



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MYELOMDA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW)
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif YİĞİT AYHAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MYELOMDA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW)
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif YİĞİT AYHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	3
BULGULAR.....	5
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	20
KAYNAKLAR.....	26
TEŞEKKÜR.....	28
ÖZGEÇMİŞ.....	29

KISALTMALAR

ASCT	: Autologous hematopoietic stem cell transplantation
CRP	: C reaktif protein
Hb	: Hemoglobin
HRR	: Hemoglobin/ RDW oranı
Ig	: İmmünglobulin
ISS	: Uluslararası evreleme sistemi
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MM	: Multipl Myelom
OKHN	: Otolog kök hücre nakli
Plt	: Trombosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
R-ISS	: Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi
VAD	: Vinkristin-Adriamisin-Doksorubusin

ÖZET

Klinik spektrumu geniş bir hastalık olan Multiple Myelom (MM)'da prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi ve takip stratejisi açısından oldukça önemlidir. MM'da kullanılan prognostik belirteçler mevcut olsa da daha basit, ulaşımı kolay ve ucuz bir test ihtiyacı duyulmaktadır. Rutin kan sayımında bir parametre olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) de hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıklarda prognostik önemi açısından araştırılmaktadır. Literatürde MM'da RDW'nin prognostik öneminin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda MM tanısı alıp otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan ve yapılmayan hastalarda RDW'nin prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2010 – Aralık 2018 tarihleri arasında MM tanısı alan 218 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar yüksek RDW ($>16,5$) ve düşük RDW ($<16,5$) olmak üzere iki grup halinde değerlendirilmiştir.

Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemine (R-ISS) göre yüksek ve düşük RDW grupları karşılaştırılmış; R-ISS evre 3 hastalığı olanların oranının yüksek RDW grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Düşük RDW grubunda medyan hemoglobin (Hb) düzeyi daha yüksek olup aynı zamanda bu grupta OKHN yapılan hasta oranı da daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,010$).

Çalışma grubumuzda ileri yaşı, evre 3 hastalığı, beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda genel sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur. Ancak yüksek ve düşük RDW gruplarına göre genel sağkalım süreleri arasında farklılık saptanmamış olup, hastalıksız sağkalım süreleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda OKHN yapılan, Hb 10 g/dl üzerinde olan ve hemoglobin/RDW oranı yüksek olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur. OKHN olan hastaların tanı anında ve OKHN öncesinde RDW düzeyindeki değişime

göre sağkalım süreleri değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak alışmamızda RDW grupları ile sağkalım açısından anlamlı fark olmasa da düşük RDW grubunda erken evre hastalık ve OKHN yapılma oranı daha yüksek bulunmuştur. MM prognozunu belirlemek için tek bir parametre yerine içinde RDW'nin de olduğu parametrelerin incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, hemoglobın, eritrosit dağılım genişliği, prognoz, sağkalım, otolog kök hücre nakli

SUMMARY

Determination of prognostic factors in Multiple Myeloma (MM), a disease with a wide clinical spectrum, is very important in treatment and follow-up strategy. Although prognostic markers are used in MM, there is a need for a more straightforward, easily accessible, and inexpensive test. Red cell distribution width (RDW), a parameter in routine blood count, is also being investigated for its prognostic importance in hematological and non-hematological diseases. There are limited studies in the literature investigating the prognostic significance of RDW in MM. Our study aimed to investigate the prognostic importance of RDW in MM patients with and without autologous stem cell transplantation (ASCT).

We retrospectively analyzed the data of 218 patients diagnosed with MM between January 2010 and December 2018. The patients were assessed in two groups as high RDW ($>16.5\%$) and low RDW ($\leq 16.5\%$).

High and low RDW groups were compared according to the revised international staging system (R-ISS); stage-3 disease was more frequent in the high RDW group than in the low RDW group. The median hemoglobin (Hb) level was higher in the low RDW group, and the ratio of patients who underwent ASCT was also higher in this group ($p=0.006$, $p=0.010$, respectively).

In our study, the overall survival was lower in patients with advanced age, stage 3 disease, high beta-2 microglobulin levels, and chronic kidney disease. Nevertheless, no difference was found between the overall survival in the high and low RDW groups, and there was no significant difference between the disease-free survival. In our study, disease-free survival was higher in patients who underwent ASCT, with Hb levels above 10 g/dl and a higher hemoglobin/RDW ratio. Survival of the patients who underwent ASCT was evaluated according to the change in RDW level at the time of diagnosis and before ASCT, and there was no statistically significant difference.

In conclusion, although there was no significant difference in survival between the RDW groups in our study, early-stage disease and ASCT were found to be higher in the low RDW group. To better predict the prognosis of MM, there is a need for further studies involving a combination of parameters, including RDW rather than a single parameter.

Keywords: Multiple myeloma, hemoglobin, red cell distribution width, prognosis, survival, autologous stem cell transplantation

GİRİŞ

Multipl myelom (MM), kemik iliğinin immünglobulin (Ig) üreten plazma hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanan hematolojik bir kanserdir. MM hematolojik kanserlerin %10-15'ini oluşturur (1). Klinik olarak heterojen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalar hızla ilerleyen semptomlar ve organ disfonksiyonu ile başvururken, bazıları daha ılımlı bir klinik prezantasyona sahiptir. Klinik durumdaki bu farklılığın tedavi öncesinde bilinmesi beklentiler ve tedavi planlanması açısından oldukça önemlidir. Günümüzde MM hastalığının prognozunu öngörmemizi sağlayan belirteçler mevcut olup, hücresel ve moleküler düzeyde çalışmaların artmasıyla yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır (2–4).

Prognozu belirlemede temel faktörler evreleme (hastalığın evresi), hasta faktörleri ve hastalık biyolojisi (5). Yaş, performans durumu, serum albümin düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH), C reaktif protein miktarı (CRP), serum kreatinin düzeyi, hemoglobin düzeyi (Hb), trombosit sayısı (Plt), serum kalsiyum düzeyi, beta-2 mikroglobulin, plazma hücrelerinin immünofenotipik özellikleri, sitogenetik analiz ve bu parametrelerin kullanıldığı evreleme sistemleri prognostik belirteçler olarak bilinmektedir (6,7). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) de, MM hastalığının prognozunu öngörmeye yardımcı olacağı düşünülen yeni kriterler arasındadır.

Rutin kan sayımında bir parametre olan RDW, kronik inflamasyon ve nörohümorale aktivasyona bağlı inefektif eritropoezi gösterdiği düşünülmekte birlikte son zamanlarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak rapor edilmiştir. RDW literatürde bazı maligniteler, akut pulmoner hastalıklar, böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklarda prognostik açıdan değerlendirilmiş olup yüksek RDW düzeyinin mortalite üzerine anlamlı risk faktörü olduğu saptanmıştır (8–10). MM hastalığında da prognostik önemi açısından araştırılmaktadır (2,3). Bir biyobelirteç olan RDW'nin MM tanısı alan hastalarda prognoza etkisini inceleyen literatürdeki çalışmalar az sayıda olmakla birlikte sonuçlarda da çelişkiler mevcuttur. Biz de çalışmamızda; MM

tanılı hastalarda RDW'nin prognostik açıdan önemini retrospektif olarak değerlendirilmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 06.10.2021 tarih ve 2021-14/19 no'lu karar ile izin alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya Ocak 2010 – Aralık 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaşından büyük MM tanılı 218 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane sistemindeki elektronik kayıtlar ve Kemik İliği Nakil Polikliniği izlem defterleri retrospektif olarak incelenerek ulaşılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), hastalık subtipi, komorbidite durumu belirlenip tanı anındaki; hemogram parametrelerinden Plt, Hb, RDW, serum kalsiyum düzeyi, serum albümin düzeyi, serum kreatinin düzeyi, LDH, beta-2 mikroglobulin, ferritin, CRP, sedimentasyon hızı ve patoloji (kemik iliği aspirasyon/biyopsi) verileri retrospektif olarak incelenerek kaydedilmiştir. Litik lezyon olup olmadığını değerlendirebilmek için tanı anındaki görüntüleme sonuçları incelenmiştir. Komorbiditeleri hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyak hastalık, kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım ve bu hastalıklar dışındaki diğer komorbid hastalıklar (kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi, romatolojik hastalık, sekonder malignite, kronik nörolojik hastalıklar) olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda hastanemizin laboratuvar sonuçlarında verilen normal RDW aralığı referans kabul edilmiştir. Üst limit değeri %16,5 olarak belirlenip yüksek RDW ($>16,5$) ve düşük RDW ($\leq 16,5$) olmak üzere iki grup halinde hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda evrelendirme için uluslararası evreleme sistemi (ISS) ve revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) kullanılmıştır.

Hastalara verilen birinci basamak kemoterapi protokolleri incelenmiştir. Sağkalım sürelerini değerlendirmek için nüks varlığı, son vizit tarihi, ölüm varlığı retrospektif olarak taranmıştır. Verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların otolog kök hücre nakli (OKHN) olup olmadığı, OKHN olduyorsa nakil öncesi Hb ve RDW değerleri kaydedilmiştir. Yine tüm OKHN yapılmış olan hastalarda OKHN sonrası nüks olup olmadığı ve nakil sonrası sağkalım süreleri incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda medyan (minimum: maksimum) ve normal dağılıma uygunlu göstermesi durumunda ise ortalama $\pm$ standart sapma değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. OKHN öncesi RDW düzeyi düşük ve yüksek olarak belirlenen hasta grupları arasında sürekli değişkenlere ait karşılaştırmalar normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda bağımsız çift örneklem için t-testi ile ve normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin bu gruplar arasındaki karşılaştırmaları ise ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrilerinin karşılaştırmasına yönelik analizler Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılmış olup, sağkalım sürelerinin karşılaştırması ise Log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Mortalite ve nüks üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010 – Aralık 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında MM tanısı alan 218 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan MM hastalarının karakteristik özellikleri Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1: Multipl myelom hastalarının karakteristik özellikleri

Yaş (yıl) (n=218)	61,55±10,69
Cinsiyet (n=218)	
<i>Kadın</i>	98 (%45)
<i>Erkek</i>	120 (%55)
ISS (n=218)	
<i>Evre 1</i>	36 (%16,50)
<i>Evre 2</i>	70 (%32,10)
<i>Evre 3</i>	112 (%51,40)
R-ISS (n=218)	
<i>Evre 1</i>	28 (%12,80)
<i>Evre 2</i>	162 (%74,30)
<i>Evre 3</i>	28 (%12,80)
Tanı Grubu (n=218)	
<i>IgG Myelom</i>	119 (%54,60)
<i>IgA Myelom</i>	43 (%19,70)
<i>Hafif Zincir Myelom</i>	52 (%23,80)
<i>Diğer</i>	4 (%1,80)
Hb (g/dl) (n=218)	10,10 (1,60:17)
Plt*10³ (n=218)	228,5 (26,8:1460)
Kreatinin (mg/dl) (n=218)	1 (0,50:12)
Kalsiyum (mg/dl) (n=216)	9,70 (7,10:17,80)
Albümin (g/dl) (n=217)	3,30 (1,40:12,50)
LDH (U/l) (n=214)	176,5 (37:1712)
Beta-2 mikroglobulin (ng/ml) (n=218)	5,20 (1,50:50)
Sedimentasyon (mm/saat) (n=207)	47 (2:120)
CRP (mg/dl) (n=114)	0,80 (0,05:48)
Ferritin (µg/l) (n=164)	208 (5:7744)
Kemoterapi Rejimi (n=218)	
<i>Bortezomib Bazlı Tedavi</i>	174 (%79,80)
<i>VAD</i>	20 (%9,20)
<i>Diğer</i>	12 (%5,50)
<i>Tedavi Yok</i>	12 (%5,50)
Litik Lezyon (n=211)	138 (%65,40)

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

ISS: Uluslararası evreleme sistemi, R-ISS: Güncellenmiş uluslararası evreleme sistemi

VAD: Vinkristin-Adriamisin-Doksorubisin

Tablo-1 incelendiğinde çalışmaya dahil edilen MM hastalarının ortalama yaşının 61,55 yıl olduğu görülmektedir. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %45 (n=98)'i kadın ve %55 (n=120)'i ise erkek idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %54,6'sında IgG plazma hücre tipi saptanmıştır. ISS evreleme sistemine göre incelendiğinde MM hastalarının %16,50 (n=36)'sinin evre 1, %32,10 (n=70)'unun evre 2 ve %51,40 (n=112)'inin ise evre 3 olduğu saptanmıştır. R-ISS evreleme sistemine göre ise hastaların %12,80 (n=28)'inin evre 1, %74,30 (n=162)'unun evre 2 ve %12,80 (n=28)'inin ise evre 3 olduğu belirlenmiştir.

RDW ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki hastalar yüksek RDW ($> \%16,5$) ve düşük RDW ($\leq \%16,5$) gruplarına ayrıldığında hastaların %38 (n=83)'i yüksek RDW grubundaydı. Tablo-2 bu gruplar arasında yapılan karşılaştırmaları içermektedir. Tablo-2 incelendiğinde RDW düzeyi düşük ve yüksek olarak sınıflanan hasta grupları arasında yaş ve cinsiyete göre farklılık bulunmadığı görülmektedir.

Hastaların ISS evrelemesine göre gruplar arasında farklılık bulunmazken ($p=0,207$), R-ISS evrelemesine göre ise RDW düzeyine göre oluşturulan hasta grupları arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p=0,022$). Alt grup analizlerde evre 1 ve evre 2 olarak sınıflandırılan hasta oranlarına göre gruplar arasında farklılık belirlenmezken, evre 3 olarak belirlenen hasta oranının RDW düzeyi yüksek olan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo-2: RDW Düzeylerine Göre Multipl Myelom Hastalarının Karakteristikleri

	n	Düşük RDW	n	Yüksek RDW	p-değeri
Yaş (yıl)	135	61,02±10,09	83	62,42±11,61	0,347 ^a
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	135	61 (%45,20)	83	37 (%44,60)	0,930 ^b
<i>Erkek</i>		74 (%54,80)		46 (%55,40)	
ISS					
<i>Evre 1</i>	135	27 (%20)	83	9 (%10,80)	0,207 ^b
<i>Evre 2</i>		42 (%31,10)		28 (%33,70)	
<i>Evre 3</i>		66 (%48,90)		46 (%55,40)	
R-ISS					
<i>Evre 1</i>	135	22 (%16,309)	83	6 (%7,20)	0,022 ^b
<i>Evre 2</i>		101 (%74,80)		61 (%73,50)	
<i>Evre 3</i>		12 (%8,90)		16 (%19,30)	
Tanı Grubu					
<i>IgG Myelom</i>	135	76 (%56,30)	83	43 (%51,80)	0,040 ^c
<i>IgA Myelom</i>		19 (%14,10)		24 (%28,90)	
<i>Hafif Zincir Myelom</i>		37 (%27,40)		15 (%18,10)	
<i>Diğer</i>		3 (%2,20)		1 (%1,20)	
Hemoglobin (g/dl)	135	10,3 (1,60:17)	83	9,60 (6:14,80)	0,006 ^a
Plt *10³	135	231 (26,80:1460)	83	220 (34,10:473)	0,442 ^a
Kreatinin (mg/dl)	135	1 (0,50:8)	83	1 (0,50:12)	0,785 ^a
Kalsiyum (mg/dl)	133	9,60 (7,10:17,80)	83	9,90 (7,90:15)	0,240 ^a
Albümin (g/dl)	135	3,50 (1,40:5,10)	82	3,20 (1,70:12,50)	0,056 ^a
LDH (U/l)	133	172 (68:1712)	81	190 (37:567)	0,128 ^a
Beta-2 mikroglobulin (ng/ml)	135	5,10 (1,80:50)	83	5,70 (1,50:50)	0,364 ^a
Sedimentasyon (mm/saat)	128	47 (2:120)	79	46 (2:120)	0,398 ^a
CRP (mg/dl)	61	0,70 (0,05:48)	53	1 (0,06:36)	0,219 ^a
Ferritin (µg/l)	106	230 (9,60:3501)	58	188 (5:7744)	0,290 ^a
Kemoterapi Rejimi					
<i>Bortezomib Bazlı Tedavi</i>		112 (%83)		62 (%74,70)	
<i>VAD</i>	135	12 (%8,90)	83	8 (%9,60)	0,335 ^c
<i>Diğer</i>		5 (%3,70)		7 (%8,40)	
<i>Tedavi Yok</i>		6 (%4,40)		6 (%7,20)	
OKHN Uygulaması	135	68 (%50,40)	83	27 (%32,50)	0,010 ^b
Hipertansiyon	135	41 (%30,40)	83	27 (%32,50)	0,738 ^b
Diyabetes Mellitus	135	23 (%17)	83	13 (%15,70)	0,791 ^b
Kardiyak Hastalık	123	12 (%8,90)	73	10 (%12)	0,452 ^b
KOAH	135	5 (%3,70)	83	6 (%7,20)	0,340 ^d
Astım	135	3 (%2,20)	83	1 (%1,20)	>0,99 ^d
KBH	135	12 (%8,90)	83	8 (%9,60)	0,852 ^b
Diğer Komorbidite	135	23 (%17)	83	16 (%19,30)	0,675 ^b

Veriler ortalama ± st.sapma, medyan (minimum:maksimum) ve n% olarak raporlanmıştır.

a: Bağımsız Çift Örneklem için t-Testi, b: Ki-kare Testi

c:Fisher-Freeman-Halton Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Hastalar arasında tanı dağılımına göre de farklılık olduğu belirlenmiştir ($p=0,040$). Alt grup analizlerde IgG myelom ve hafif zincir myelom tanısı alan hasta oranına göre RDW düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir. Buna karşın IgA myelom tanısı alan hastaların ise RDW düzeyi yüksek olan hasta grubunda daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır.

Hb düzeylerine göre gruplar arasında farklılık bulunduğu belirlenmiş olup, medyan Hb düzeyinin RDW düzeyi düşük olan hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,006$).

RDW düzeyi düşük ve yüksek olarak sınıflanan hasta grupları arasında Plt, kreatinin, kalsiyum, albümin, LDH, beta-2 mikroglobulin, sedimantasyon, CRP, ferritin ölçümlerine göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

OKHN uygulanan hasta oranının RDW düzeyi düşük olan hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,010$). Düşük RDW grubundaki MM hastalarının %50,4'üne OKHN yapılmış olup, RDW düzeyi yüksek olan hasta grubunda ise bu oran %32,5 idi.

Komorbit hastalıkların dağılımına göre incelendiğinde ise komorbit hastalıkların görülme oranlarının RDW düzeyine göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Genel Sağkalım

Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçlarını içeren bulgular Tablo-3 ve Tablo-4'te sunulmuştur.

Tablo-3: Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölüm Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Yaş (yıl)				
≤60	96 (%44)	49 (%51)	87,80±15,17	0,003
>60	122 (%56)	74 (%60,70)	41,20±8,30	
Cinsiyet				
Kadın	98 (%45)	53 (%54,10)	60,10±17,14	0,731
Erkek	120 (%55)	70 (%58,20)	56,80±6,97	
Tanı Grubu				
IgG Myelom	119 (%54,60)	67 (%56,30)	57,80±11,94	0,688
IgA Myelom	43 (%19,70)	28 (%58,10)	61,50±13,34	
Hafif Zincir Myelom	52 (%23,90)	27 (%51,90)	49,30±21,04	
Diğer	4 (%1,80)	4 (%100)	27,10±13,30	
Hemogloblin (g/dl)				
Düşük (≤10)	105 (%48,20)	57 (%54,30)	58,50±11,64	0,800
Yüksek (>10)	113 (%51,80)	66 (%58,40)	56,20±10,14	
RDW Düzeyi				
Düşük	135 (%61,90)	73 (%54,10)	56,20±11,43	0,412
Yüksek	83 (%38,10)	50 (%60,20)	57,80±10,22	
Litik Lezyon				
Var	135 (%65,40)	81 (%58,70)	52,70±7,99	0,272
Yok	73 (%34,60)	39 (%53,40)	62,30±14,40	
ISS				
Evre 1	36 (%16,50)	17 (%47,20)	88±14,65	0,002
Evre 2	70 (%32,10)	37 (%52,90)	74,80±13,68	
Evre 3	112 (%51,40)	69 (%61,60)	27,70±8	
R-ISS				
Evre 1	28 (%12,80)	13 (%46,40)	88,80±11,17	0,001
Evre 2	162 (%74,30)	89 (%54,90)	56,80±9,49	
Evre 3	28 (%12,80)	21 (%75)	14,10±6,14	
Hipertansiyon				
Var	68 (%31,20)	37 (%54,40)	58,10±11,99	0,994
Yok	150 (%68,80)	86 (%57,30)	56,20±9,56	
Diyabetes Mellitus				
Var	36 (%16,50)	22 (%61,10)	53,50±16,05	0,422
Yok	182 (%83,50)	101 (%55,50)	56,80±9,80	
Kardiyak Hastalık				
Var	22 (%10,10)	12 (%54,50)	38,40±14,07	0,446
Yok	196 (%89,90)	111 (%56,60)	58,10±8,77	

§: n=218 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata olarak verilmiştir.

e: Log-rank testi

Tablo-4: Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölüm Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
KOAH				
Var	11 (%5)	8 (%72,70)	11,30±23,88	0,096
Yok	207 (%95)	11 (%55,60)	58,10±8,86	
Astım				
Var	4 (%1,80)	3 (%75)	7,70±9,30	0,360
Yok	214 (%98,20)	120 (%56,1)	56,80±7,48	
KBH				
Var	20 (%9,20)	14 (%70)	18,40±11,94	0,022
Yok	198 (%90,80)	109 (%55,1)	58,10±8,54	
Diğer Komorbidite				
Var	39 (%17,90)	20 (%51,30)	49,30±5,89	0,930
Yok	179 (%82,10)	103 (%57,5)	58,10±9,13	
Kemoterapi Rejimi				
<i>Bortezomib Bazlı Tedavi</i>	174 (%79,80)	95 (%54,60)	57,80±9,96	<0,001
<i>VAD</i>	20 (%9,20)	12 (%60)	58,50±16,77	
<i>Diğer</i>	12 (%5,50)	5 (%41,70)	62,30±5,35	
<i>Tedavi Yok</i>	12 (%5,50)	11 (%91,70)	0,20±0,52	
OKHN				
Var	95 (%43,60)	41 (%43,20)	114,30±15,06	<0,001
Yok	123 (%56,40)	85 (%66,70)	20,80±5,32	
Beta-2 mikroglobulin				
≤5,5	114 (%52,30)	58 (%50,90)	76,40±12,12	<0,001
>5,5	104 (%47,70)	65 (%62,50)	25,10±4,54	
HRR Düzeyi				
<i>Düşük</i>	100 (%45,90)	58 (%58)	52,70±9,86	0,515
<i>Yüksek</i>	118 (%54,10)	65 (%55,10)	56,80±12,20	

§: n=218 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata olarak verilmiştir.

e: Log-rank testi

Hastaların ISS evre dağılımına göre genel sağkalım süresinde farklılık olduğu belirlenmiştir (p=0,002). ISS evre 1 olarak sınıflanan MM hastalarının medyan sağkalım süresi 88 ay, evre 2 olarak sınıflanan hastaların 74,80 ay ve evre 3 olarak sınıflanan hastaların ise 27,70 ay olarak belirlenmiştir. Yaşam süresinin farklılık gösterdiği evre ya da evreleri belirlemek için yapılan alt grup analizlerde evre 1 ve evre 2'deki hastaların sağkalım süresinin evre 3 hastalara göre daha yüksek olduğu (sırasıyla p=0,007 ve p=0,006), buna karşın evre 1 ve evre 2 hastalar arasında ise sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,477). Benzer şekilde hastaların R-ISS evrelemesine göre sınıflandırıldıkları durumda da genel sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,001). R-ISS evre 1 olarak sınıflanan

hastaların medyan sağkalım süresi 88,80 ay, evre 2 olarak belirlenen hastaların 56,80 ay ve evre 3 olarak sınıflanan hastaların ise 14,10 ay olarak belirlenmiştir. Alt grup analizlerde evre 1 ve evre 2 olarak sınıflandırılan MM hastalarının genel sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği belirlenirken, evre 1 ve evre 2 de kategorize edilen hastaların medyan sağkalım sürelerinin evre 3 hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$).

MM hastalarında KBH gözlenmeyen hastaların genel sağkalım süresinin KBH gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,022$). OKHN yapılan hastaların da genel sağkalım süresinin OKHN yapılmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar Hb düzeylerinin 10 g/dl üzerinde olması durumunda yüksek ve bu değere eşit ve altında olması durumunda ise düşük Hb düzeyine sahip olduklarını göstermek adına sınıflandırılmışlardır. Genel sağkalım süresinin Hb düzeyi düşük ve yüksek olarak belirlenen MM hastaları arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,800$).

Tablo-5'te ise Hb düzeyi 10 g/dl'den yüksek olan 113 hastanın genel sağkalım sürelerinin RDW düzeylerine göre karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,691$).

Tablo-5: Hemoglobin Düzeylerinin 10 g/dl Üzerinde Olan Hastaların Genel Sağkalım Süresinin Karşılaştırılmasına Yönelik Analiz

	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Ölüm Sayısı (%) [¶]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
RDW				
Düşük	82 (%72,60)	47 (%57,30)	56,20±13,25	0,691
Yüksek	31 (%27,40)	19 (%61,30)	57,80±20,64	

[§]: n=113 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

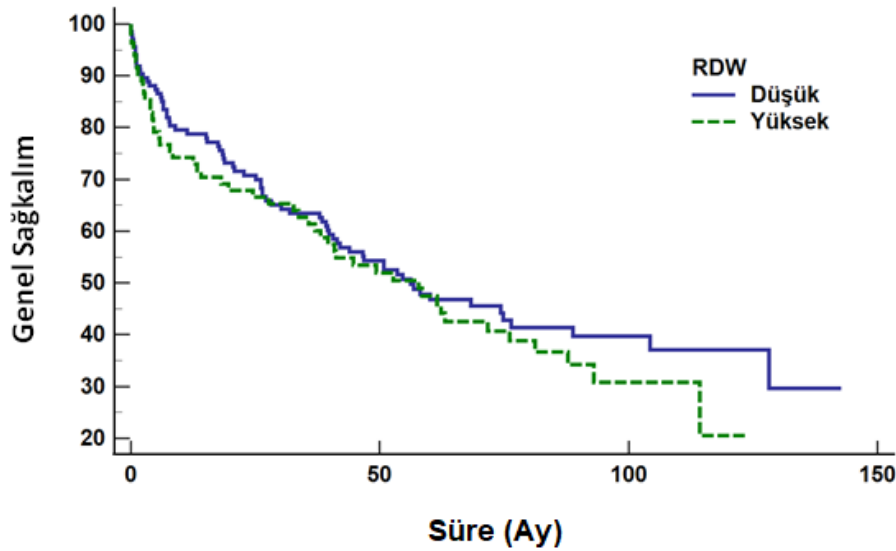
[¶]: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

^e: Log-rank testi

Hastaların beta-2 mikroglobulin değeri sonuçları $\leq 5,5$ $\mu\text{g/g}$ ve $>5,5$ $\mu\text{g/g}$ üzeri olarak sınıflandırıldığında sağkalım süresinin beta-2 mikroglobülin ölçüm değeri $\leq 5,5$ $\mu\text{g/g}$ olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir

($p<0,001$). Beta-2 mikroglobulin düzeyi $\leq 5,5$ $\mu\text{g/g}$ olan hastalar için medyan sağkalım süresi 82,08 ay ve ölçüm sonucu $>5,5$ $\mu\text{g/g}$ hastalar için 25,10 ay olarak hesaplanmıştır.

Genel sağkalım süresi için RDW düzeylerine göre sağkalım eğrisi Şekil-1’de verilmiştir. RDW düzeyi düşük ve yüksek olan hasta grupları arasında da genel sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,412$).



Şekil-1: RDW Düzeyine Göre Genel Sağkalım Eğrisi

Mortalite Üzerine Etkili Faktörler

Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çalışmada tek değişkenli analizler çerçevesinde Tablo-2 ve Tablo-3 de raporlanan değişkenler öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında $p<0.25$ kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin Cox regresyon analizi sonrasında $p<0.25$ kriterini sağlayan değişkenler yaş, Plt düzeyi, kalsiyum düzeyi, albümin düzeyi, LDH, beta-2 mikroglobulin ($<3,5$

µg/g, 3,5 µg/g – 5,5 µg/g ve >5,5 µg/g), kreatinin düzeyi, ferritin düzeyi, kemik iliği infiltrasyonu yüzdesi, ISS evrelemesi, R-ISS evrelemesi, KOAH varlığı, KBH varlığı, OKHN uygulanması olarak belirlenmiş ve değişken seçim yöntemi olarak ileriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, final adımına ait analiz sonuçları Tablo-6'da raporlanmıştır.

Tablo-6: Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 (GA) Alt Üst	
Yaş	7,90	0,005	1,01	1,01	1,07
Kalsiyum Düzeyi	10,35	0,001	1,26	1,06	1,45
Kreatinin Düzeyi	12,51	<0,001	1,23	1,11	1,37
OKHN uygulanması	6,16	0,013	0,49	0,28	0,86

HR: Hazard Oranı, GA: Güven aralığı, Cox regresyon modeli anlamlıdır (p<0,001)

Tablo-6 incelendiğinde hasta yaşında gözlenecek olan bir birimlik artışın mortalite riskini 1,01 kat arttırdığı görülmektedir. Kalsiyum düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın ise mortalite riskini 1,26 kat, kreatinin düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın ise mortalite riskini 1,23 kat arttırdığı belirlenmiştir. Hastaya OKHN yapılmasının ise mortalite riskini %51 oranında azalttığı belirlenmiştir.

Hastaliksız Sağkalım

Hastaliksız sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçlarını içeren bulgular Tablo-7 ve Tablo-8’de sunulmuştur.

Tablo-7: Hastaliksız sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Nüks Sayısı (%) [¶]	Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
Yaş (yıl)				
≤60	96 (%44)	49 (%51)	37±5,96	0,983
>60	122 (%56)	74 (%60,70)	41±3,39	
Cinsiyet				
Kadın	96 (%44)	53 (%55,20)	38±3,41	0,935
Erkek	122 (%56)	67 (%54,90)	38±7,72	
Tanı Grubu				
IgG Myelom	119 (%54,60)	65 (%54,60)	37±4,27	0,014
IgA Myelom	43 (%19,70)	32 (%74,40)	34±4,43	
Hafif Zincir Myelom	52 (%23,90)	18 (%34,60)	63±7,55	
Diğer	4 (%1,80)	3 (%75)	26±19,93	
Hemoglobin (g/dl)				
Düşük (≤10)	105 (%48,20)	59 (%56,20)	31±2,23	0,038
Yüksek (>10)	113 (%51,80)	59 (%52,20)	48±4,53	
RDW Düzeyi				
Düşük	135 (%61,90)	74 (%54,80)	42±4,57	0,561
Yüksek	83 (%38,10)	44 (%53)	37±3,59	
Litik Lezyon				
Var	138 (%65,40)	73 (%52,90)	37±3,80	0,908
Yok	73 (%34,60)	42 (%57,50)	42±5,12	
ISS				
Evre 1	36 (%16,50)	26 (%72,20)	37±7,79	0,607
Evre 2	70 (%32,10)	41 (%58,60)	40±1,87	
Evre 3	112 (%51,40)	51 (%45,50)	33±8,24	
R-ISS				
Evre 1	28 (%12,80)	20 (%71,40)	37±9,96	0,217
Evre 2	162 (%74,30)	85 (%52,50)	42±2,78	
Evre 3	28 (%12,80)	13 (%46,40)	19±4,86	
Hipertansiyon				
Var	68 (%31,20)	29 (%42,60)	44±6,38	0,122
Yok	150 (%68,80)	89 (%59,30)	37±5,05	
Diyabetes Mellitus				
Var	36 (%16,50)	17 (%47,20)	44±4,58	0,819
Yok	182 (%83,50)	101 (%55,5)	38±3,69	
Kardiyak Hastalık				
Var	22 (%10,10)	9 (%40,90)	33±7,57	0,827
Yok	196 (%89,90)	109 (%55,6)	38±3,89	

§: n=218 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir

Hastaliksız sağkalım süresi medyan ± standart hata olarak verilmiştir, e:Log-rank testi

Tablo-8: Hastaliksız sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Nüks Sayısı (%) [¶]	Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
KOAH				
Var	11 (%5)	4 (%36,40)	44±24,86	0,730
Yok	207 (%95)	114 (%55,1)	38±3,46	
Astım				
Var	4 (%1,80)	1 (%25)	68,73±18,68	0,446
Yok	214 (%98,20)	117 (%57,4)	51,22±3,53	
KBH				
Var	20 (%9,20)	8 (%40)	53±14,51	0,903
Yok	198 (%90,80)	110 (%55,6)	38±3,39	
Diğer Komorbidite				
Var	39 (%17,90)	18 (%46,20)	43±6,21	0,722
Yok	179 (%82,10)	100 (%55,9)	38±3,84	
Kemoterapi Rejimi				
<i>Bortezomib Bazlı Tedavi</i>	174 (%79,80)	104 (%59,8)	37±3,73	0,168
<i>VAD</i>	20 (%9,20)	8 (%45)	42±11,25	
<i>Diğer</i>	12 (%5,50)	5 (%41,70)	70,23±13,73	
<i>Tedavi Yok</i>	12 (%5,50)	0	-	
OKHN				
Var	95 (%43,60)	73 (%76,80)	45±5,54	0,028
Yok	123 (%56,40)	45 (%36,60)	31±4,51	
Beta-2 mikroglobulin				
≤5,5	114 (%52,30)	73 (%64)	40±2,64	0,495
>5,5	104 (%47,70)	45 (%43,30)	33±8,50	
HRR Düzeyi				
<i>Düşük</i>	100 (%45,90)	57 (%57)	32±2,99	0,050
<i>Yüksek</i>	118 (%54,10)	61 (%51,70)	45±4,64	

§: n=218 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir

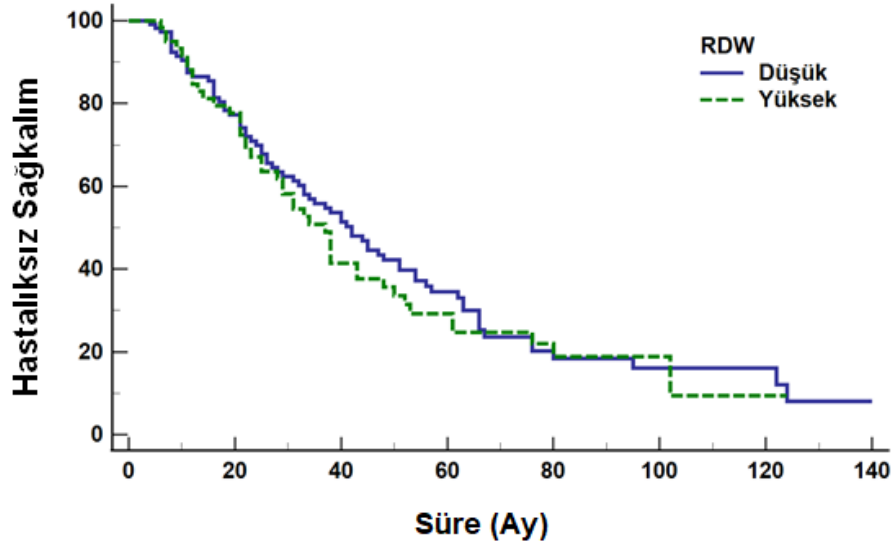
Hastaliksız sağkalım süresi medyan ± standart hata olarak verilmiştir, e:Log-rank testi

Tanı grubuna göre yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise hastaliksız sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,016). Genel anlamlılık sonrasında gerçekleştirilen alt grup analizlerde hafif zincir myelom grubunda yer alan hastaların hastaliksız sağkalım sürelerinin IgG myelom ve IgA myelom grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olup (sırasıyla p=0,027 ve p=0,001), tanı grupları arasında yürütülen diğer karşılaştırmalarda ise sağkalım süresinin farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0,05).

OKHN yapılan hastaların da hastaliksız sağkalım süresinin OKHN yapılmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,028).

OKHN yapılan MM hastalarında medyan sağkalım süresi 45 ay ve OKHN yapılan hasta grubunda ise 31 ay olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalıksız sağkalım süresinin Hb düzeyi düşük (≤ 10) ve yüksek (>10) olarak belirlenen hastalar arasında farklılık gösterdiği saptanmış ($p=0,038$) ve Hb düzeyi yüksek olan hasta grubunun hastalıksız sağkalım süresinin Hb düzeyi düşük olan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. RDW düzeyi düşük ve yüksek olan hasta grupları arasında da hastalıksız sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,561$). RDW düzeylerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi Şekil-2 de verilmiştir.



Şekil-2: RDW Düzeyine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

Tablo-9'da ise Hb düzeyi yüksek olan hasta grubu içerisinde hastalıksız sağkalım süreleri RDW düzeylerine göre karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,691$).

Tablo-9: Hemoglobin Düzeylerinin 10 g/dl Üzerinde Olan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Süresinin Karşılaştırılmasına Yönelik Analiz

n=113	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Nüks Sayısı (%) [¶]	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
RDW				
Düşük	82 (%72,60)	42 (%51,20)	47±6,31	0,834
Yüksek	31 (%27,40)	17 (%54,80)	48±8,62	

[§]: n=113 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

[¶]: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Hastalıksız sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

^e:Log-rank testi

Nüks gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çalışma da Tablo-7 ve Tablo-8’de raporlanan değişkenler öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında p<0.25 kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin Cox regresyon analizi ile analizi sonrasında p<0.25 kriterini sağlayan değişkenler R-ISS evrelemesi, hipertansiyon varlığı ve diğer komorbidite varlığı olarak belirlenmiş olup analiz sonuçları Tablo-10’da raporlanmıştır.

Tablo-10: Nüks üzerine etki eden risk faktörleri

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 (GA) Alt Üst	
R-ISS					
Evre 2	0,99	0,318	2,34	0,44	12,42
Evre 3	5,97	0,015	19,88	1,81	218,72
Hipertansiyon Varlığı	4,58	0,032	0,24	0,07	0,89
Diğer Komorbidite Varlığı	4,31	0,038	4,32	1,09	17,21

HR: Hazard Oranı, GA: Güven aralığı, Cox regresyon modeli anlamlıdır (p<0,001)

R-ISS evrelemesi için referans kategori olarak evre 1 kategorisi alınmıştır. Tablo-6 incelendiğinde evre 3 olarak sınıflandırılan hastalarda nüks görülme riskinin evre 1 hastalara göre 19,88 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ek olarak hipertansiyon gözlenen hastalarda nüks görülme riskinin %76 düzeyinde azaldığı ve diğer komorbidite varlığında ise nüks riskinin 4,32 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN)

Çalışma grubumuzdaki MM hastaları içerisinde 95 tanesine OKHN yapılmış olup, 95 hastanın 94 tanesinin tanı anında ve OKHN öncesinde (indüksiyon tedavi sonrası) RDW düzeylerine ulaşılmıştır. Bu hastalar içerisinde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasına yönelik yapılan analizler Tablo-11'de sunulmuştur.

Tablo-11: Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Nüks Sayısı (%) ^ψ	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
RDW Değişim				
Yüksek→Yüksek	12 (%12,80)	9 (%75)	38±19,05	0,964
Yüksek→Düşük	15 (%16)	12 (%80)	38±9,02	
Düşük→Yüksek	13 (%13,80)	10 (%76,90)	54±7,30	
Düşük→Düşük	54 (%57,40)	42 (%77,80)	42±6,70	
OKHN Öncesi RDW				
Düşük	69 (%73,40)	54 (%78,30)	41±4,92	0,612
Yüksek	25 (%26,60)	19 (%76)	53±7,03	
	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölüm Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^e
RDW Değişim				
Yüksek→Yüksek	12 (%12,80)	5 (%41,70)	93,23±10,32	0,503
Yüksek→Düşük	15 (%16)	9 (%60)	79,69±9,15	
Düşük→Yüksek	13 (%13,80)	3 (%23,10)	112,99±14,44	
Düşük→Düşük	54 (%57,40)	24 (%44,40)	94,83±6,69	
OKHN Öncesi RDW				
Düşük	69 (%73,40)	33 (%47,80)	79,29±5,60	0,215
Yüksek	25 (%26,60)	8 (%32)	99,27±10,20	

^ξ: n=94 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,

^ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

^e:Log-rank testi

Hastaların tanı anında ve OKHN öncesinde ölçülen RDW düzeylerindeki değişim yüksek→yüksek, yüksek→düşük, düşük→yüksek ve düşük→düşük olacak şekilde 4 kategoriye ayrılmıştır. Tanı anında ve OKHN öncesinde RDW düzeyinde gözlenen bu değişime göre hastalıksız sağkalım (p=0,964)ve genel sağkalım (p=0,503) sürelerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ek olarak OKHN öncesi ölçülen RDW düzeylerine göre de

hastalar düşük ve yüksek RDW olmak üzere iki gruba ayrılmış olup, hastalısız ($p=0,612$) ve genel sağkalım ($p=0,215$) sürelerinin bu ölçüm gruplarına göre de farklılık göstermediği belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Rutin kan sayımı incelemesinde bir parametre olan RDW, matür eritrositlerin boyut farklılıklarını ve inefektif eritropoezi yansıtmaktadır. Son yıllarda bazı maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar biyobelirteç olarak kullanılan RDW, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeniyle MM hastalığında da prognostik önemini değerlendirmek amacıyla araştırılmaktadır. Çalışmamızda da 218 MM hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş olup literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Kyle RA ve arkadaşlarının 1027 MM tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların medyan yaşı 66 ve %59'u erkektir. Hastaların %52'si IgG myelom tanılı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada medyan Hb düzeyi 10,9 g/dl, medyan kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl, medyan kalsiyum düzeyleri 9,6 mg/dl olarak ölçülmüş, litik lezyon ise %66 hastada görülmüştür (6). Literatürdeki bir diğer çalışmada (12) 10750 MM tanılı hasta retrospektif olarak taranmış hastaların %57'si erkek olup medyan yaş 60 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların %60'ı IgG myelom tanılı olup, medyan Hb düzeyi 10,5 g/dl, medyan kreatinin düzeyi 1,1 mg/dl olarak ölçülmüştür. Çalışma grubumuzdaki hastaların medyan yaşı 61,55 yıl olup %55'i ise erkektir. Medyan Hb düzeyi 10,10 g/dl, medyan Plt düzeyi 228,5 ($10^3/\text{ml}$), medyan kreatinin düzeyi 1 mg/dl olarak belirlenirken, medyan kalsiyum düzeyleri ise 9,70 mg/dl idi. Litik lezyon %65 hastada saptanmıştır. Çalışma grubumuzun literatürdeki çalışmalar ile benzer demografik ve laboratuvar verilere sahip olduğu görülmektedir.

Lee ve arkadaşlarının (13) çalışmasında MM tanısı almış 146 hastada RDW üst limiti %14,5 belirlenip, hastalar RDW düzeyi düşük ve yüksek olarak sınıflanmıştır. Yine aynı çalışmada ISS evre 1 grubundaki hastaların evre 2 ve 3'e göre daha düşük RDW ortalamasına sahip olduğu görülürken ($p < 0,001$), ISS evre 2 ile 3 arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 2017 yılında yayımlanan Wang ve arkadaşlarının (14) 196 MM hastasının değerlendirildiği çalışmada ise RDW üst limit değeri %18,05 alınmıştır. Aynı çalışmada yüksek RDW grubu düşük Plt sayısı, düşük Hb düzeyi ve yüksek LDH düzeyi ile istatistiksel olarak

anlamli bulunmuş ancak düşük RDW grubundaki kreatinin ortalaması daha yüksek bulunmuştur ($p= 0,034$). Bizim çalışmamızda da düşük Hb düzeyi, yüksek RDW ($> \%16,5$) düzeyi ile korele olup literatürdeki çalışmalarla ortak nokta olduğu görülmektedir (13,15).

2017 yılında yayımlanan Meng ve ark. (15) çalışmasında yeni tanı almış 166 MM hastasının tanı anındaki verileri incelendiğinde RDW üst limit değeri $\%14$ kabul edilmiş olup yüksek RDW ($> \%14$) grubu düşük Hb, düşük Plt, yüksek sedimantasyon hızı, düşük albümin, yüksek LDH, yüksek kreatinin, kalsiyum, kemik iliği plazma hücre infiltrasyon yüzdesi, proteinüri seviyesi, litik lezyon varlığı ile korele olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında ise 162 MM hastası retrospektif olarak incelenmiş olup RDW üst limiti $\%14$ kabul edilmiş. Yüksek RDW grubu düşük Plt sayısı, düşük Hb düzeyi, albümin düşüklüğü, semptomların varlığı (halsizlik, lokalize ağrı, bulantı), kemik iliği plazma hücre infiltrasyon yüzdesi ve ISS evresi ile korele bulunmuştur (16). Çalışmamızda R-ISS evre 3 ve IgA myelom tanısı alan hastaların ise RDW düzeyi yüksek olan hasta grubunda daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,22$ ve $p=0,040$). Çalışmalarda kullanılan evrelendirme sistemi farklı olmakla beraber; bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki diğer çalışmalarda da ileri evre hastalığı olanlarda; yüksek RDW grubundaki hasta sayısı düşük RDW grubundaki hasta sayısından fazladır (13,15,16). Bu sonuçlar RDW'nin prognozu belirlemede rolü olabileceğini düşündürmektedir. İleri evre hastalığın olması ile yüksek RDW arasında korelasyon olduğu görülmekle beraber çalışmalarda farklı evrelendirme sistemlerinin kullanılması ve tüm evreler arası istatistiksel anlamlı fark bulunmaması nedeniyle ortak evrelendirme sisteminin kullanıldığı daha kapsamlı çalışmalarla da desteklenmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Lee ve ark. (13) çalışmasında yüksek RDW grubunda olanların ortalama genel sağkalım süresi 50,6 ay ve düşük RDW grubunda ise 63,6 ay saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,236$). Ancak düşük RDW grubundaki hastaların olaysız sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur ($p = 0,029$). Zhou ve ark. (16) çalışmasında yüksek RDW

grubunda genel sağkalım süresi 56 ay, düşük RDW grubunda ise 62 ay saptanmış olup anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,330$). Aynı çalışmada olaysız sağkalım düşük RDW grubu lehine anlamlı bulunmuştur ($p= 0,021$). Meng ve ark. çalışmasında genel sağkalım ve olaysız sağkalım düşük RDW grubu lehine anlamlı bulunmuştur (15). Bu çalışmada yüksek RDW grubunda ortalama genel sağkalım süresi 45 ay, düşük RDW grubunda 58 ay saptanmıştır ($p=0.021$). Olaysız sağkalım süreleri yüksek RDW grubunda 27 ay iken düşük RDW grubunda ise 36 ay saptanmıştır ($p= 0.038$). Çalışmamızda sağkalım süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p= 0,561$). Hastalıksız sağkalım değerlendirildiğinde bizim çalışmamız literatürdeki diğer 3 çalışma ile farklı olduğu görülmektedir (13,15,16). Bunun RDW üst limit değerlerinin laboratuvarlar arası farklılık göstermesi, kemoterapi rejimi, retrospektif analiz olması gibi farklı nedenleri olabileceği düşünülmüştür.

Wang ve ark. (14) çalışmasında yüksek RDW grubunda genel sağkalım 40 ay, düşük RDW grubunda 50 ay olduğu tespit edilmiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,01$) olup olaysız sağkalım ile ilgili değerlendirilme olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda OKHN yapılan hastaların yapılmayanlara göre genel sağkalımının daha uzun olduğu sonucuna ulaşılırken; 60 yaşın üstünde olanların, KBH tanılı olanların, beta-2 mikroglobulin seviyesi 5,5 üstünde saptananların, ISS ve R-ISS evrelemelerine göre ileri evre hastalığı olan hastaların ise genel sağkalımı daha kısa olarak bulunmuştur. Çalışmamızda RDW düzeyi düşük ve yüksek olan hasta grupları arasında da genel sağkalım süreleri sırasıyla 56,2 ve 57,8 ay olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,412$). Yüksek RDW'nin sağkalım açısından negatif prediktif değeri olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamız gibi Lee ve ark ile Zhou ve ark. çalışmalarında da RDW düzeyi genel sağkalımı değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır (13,16). RDW'nin yüksek veya düşük olmasının genel sağkalım süresiyle ilişkili bulunmamasına rağmen beta-2 mikroglobulin seviyesinin, KBH tanılı olmanın, OKHN yapılmış olmanın, ileri evre hastalığın olmasının genel sağkalım süresiyle ilişkili olması çalışma grubumuzun literatürle uyumlu olduğunu düşündürmüştür. RDW üst limit değerinin laboratuvarlar arası farklı

olması çalışmalar arası farkın bir nedeni olabilir. Bu konuda literatür verileri çelişkili olduğu için daha çok sayıda hastayı içeren yeni çalışmaların yapılması RDW üst limitini belirlemede faydalı olacaktır.

Mortalite ve nüks üzerine etkili risk faktörleri değerlendirmek için çalışmalar incelendiğinde Lee ve ark. çalışmasında (13) RDW yüksekliği olaysız sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş ($p=0,031$), ancak genel sağkalım için anlamlı bulunmamıştır ($p=0,238$). Zhou ve ark. çalışmasında (16) LDH genel sağkalımı etkileyen risk faktörü olarak bulunurken ($p=0,001$), LDH ($p=0,002$) ve RDW ($p=0,008$) düzeyinin olaysız sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Meng ve ark. çalışmasında (15) yüksek RDW seviyeleri ise olaysız sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak saptanırken ($p=0,034$), genel sağkalımı etkileyen risk faktörü olarak saptanmamıştır ($p=0,071$). Wang ve ark. çalışmasında (14) ise RDW'nin mortalite üzerine anlamlı risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan analizlerde yaş, kalsiyum, kreatinin yüksekliklerinin mortalite riskini artırırken, OKHN tedavisinin ise mortalite riskini azalttığı belirlenmiştir. Bahsedilen çalışmalarda yalnızca Lee ve ark. (13) çalışmasında RDW mortalite üzerine etkili risk faktörü olarak görülürken diğer 3 çalışma gibi bizim çalışmamızda da RDW mortalite üzerine anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (14–16). Literatürde RDW'nin mortalite üzerine etkisi konusunda ortak bir sonuca ulaşılamamış olup, RDW'nin anemiden etkilenebileceği düşünülmektedir.

Yayınlarda RDW'yi etkileyen diğer nedenlerin dışlanması amacıyla birkaç farklı analiz yapılmıştır. Hemoglobin/RDW oranı (HRR) bu analizlerden biridir. Bazı malignitelerde HRR'nin prognostik belirteç olabileceği yönünde araştırmalar mevcuttur (17,18). Baysal ve ark. (19) HRR'nin MM hastalığında prognostik önemini araştırdıkları 180 hastalık çalışmasında HRR için üst limit 0,61 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada yüksek HRR grubundaki hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha uzun sağkalım gösterdiği ($p=0,01$) ve HRR'nin bağımsız risk faktörü olduğu ($p=0,002$) saptanmıştır. Bu çalışmada olaysız

sağkalım açısından değerlendirilme bulunmamaktaydı. Bizim çalışmamızda da Baysal ve ark. (19) çalışması referans alınarak HRR üst limit 0,61 olarak kabul edilmiştir. Yüksek HRR ($> 0,61$) ve düşük HRR ($\leq 0,61$) grupları arasında olaysız sağkalım süreleri sırasıyla 45 ay ve 32 ay olarak bulunurken ($p=0,05$), genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Lee ve ark (13) çalışmasında da aneminin RDW artışına neden olabileceği göz önünde bulundurularak Hb düzeyi 10 g/dl'nin üzerinde olan hastalar alınarak alt grup analizi yapılmıştır. Hb >10 g/dl olan hastalarda RDW düşük gruptaki hastaların RDW yüksek gruptaki hastalara göre olaysız ve genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulunmuştur (olaysız sağkalım; $p= 0,024$, genel sağkalım $p= 0,121$). Çalışmamızda da Hb >10 g/dl olan 113 hastada RDW gruplarını olaysız ve genel sağkalım açısından karşılaştırdık ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar az sayıda olmakla beraber MM hastalarında RDW düzeyini etkileyen Hb dışında parametreler olabileceği düşünülmüştür.

OKHN'nin MM tanılı hastalarda tam remisyon oranlarını yükseltip, progresyonsuz sağkalım süresini ve genel sağkalımı uzattığı bilinmektedir (20). Bizim çalışmamızda da OKHN'nin mortalite riskini %51 oranında azalttığı saptanmıştır. OKHN yapılan MM hastalarında medyan sağkalım süresi 114,3 ay ve OKHN yapılmayan hasta grubunda ise 20,8 ay olarak hesaplanarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). OKHN uygulanan hasta oranının ise RDW düzeyi düşük olan hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,010$). Lee ve ark. çalışmasında (13) ise OKHN olaysız sağkalım için risk faktörü olarak bulunmazken genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). OKHN'nin genellikle genç, performans durumu iyi ve organ fonksiyonları yeterli MM tanılı hastalarında hedef tedavi olduğu düşünülürse RDW düzeyi düşük hastalarda oransal olarak daha fazla OKHN yapılmış olması RDW'nin nakle uygun aday seçimi için göz önünde bulundurulabilecek parametreler arasında yer alabileceği düşünülmüştür.

Ma ve ark. (11) MM tanılı 78 hastalık retrospektif çalışmasında hastalar yüksek RDW ($\geq 15.5\%$) ve düşük RDW olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların tanı anı ve tedavi sonu RDW düzeyi yüksek veya düşük grupta olmasına göre 4 ayrı kategoride incelenmiştir. Bu çalışmada tedavi sonundaki laboratuvar değerlendirmesinde yüksek RDW grubundaki hastalar daha düşük sağkalım ile uyumlu bulunmuştur. Aynı zamanda tanı anında yüksek RDW grubunda olup; tedavi sonu değerlendirmede yüksek veya düşük RDW grubunda olma durumu ile ilgili karşılaştırmada tedavi sonu düşük RDW grubunda olan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda OKHN yapılan 94 hastanın tanı anı ve OKHN öncesi RDW düzeylerini karşılaştırdık ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Analizlerdeki hasta gruplarının daha homojen olması çalışmaları daha karşılaştırılabilir kılacaktır. Gelecekte OKHN yapılmış MM hastalarında indüksiyon tedavi sonu RDW'nin değerlendirilmesi açısından yeni çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Sonuç olarak RDW'nin MM hastalığında prognostik önemini araştırdığımız çalışmamızda sağkalım açısından anlamlı fark olmasa da düşük RDW grubunda erken evre hastalık ve OKHN yapılma oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalarda kullanılan RDW üst limitlerinin farklı olması ve RDW'nin çeşitli nedenlerden etkilenmesi bir sonuç elde etmeyi zorlaştırıyor olabilir. MM prognozunu belirlemek için tek bir parametre yerine içinde RDW'nin de olduğu belirteçlerin incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

.

KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu İstanbul: Uniform Basım; 2020.
2. Huang C, Wei H, Lan F, et al. Assessment of Red Blood Cell Distribution Width and Multiple Myeloma in a Guangxi Population: a Retrospective Study. *Clinical laboratory* 2019;65(3):297–303.
3. Jiang Y, Zhang C, Lu L, et al. The Prognostic Role of Cyclin D1 in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338211065252.
4. Warnnissorn AN, Treetipsatit J, Limvorapitak W. The cut-offs for kappa/lambda ratio in bone marrow immunohistochemistry for the diagnosis of multiple myeloma. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 2020;25(1):292-8.
5. Rajkumar, S. Vincent, Angela Dispenzieri. Multiple myeloma and related disorders. In: *Abeloff's Clinical Oncology*. Vol7. Elsevier, 2020. 1884-910.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2003;78:21-33.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(26):2863-9.
8. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, et al. Red Blood Cell Distribution Width and Mortality Risk in a Community-Based Prospective Cohort. *Arch Intern Med* 2009;169:588-94.
9. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: A clinical study of 19 cases. *BMC Cancer* 2005;5:144.
10. Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *BioMed Research International* 2015;2015:682054.
11. Ma Y, Jin Z, Zhou S, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in mutiple myeloma patients. *Oncotarget* 2018;9:10118-27.
12. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:3412-20.

13. Lee H, Kong SY, Sohn JY, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *BioMed Research International* 2014;2014:145619.
14. Wang J, Xie X, Cheng F, et al. Evaluation of pretreatment red cell distribution width in patients with multiple myeloma. *Cancer Biomarkers* 2017;20:267-72.
15. Meng S, Ma Z, Lu C, et al. Prognostic Value of Elevated Red Blood Cell Distribution Width in Chinese Patients with Multiple Myeloma. *Annals of clinical and laboratory science* 2017;47:282-90.
16. Zhou D, Xu P, Peng M, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma. *Clinica Chimica Acta* 2018;481:34-41.
17. Tham T, Olson C, Wotman M, et al. Evaluation of the prognostic utility of the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in head and neck cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018;275:2869-78.
18. Bozkaya Y, Kurt B, Gürler F. A prognostic parameter in advanced non-small cell lung cancer: the ratio of hemoglobin-to-red cell distribution width. *International Journal of Clinical Oncology* 2019;24:798-806.
19. Baysal M, Demirci U, Bas V, et al. Could ratio of hemoglobin to red cell distribution width and ratio of absolute lymphocyte count to absolute monocyte count be a prognostic tool in newly diagnosed multiple myeloma patients? *Acta Haematologica Polonica* 2020;51:81-7.
20. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1875-83.

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim başta tez danışman hocam Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş olmak üzere asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman sabırla bilgilerini paylaşan ve tez yazım dönemimde desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. İbrahim Ethem Pınar ve Uzm. Dr. Bedrettin Orhan'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımları için Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Hem meslektaş hem bir dost olarak asistanlık ve tez yazım sürecimi kolaylaştıran sevgili Uzm. Dr. Vijdan Erdem'e,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım başta Dr. Merve Buldu, Dr. Ayşenur Öztürk Arı, Dr. Bahar Dakiki, Dr. Seray Türe Aydın ve Dr. Fadime Bildik olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma,

Üniversite sıralarından bugüne bilgi ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Esra Aksoy Oduncu ve Dr. Ayşe Zülal Farıma'ya,

Hayatım ve zorlu tıp serüvenimin her aşamasında en büyük yardımcılarım, her zaman bana güvenen sevgili annem, babam, abim ve kardeşime,

Sevgi ve anlayışı ile daima yanımda olan, her koşulda bana inanan, yol arkadaşım, kıymetli eşim Fatih Ayhan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elif YİĞİT AYHAN

Bursa-2022

ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■ doğdum. Lise eğitimimi Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesinde 2007-2011 yılları arasında tamamladım. Tıp eğitimimi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 2011-2017 yılları arasında aldım. Mezuniyet sonrasında Bursa Yıldırım Toplum Sağlığı Merkezinde 5 ay mecburi hizmet yaptım. Mart 2018’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.