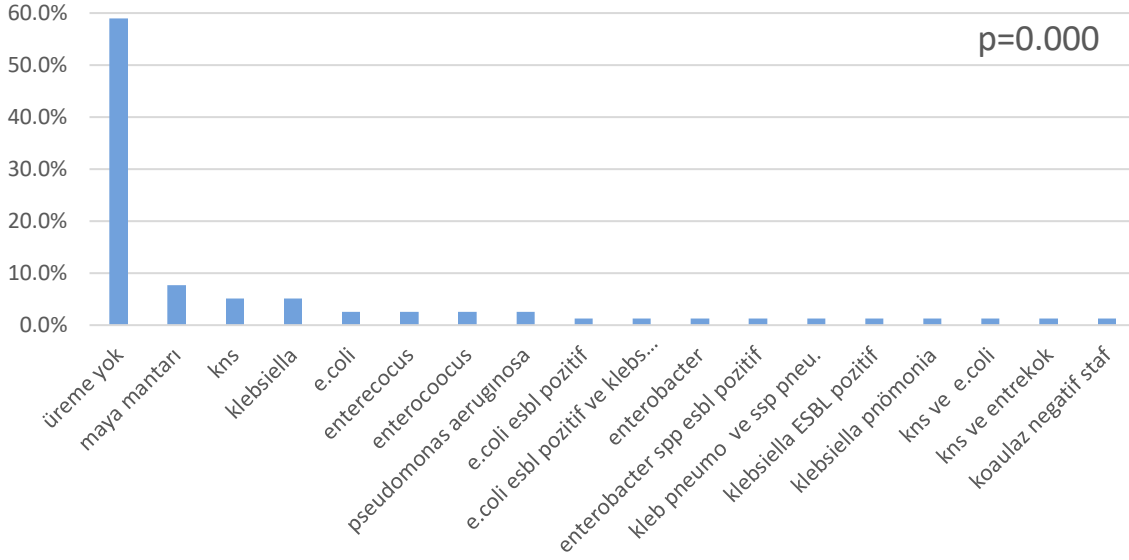
1. **Cornabacterium:** Kadınlarda %4.26 oranında görülürken, erkeklerde bu oran %0.00'dır.
2. **E. coli ESBL Pozitif:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde ise %0.00 oranında görülmektedir.
3. **Enterococcus:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde ise %0.00 oranında görülmektedir.
4. **Enterobactercloacaekomplexi:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde %0.00 oranında görülmektedir.
5. **EnterococcusfaeciumStaffHominis:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde %0.00 oranında görülmektedir.
6. **ESBL Pozitif E. coli:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde %0.00 oranında görülmektedir.
7. **Haemophilusinfluenzae:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde %0.00 oranında görülmektedir.
8. **Klebsiellapneumoniae:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde %0.00 oranında görülmektedir.
9. **Pseudomonasaeruginosa:** Kadınlarda %2.13, erkeklerde %0.00 oranında görülmektedir.
10. **Staphylococchominis:** Kadınlarda %8.51, erkeklerde %2.86 oranında görülmektedir

Erkeklerin oranının kadınlardan daha yüksek olduğu bakteri üreme durumları şunlardır:

1. **E. coli:** Erkeklerde %5.71, kadınlarda %2.13 oranında görülmektedir.
2. **KNS (Koagülaz Negatif Stafilokoklar):** Erkeklerde %11.11, kadınlarda %6.38 oranında görülmektedir.
3. **Staphylococcus epidermidis:** Erkeklerde %2.78, kadınlarda %0.00 oranında görülmektedir.
4. **Staphylococcuslugdunensis:** Erkeklerde %2.78, kadınlarda %0.00 oranında görülmektedir.
5. **Streptococcuspneumoniae:** Erkeklerde %2.78, kadınlarda %0.00 oranında görülmektedir.
6. **Streptococusspp:** Erkeklerde %2.78, kadınlarda %0.00 oranında görülmektedir.

İdrar kültürde bakteri üreme durumları Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: İdrar kültürde bakteri üreme durumlarının yüzdeler dağılımı

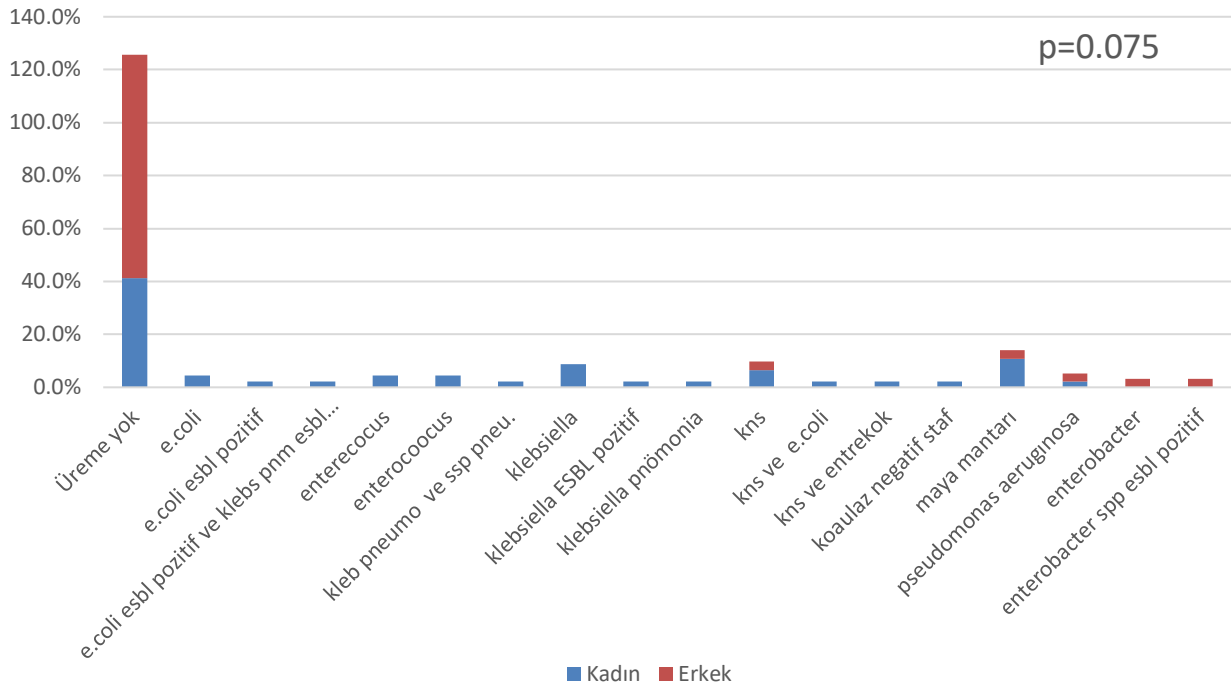


İdrar kültürde bakteri üreme sıklıkları arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Tablo 11’de verilen sütun grafiğinden çıkarılabilecek bazı önemli noktalar şunlardır

1. **Üreme yok:** En yaygın sonuç, idrar kültüründe üreme olmaması durumudur. Bu durum, toplam vakaların %58.97 sini oluşturmaktadır. Bu, hastaların neredeyse yarısından fazlasında idrar kültüründe herhangi bir patojen üremediği tespit edilmiştir.
2. **Maya Mantarı:** Üçüncü sırada, %7.69 oranıyla maya mantarı yer almaktadır. Bu, bazı hastalarda mantar enfeksiyonlarının mevcut olduğunu göstermektedir.
3. **KNS (Koagülaz Negatif Stafilokoklar):** %5.13 oranında görülmüş olup, bu tür bakterilerin idrar kültüründe de tespit edildiğini göstermektedir. KNS genellikle deri ve mukozal yüzeylerde bulunur, ancak idrar yolu enfeksiyonlarına da neden olabilmektedir.
4. **Klebsiella:** %5.13 oranında tespit edilmiştir. Klebsiella, genellikle idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan bir bakteridir ve bu oran, bu bakterinin veri setindeki varlığını göstermektedir.

Cinsiyetlere göre idrar kültürde bakteri üreme durumları Tablo 12’de verilen yığılmış sütun grafiğinde özetlenmiştir.

Tablo 12 : Cinsiyetlere göre idrar kültürde bakteri üreme durumlarının yüzelik dağılım



Cinsiyete göre idrar kültüründe üreme durumlarının yüzelik dağılımı incelendiğinde cinsiyet ile idrar kültüründe üreme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir($p=0.075$).

Erkekler için:

- **Üreme yok:** Erkeklerde %84.38 oranında "üreme yok" durumu tespit edilmiştir, bu oran kadınlara kıyasla oldukça yüksektir.
- **KNS (Koagülaz Negatif Stafilokoklar):** Erkeklerde %3.13 oranında görülmektedir.
- **Enterobacter:** Erkeklerde %3.13 oranında tespit edilmiştir.
- **Maya Mantarı:** Erkeklerde %3.13 oranında tespit edilmiştir.

Kadınlarda için:

- **Üreme yok:** Kadınlarda %41.30 oranında "üreme yok" durumu tespit edilmiştir, bu oran erkeklere kıyasla daha düşüktür.
- **KNS (Koagülaz Negatif Stafilokoklar):** Kadınlarda %6.52 oranında görülürken, bu oran erkeklerden daha yüksektir.
- **Maya Mantarı:** Kadınlarda %10.87 oranında görülmektedir, bu oran erkeklerden oldukça yüksektir.
- **E. coli:** Kadınlarda %4.35 oranında görülmektedir.
- **Klebsiella:** Kadınlarda %8.70 oranında görülmektedir, bu da erkeklerden çok daha yüksektir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların "crp, wbc, nörofil, lenfosit, lökosit, prokalsitonin" gibi laboratuvar bulgularından olan biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve cinsiyete göre değişimleri Tablo 13'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre hastaların CRP değerlerinin ortalaması 134.49 ± 95.25 , medyan değeri 127.25 bulunmuştur. Erkek hastaların CRP değerleri kadın hastaların CRP değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat CRP değerleri bakımından cinsiyetler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.138$). Hastaların ortalama Prokalsitonin değerleri 14.09 ± 29.27 bulunmuştur. Prokalsitonin değerlerine ait medyan değeri 1.83 bulunmuştur. Erkek hastaların Prokalsitonin değerleri kadın hastaların Prokalsitonin değerlerinden daha düşük olmakla birlikte aralarındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.317$). Hastaların ortalama WBC değerleri 6.92 ± 6.97 bulunmuştur. WBC değerlerine ait medyan değeri 4.91 bulunmuştur. Erkek hastaların WBC değerlerinin kadın hastaların WBC değerlerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. WBC değerleri bakımından erkek ve kadın hastalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.684$). Hastaların ortalama Nötrofil değerleri 5.42 ± 6.06 bulunmuştur. Nötrofil değerlerine ait medyan değeri 3.71 dir. Erkek hastaların Nötrofil değerlerinin kadın hastaların Nötrofil değerlerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Nötrofil değerleri bakımından erkek ve kadın hastalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.686$). Hastaların ortalama Lenfosit değerleri 0.88 ± 0.85 bulunmuştur. Lenfosit değerlerine ait medyan değeri 0.69 dur. Erkek hastaların Lenfosit değerleri kadın hastaların Lenfosit değerlerinden daha düşük olmakla birlikte aralarındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.672$). Hastaların ortalama TİT e lökosit varlığı değerleri 32.85 ± 36.91 bulunmuştur. TİT e lökosit varlığı değerlerine ait medyan değeri 13.0 bulunmuştur. Kadın hastaların TİT e lökosit varlığı değerlerine ait medyan değeri [40.0(5.0-188.0)] erkek hastaların TİT e lökosit varlığı değerlerine ait medyan değerinden [10.0(1.0-58.0)] dört kat daha büyük bulunmuştur. Kadın hastalarda en düşük TİT e lökosit varlığı 5.0, en yüksek TİT e lökosit varlığı 188.0 bulunmuştur. Erkeklerde en düşük TİT e lökosit varlığı 1.0, en yüksek TİT e lökosit varlığı 58.0 olarak tespit edilmiştir. TİT e lökosit varlığı bakımından cinsiyetler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.001$).

Tablo 13 : Biyokimyasal parametrelerde tanımlayıcı değerler

Değişkenler	Total n=106	Erkek n=47(44.3%)	Kadın n=59(55.7%)	p
Yaş	72.93±11.27 74.0(41.0-97.0)	72.79±10.32 73.0(50.0-97.0)	73.05±12.06 74.0(41.0-96.0)	0.905 [#]
CRP	134.49±95.25 127.25(0.51-365.10)	150.78±99.19 136.9(11.97-365.10)	121.51±90.75 106.0(0.51-348.0)	0.138 ^{\$}
Prokalsitonin	14.09±29.27 1.83(0.01-149.0)	9.25±21.83 1.21(0.01-110.20)	17.78±33.62 1.86(0.03-149.0)	0.317 ^{\$}
WBC	6.92±6.97 4.91(0.0-51.5)	6.16±4.72 4.0(0.0-15.90)	7.53±8.34 5.10(0.02-51.5)	0.684 ^{\$}
Nötrofil	5.42±6.06 3.71(0.00-43.50)	4.69±4.01 3.30(0.0-13.70)	6.01±7.28 4.10(0.0-43.5)	0.686 ^{\$}
Lenfosit	0.88±0.85 0.69(0.0-4.40)	0.86±0.88 0.68(0.0-4.40)	0.90±0.83 0.70(0.0-3.80)	0.672 ^{\$}
TİT e lökosit varlığı	32.85±36.91 13.0(1.0-188.0)	13.88±15.68 10.0(1.0-58.0)	43.87±41.22 40.0(5.0-188.0)	0.001 ^{\$}

[#]: Independent t test, ^{\$}: Mann-Whitney U testi

Hastaların almış olduğu tanımlara ait istatistikler Tablo 14 de verilmiştir. **Bu** sonuçlara göre hastaların 58(%54.7) i Multipl Miyelom (M82.0*, M82.00*, M82.01*, M82.02*, M82.03*, M82.04*, M82.05*, 47(%44.3) si Multipl Miyelom Ve Malign Plazma Hücreli Neoplazmlar, 1(%0.9) hastada Plazmositom, Ekstramedüller tanısı almıştır. Hastaların almış olduğu tanımlar ile cinsiyetler arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.491). Hastaların almış oldukları tanımlar cinsiyetten etkilenmemektedir.

Tablo 14 : Tanımların cinsiyetlere göre dağılımları

Tanı	Total n=106	Erkek n=47(44.3%)	Kadın n=59(55.7%)	p [£]
MULTİPL MİYELOM (M82.0* , M82.00* , M82.01* , M82.02* , M82.03* , M82.04* , M82.05*	58(54.7%)	24(51.1%)	34(57.6%)	0.491
MULTİPL MİYELOM VE MALİGN PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZMLAR	47(44.3%)	22(46.8%)	25(42.4%)	
PLAZMOSİTOM, EKSTRAMEDÜLLER	1(0.9%)	1(2.1%)	0(0.0%)	

[£]: Fisher Exact test

5.TARTIŞMA

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin çoğalması ile karakterize edilen en yaygın ikinci hematolojik malignitedir (72). Son on yılda, MM tedavisinde, sağ kalım üzerinde olumlu bir etki ile önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler arasında yüksek doz kemoterapi, ardından OKİT, AKİT ve en son eklenen ilaçlar, bortezomib ve immünomodülatör ajanlar talidomid ve lenalidomid bulunmaktadır. Bu terapötik stratejiler, hastaları çeşitli enfeksiyonlara yatkın hale getirip bağışıklık sistemini farklı şekilde etkilerler. Bununla birlikte, bu yeni tedavi biçimleriyle ilişkili enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi hakkında çok az çalışma bulunmaktadır (73). Enfeksiyonlar multipl miyelom hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir; tedavi sonuçlarını ve sağ kalımı ciddi şekilde etkilemektedir (74).MM tanısı almış 1. Basamak tedavide olan hastalarda görülen enfeksiyonların tespit edilmesi bu araştırmanın odak noktasını oluşturmaktadır.

MM; çoğunlukla ileri yaşlarda görülen, erkeklerde prevalansı yüksek bir hastalıktır (75). Bu çalışmada 512 tane hasta taranmış olup kriterleri sağlayan 106 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim araştırmamızda hastaların 47'si erkek (%44.3) ve 59'unun (%55.7) kadın olduğu tespit edilmiştir. MM'de erkeklerde kadınlardan biraz daha siktir (yaklaşık 1.4: 1). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 0.8:1 bulundu. Literatürle uyumlu olmayarak kadın hasta sayısı daha fazla bulunmuştur. Bu durumun oransal olarak farklı bulunmasının nedeni çalışmaya kabul kriterlerini sağlayan daha fazla kadın hasta olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Multipl myelomda ortalama tanı yaşı 66'dır (76). Hasan Jalaeikhoo ve arkadaşlarının İran'da 345 hastanın alındığı bir çalışmada MM ortalama görülme yaşı 61,9 olarak belirtmişlerdir (77). Karin jordan ve arkadaşlarının ABD, Almanya, Kanada ve İngiltere'den hastaların dahil edildiği bir çalışmada ortalama görülme yaşı 67 olarak bulunmuştur (78). Yine ABD'de yapılan ve 1027 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama görülme yaşı 66 olarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 41-97 arasındaydı. Yaş ortalaması 72.9 idi. Medyan yaş ise 74 idi. Bizim bulduğumuz sonuçların literatür ile uyumlu olmamasının nedeni hastaların verilerinin incelendiği tarih olan 2024 yılındaki yaşları esas alındığı için bu durumun ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Mohammad Faizan Zahid ve arkadaşlarının; MM tanılı hastalarda görülen enfeksiyonlar ile ilgili yapmış oldukları çalışmada enfeksiyonların en sık görüldüğü yerler akciğerler ve daha sonrasında ise genitoüriner sisyem olduklarını vurgulamışlardır ki bizimde yapmış olduğumuz çalışmada en sık görülen enfeksiyonlar ilk sırada pnömoni ikinci sırada ise İYE olduğunu gördük ki bu durum bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir(79).

Paulo Rodriguez-Otero ve arkadaşlarının; Nüks eden ve refraktör peryotta olan MM tanılı hastalarda standart ve Ide-cel rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında enfeksiyonların en sık görüldüğü yer olarak solunum sistemi göstermişlerdir ki bizde çalışmamızda en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni bulduk ki bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışmamızla benzerlik göstermektedir(80).

San-Miguel J ve arkadaşlarının; refraktör peryotta olan MM tanılı hastalarda Lenalidomide kullanılan hastalarda standart ve Cilta-cel rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında enfeksiyonların en sık görüldüğü yer olarak solunum sistemini göstermişlerdir ki bizde çalışmamızda solunum sistemini etkileyen pnömoni olarak tespit etti ki bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir (81).

Philippe Moreau ve arkadaşlarının; refraktör veya relaps olan MM tanılı hastalarda Teclistamab kullanılan hastalarda yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni olduğunu belirtmişlerdir ki bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir (82).

Alexander M. Lesokhin ve arkadaşlarının; Relaps veya Refraktör olan MM tanılı hastalarda Elranatamab kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyonlar olarak pnömoni ve İYE olduklarını göstermişlerdir ki bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada en sık görülen enfeksiyonlar olarak pnömoni ve İYE tespit ettik ki bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir (83).

Sundar Jagannath ve arkadaşlarının; Relaps veya Refraktör olan MM tanılı hastalarda Linvoseltamab kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni tespit etmişlerdir ki bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni gördük ki bu durum bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir (84).

Ravi Vij ve arkadaşlarının; Relaps veya Refraktör olan MM tanılı hastalarda ABBV-383 kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni tespit etmişlerdir ki bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni gördük ki bu durum bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir(85).

Jeffrey V Matous ve arkadaşlarının; ; Relaps veya Refraktör olan MM tanılı hastalarda talquetamab ve Pomalidomid kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni tespit etmişlerdir ki bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni gördük ki bu durum bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir(86).

Cinnie Yentia Soekojo ve arkadaşlarının; Bortezomib induksiyon tedavisi alan MM tanı hastalarda yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyonlar olarak pnömoni ve İYE olduğunu

vurgulamışlardır. Yaptığımız çalışmada en sık görülen enfeksiyonlar olarak pnömoni ve İYE tespit ettik ki bu durum çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (87).

Farah Mazahreh ve arkadaşlarının; MM tanılı Bispesific antibody kullanımı olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyonun pnömoni olduğunu belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada en sık görülen enfeksiyon olarak pnömoni tespit ettik ki bu durum çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (88).

Charlene M. McShane ve arkadaşlarının; nüfus tabanlı yaygın enfeksiyonların myelom üzerine etkisi amaçlı yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyonların solunum sistemini etkileyen enfeksiyonlar olduğunu vurgulamışlardır ki bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir (89).

Marcio L. M. Nucci yapmış olduğu MM tanılı hastalarda enfeksiyonlar ile ilgili yapmış olduğu çalışmada en sık görülen enfeksiyonların solunum sistemi ve üriner sistem enfeksiyonları olduğunu belirtmiştir ki; bu durum yapmış olduğumuz çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (90).

Kathleen B. Doughney ve arkadaşlarının; MM tanılı hastalarda enfeksiyon komplikasyonları adlı çalışmalarında en sık görülen enfeksiyonların üriner sistem enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonlar olduğunu vurgulamışlardır ki bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir(91).

Chhay Lim ve arkadaşlarının; Yeni Nesil Tedavilerle Yönetilen Multipl Miyelom Hastalarında Enfeksiyonların Epidemiyolojisi ve Riskleri ile ilgili yapmış oldukları çalışmada en sık görülen enfeksiyonların solunum sistemini ve üriner sistemi etkileyen enfeksiyonlar olduğunu vurgulamışlardır ki bu durum bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir (92).

Massimo Offidani ve arkadaşlarının; Talidomid içeren yeni ilaç kombinasyonları ile tedavi edilen MM tanılı hastalarda görülen enfeksiyonlar ile ilgili yapmış oldukları çalışmada Talidomid içeren kombinasyon kullanan hastalarda pnömoni görülme sıklığının çok arttığını belirtmişlerdir ki bu durum bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (93).

Virginia Bove ve arkadaşlarının; çok merkezili yeni tanı almış MM hastalarında gelişen enfeksiyonların epidemiyolojisi, risk faktörleri ve komplikasyonları adlı çalışmalarında en sık görülen enfeksiyonların solunum sistemini ve üriner sistemi etkileyen enfeksiyonlar olduklarını vurgulamışlardır ki; bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir(94).

Shirkhan ve arkadaşlarının; otojen kök hücre nakli yapılmış olan MM hastalarında erken dönem enfeksiyonlarına bakmış oldukları çalışmada kan kültürde en çok üreme yapan bakterinin KNS olduğunu belirtmişlerdir ki bizde yapmış olduğumuz çalışmada en sık üreyen bakteri olarak KNS tespit edildi ki; bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir (95).

Chun-Teng Huang ve arkadaşlarının; yeni tanı almış MM hastalarındaki kan enfeksiyonları ile ilgili yapmış oldukları çalışmada kan kültürde en sık üreme yapan KNS olduğunu vurgulamışlardır. Yaptığımız çalışmada kan kültürde en çok üreyen bakterinin KNS olduğunu bizlerde gördük .Bu durum bizim yapmış olduğumuz çalışma ile benzerlik göstermektedir(96).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Enfeksiyon, miyelom (MM) hastalarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve MM tanısı konduktan sonra görülen erken ölümlerin yaklaşık %45'ini oluşturur. MM tedavisi, geleneksel kemoterapiden, farklı biyolojik etki mekanizmalarına sahip yeni terapötik ajanlara doğru evrilmiştir. Bu değişim, enfeksiyon oranlarında ve desenlerinde değişikliklere yol açmıştır. Çağdaş yeni tedaviler döneminde bile MM (miyelom) hastalarında enfeksiyon riskinin önemli derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmayı hedefleyen önleyici ve hafifletici stratejiler, tedavi uyumunu ve etkinliğini optimize etmek için kritik öneme sahiptir. Prospektif verilerin kısıtlı olmasına rağmen, literatür ile desteklenmiş görülme sıklığı en fazla olan enfeksiyonlar için taramalar yapılmalı, antimikrobiyal profilaksi, aşılarda veya IV Ig yerine koyma yöntemleri gibi yöntemlerle enfeksiyonların erken teşhisi ve hatta önlenmesi açısından önemli rol oynayabilir .

Sonuç olarak retrospektif ve tek merkezli olması nedeni ile sınırlı bir çalışma olsada bölgesel ve ülke verilerini oluşturması literatüre katkı sağlaması açısından çalışmamız önem arz etmektedir. Daha geniş bir miyelom hasta popülasyonunda antimikrobiyal profilaksinin – antibakteriyel, antiviral ve antifungal ilaçlar dahil – etkinliğini belirlemek ve bu enfeksiyonlara karşı savunmasız olan hasta grubunda enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltacak diğer stratejilerin değerlendirilmesi amacıyla ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür araştırmalar, enfeksiyon yönetimini optimize ederek hasta sonuçlarını iyileştirmeye katkıda bulunabilir



7.KAYNAKLAR

1. Hemminki, K., X. Li, and K. Czene, Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *International journal of cancer*, 2004. 108(1): p. 109-114.
2. Eslicker R, Talaulikar D that article multiple myelom from diagnosis to treatment. *Australian family physician* vol 42, no:10, october 2013 s684-688
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo clin. Proc* 2003; 78;21
- 5.Zhaoyun L, Rong F. *Predictive Role of Immune Profiling for Survival of Multiple Myeloma Patients*. *Front Immunol*. 2021 Jul 5;12:663748. doi: 10.3389/fimmu.2021.663748.
- 6.Rodriguez-Otero,P.,B.Paiva,andJ.F.San-Miguel, *Roadmap to cure multiple myeloma*. *Cancer treatment reviews*,2021 Aug 31;100:102284. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102284>.
- 7.Ghandili S., Weisel K, C, Bokemeyer C, Leypoldt L. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. *Oncol Res Treat* 2021;44:690-699. doi: 10.1159/000520504.
- 8.de Mel S, Lim SH, Tung ML, Chng WJ. *Implications of heterogeneity in multiple myeloma*. *Biomed Res Int*. 2014;2014:232546. doi: 10.1155/2014/232546
9. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8
10. Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia*. 2014;28(6):1346-8.
11. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1993-9.
12. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2013;27(3):133-42.
13. Kyle RA, Rajkumar S. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351:1860-73.
14. Nucci M. AE. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009.(49):1211–25.
15. Karlsson J, Andreasson B, Kondori N, Eman E, Rieabeck K, Hogevik K, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(6):969-77.

16. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol.* 1995;48(3): 260-6.
17. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. *Multiple myeloma.* *Nat Rev Dis Primers,* 2017 Jul 20;3:17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46
18. Kazandjian D. *Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy.* *Semin Oncol.* 2016 Dec;43(6):676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
19. Becker, N. *Epidemiology of Multiple Myeloma.* In: Moehler, T., Goldschmidt, H. (eds) *Multiple Myeloma. Recent Results in Cancer Research,* vol 183. Springer, Berlin, Heidelberg., (2011). https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2.
20. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. *Multiple myeloma.* *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):410-427. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
21. Went M, Sud A, Försti A, et al. *Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma.* *Nat Commun.* 2018 Sep 13;9(1):3707. doi: 10.1038/s41467-018-04989-w
22. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds) (2008) *B Cells and Antibodies* 1551-1561, *The Generation of Antibody Diversity* 1562-1568, Chapter 25, *Molecular Biology of the Cell,* Fifth Edition, New York, Garland Science Taylor & Francis Group
23. Corre J, Munshi N, et al. Genetics of Multiple Myeloma, *Blood* vol 125 number 12 19 March 2018; 1870-1876
24. Raab MS; Podar K; Breitkreutz I; Richardson PG; Anderson KC, Multiple myeloma. *Lancet.* 2009; 374(9686):324-39 (ISSN: 1474-547X)
25. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process. *Blood* 1998;91:3-21.
26. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:6333-6338.
27. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:175-187.
28. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.* [(accessed on 7 May 2020)].
29. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, Kota V, Ajebo GH. *Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma.* *Med Sci (Basel).* 2021 Jan 20;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003

30. Medical Masterclass contributors; Firth J. *Haematology: multiple myeloma*. Clin Med (Lond). 2019 Jan;19(1):58-60. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-58.
31. Brigle K, Rogers B. *Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma*. Semin Oncol Nurs. 2017 Aug;33(3):225-236. doi: 10.1016/j.soncn.2017.05.012. Epub 2017 Jul 5.
32. VanderWall K, Daniels-Wells TR, Penichet M, Lichtenstein A. *Iron in multiple myeloma*. Crit Rev Oncog. 2013;18(5):449-61. doi: 10.1615/critrevoncog.2013007934.
33. Banaszkievicz M, Małyszko J, Batko K, Koc-Żórawska E, et al. *The Key Role of Heparin-25 in Anemia in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment*. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 11;58(3):417. doi: 10.3390/medicina58030417.
34. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. *Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease*. Clin Dev Immunol. 2013;2013:289458. doi: 10.1155/2013/289458.
35. Mohan M, Kumar M, Samant R, Van Hemert R Jr, Tian E, Desai S, et al. *Bone remineralization of lytic lesions in multiple myeloma: The Arkansas experience*. Bone. 2021 May;146:115876. doi: 10.1016/j.bone.2021.115876.
36. Panaroni C, Yee A J, & Raje N S. *Myeloma and Bone Disease*. Current Osteoporosis Reports, 15(5), 483–498., (2017). doi:10.1007/s11914-017-0397-5.
37. Kristinsson SY, Minter AR, Korde N, Tan E, Landgren O. *Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management*. Expert Rev Mol Diagn. 2011 Jul;11(6):593-603. doi: 10.1586/erm.11.44.
38. Ying WZ, Li X, Rangarajan S, Feng W, Curtis LM, Sanders PW. *Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury*. J Clin Invest. 2019 Jun 17;129(7):2792-2806. doi: 10.1172/JCI125517.
39. Batuman, V. *The Pathogenesis of Acute Kidney Impairment in Patients With Multiple Myeloma*. Advances in Chronic Kidney Disease, 19(5), 282–286., (2012). doi:10.1053/j.ackd.2012.04.009.
40. Yadav P, Cockwell P, Cook M, Pinney J, Giles H, et al. *Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma*. BMC Nephrol. 2018 Jul 13;19(1):178. doi: 10.1186/s12882-018-0962-x.
41. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD. *Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma*. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jan 6;12(1):176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616.
42. Royal V, Leung N, et al. *Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study*. Blood. 2020 May 21;135(21):1833-1846. doi: 10.1182/blood.2019003807.

43. Bao L, Wang Y, Lu M, Chu B, Shi L, Gao S, Fang L, Xiang Q. *Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients*. *Cancer Med*. 2020 Dec;9(23):8962-8969. doi: 10.1002/cam4.3594.
44. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, Qing Y, Shank BR. *Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma*. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;21:100159. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100159.
45. Oyajobi BO. *Multiple myeloma/hypercalcemia*. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar2168.
46. Egan PA, Elder PT, Deighan WI, O'Connor SJM, Alexander HD. *Multiple myeloma with central nervous system relapse*. *Haematologica*. 2020 Jul;105(7):1780-1790. doi: 10.3324/haematol.2020.248518.
47. Debureaux PE, Harel S, Parquet N, Lemiale V, Siguret V, et al. *Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-lifed study*. *Front Immunol*. 2022 Dec 8;13:1069360. doi: 10.3389/fimmu.2022.1069360.
48. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, et al. *Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019*. *BMC Cancer*. 2021 Jun 26;21(1):730. doi: 10.1186/s12885-021-08451-x.
49. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. *Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Front Immunol*. 2021 Oct 25;12:738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915.
50. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, Rasche L, Rosiñol L, Usmani SZ, Zamagni E, Richardson P. *Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review*. *Blood Cancer J*. 2022 Mar 21;12(3):45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
51. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Jul 11;113(27-28):470-6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.
52. Morrison T, Booth R.A., Hauff K., Berardi P., & Visram A. *Laboratory assessment of multiple myeloma*. *Advances in Clinical Chemistry*, 1–58., (2019). doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.001.
53. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer HP, Delorme S. *Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging*. *Rofo*. 2019 Nov;191(11):998-1009. English, German. doi: 10.1055/a-0897-3966.
54. Rajkumar SV. *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009.

55. *Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. 2020*

56. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, 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.* J Clin Oncol. 2022 Oct 10;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.

57. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. *International staging system for multiple myeloma.* J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3412-20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.

58. Palumbo A, Avet-Loiseau H, et al. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.* J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

59. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. *Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision?* Blood. 2021 Jan 7;137(1):16-19. doi: 10.1182/blood.2019004309.

60. Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, Striha A, Jones J, Shah V, et al. *The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma X trial.* Leukemia. 2020 Feb;34(2):604-612. doi: 10.1038/s41375-019-0595-5.

61. Gonsalves WI, Godby K, Kumar SK, Costa LJ. *Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma.* Am J Hematol. 2016 Jan;91(1):101-8. doi: 10.1002/ajh.24129.

62. Rajkumar SV, Kumar S. *Multiple myeloma current treatment algorithms.* Blood Cancer J. 2020 Sep 28;10(9):94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2.

63. María-Victoria Mateos, Jesús F. San Miguel; *Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017(1):498-507. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.498>

64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Multiple Myeloma Version 3. 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

65. Voorhees, P. M., Kaufman, et al. *Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial.* Blood, (2020).136(8), 936–945. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>

66. Rajkumar S. V. (2022). *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management.* American journal of hematology, 97(8), 1086–1107. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>

67. Yimer, H., Melear, J., Faber, E., Bensinger, W. I., Burke, J. M., Narang, M., Stevens, D., Gunawardena, S., Lutska, et al. (2019). *Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and*

- dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study*. British journal of haematology, 185(3), 492–502. <https://doi.org/10.1111/bjh.15806>
68. AlHamed, R., Bazarbachi, A. H., Malard, F. *et al.* Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 9, 44 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>
69. Palumbo, A., Rajkumar, S. V., San Miguel, et al. (2014). *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 32(6), 587–600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.7934>
70. Facon, T., San-Miguel, J., Dimopoulos, M. A. *et al.* *Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis*. Adv Ther 39, 1976–1992 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02083-8>
71. Maral S, Albayrak M, Pala Ç. *Current Treatment Approaches to Multiple Myeloma with New Agents*. J Clin Exp Invest. 2018;9(2):103-12. <https://doi.org/10.5799/jcei.433823>
72. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Mar 4].
73. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol. 2005;23(36):9219–26.
74. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2005. p. 1371–82.
75. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Vol. 18, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2005. p. 635–52.
76. Cancer statistics, 2023. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17.
77. Jalaeikhoo H, Sharifzadeh M, Rajaeinejad M, et al. Retrospective Analysis of 345 Multiple Myeloma Cases: An Investigation from 2 Institutions. Arch Iran Med. September 2018;21(9):412-417
78. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P. et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. Support Care Cancer (2014) 22:417–426

79. Zahid, Mohammad Faizan, et al. "Infections in patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: a single-center, 10-year experience in Pakistan." *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 41 (2019): 292-297.
80. RODRIGUEZ-OTERO, Paula, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2023, 388.11: 1002-1014.
81. San-Miguel, Jesús, et al. "Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 389.4 (2023): 335-347.
82. Moreau, Philippe, et al. "Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 387.6 (2022): 495-505.
83. Lesokhin, Alexander M., et al. "Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results." *Nature medicine* 29.9 (2023): 2259-2267.
84. Jagannath, Sundar, et al. "Patterns of response to 200 mg linvoseltamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: longer follow-up of the linker-MM1 study." *Blood* 142 (2023): 4746.
85. Vij, Ravi, et al. "Updated safety and efficacy results of Abbv-383, a BCMA x CD3 bispecific T-cell redirecting antibody, in a first-in-human phase 1 study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma." *Blood* 142 (2023): 3378.
86. Matous, Jeffrey, et al. "Talquetamab+ pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: safety and preliminary efficacy results from the phase 1b MonumentAL-2 study." *Blood* 142 (2023): 1014.
87. Soekhojo, Cinnie Yentia, et al. "Bacterial infection among patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based induction therapy: Real-world experience in an asian cancer center." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 20.4 (2020): e165-e170.
88. Mazahreh, Farah, et al. "Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis." *Blood advances* 7.13 (2023): 3069-3074.
89. McShane, Charlene M., et al. "Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: A population-based study." *International journal of cancer* 134.7 (2014): 1734-1740.
90. Nucci, Marcio LM. "Infection in multiple myeloma." *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 31 (2009): 32-34.
91. Doughney, KATHLEEN B., DARRYL M. Williams, and R. L. Penn. "Multiple myeloma: infectious complications." *South Med J* 81.7 (1988): 855-8.
92. Lim, Chhay, et al. "Epidemiology and risks of infections in patients with multiple myeloma managed with new generation therapies." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21.7 (2021): 444-450.

93. Offidani, Massimo, et al. "Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide." *Leukemia & Lymphoma* 52.5 (2011): 776-785.
94. Bove, Virginia, et al. "Epidemiology and risk factors for the development of infectious complications in newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter prospective cohort study in Latin America." *JCO Global Oncology* 8 (2022): e2200068.
95. AMIKISHIYEV, Shir Khan, et al. "INFECTION EVENTS IN MULTIPLE MYELOMA DURING THE EARLY PERIOD OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION." *JOURNAL OF ISTANBUL FACULTY OF MEDICINE-ISTANBUL TIP FAKULTESI DERGISI* 87.3 (2024).
96. Huang, Chun-Teng, et al. "Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma." *BMC Infectious Diseases* 17 (2017): 1-8.