



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL
MYELOM OLGULARINDA REVİZE MYELOM KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Bahar DAKİKİ KORUCU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL
MYELOM OLGULARINDA REVİZE MYELOM KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Bahar DAKİKİ KORUCU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
1.GİRİŞ	1
2. GEREÇ-YÖNTEM.....	6
3.BULGULAR.....	9
4.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	21
KAYNAKLAR	24
TEŞEKKÜR	29
ÖZGEÇMİŞ.....	30

KISALTMALAR

CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson Comorbidity Index)
E-GFR	: Hesaplanan Glomerül Filtrasyon Hızı (Estimated Glomerular Filtration Rate)
FEV1	: Zorlu ekspiryum manevrasının 1. saniyesinde akciğerlerden atılan hava miktarı
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
HBG	: Hemoglobin
HCT-CI	: Hematopoietic cell transplantation-specific Comorbidity Index
HT	:Hipertansiyon
Ig	: İmmünglobulin
IMWG	: Uluslararası Myleom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group)
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System)
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
Kİ	: Kemik iliği
KKY	: Kronik kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPS	: Karnofsky Performans Skoru
KRY	: Kronik Renal Yetmezlik
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MGUS	:Önemi belirsiz monoklonal gamopati (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
MKİ	:Myelom Komorbidite İndeksi
MM	: Multipl Myelom

OHKHN	: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
OS	:Genel sağkalım (overall survival)
PFS	:Progresyonsuz sağkalım (progression-free survival)
R-ISS	: Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (Revised International Staging System)
R-MKİ	:Revize Myelom Komorbidite İndeksi (Revised Myeloma Comorbidity Index)
SMM	:Smoldering multipl myelom
VAD	: Vinkristin-Adriamisin-Doksorubusin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: R-MKİ'nin diğer komorbidite indeksleriyle karşılaştırılması

Şekil-2: Hastaların tanı alt gruplarına göre dağılımı

Şekil-3A: Hastaların ISS skorlarına göre dağılımı

Şekil-3B: Hastaların R-ISS skorlarına göre dağılımı

Şekil-4: Hastaların R-MKİ'ye göre genel sağkalımı Kaplan-Meier grafiğinde gösterilmiştir

Şekil-5: Hastaların R-MKİ'ye göre progresyonsuz sağkalımı Kaplan-Meier grafiğinde gösterilmiştir.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Myelom tanımlayıcı olaylar (MDE)

Tablo-2: R-MKİ Hesaplama Tablosu

Tablo-3: OKHN hastalarının demografik karakteristik özellikleri

Tablo-4: Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

Tablo-5: Progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

ÖZET

Yeni tanı multipl myelom (MM) olguları çoğunlukla yaşlı ve heterojen bir hasta grubu olup, bu olgulara hastalıkla ilişkili olan veya olmayan komorbiditeler eşlik etmektedir. Geçtiğimiz on yılda, medyan sağkalımı 8-10 yıla kadar iyileştiren nakil ve nakil dışı yeni ajanların kullanıma girmesiyle MM tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Tedaviye bağlı ilaç toksisitesinin önlenmesi, genel ve progresyonsuz sağkalımın belirlenmesi ve tedaviden fayda görece hasta grubunun daha iyi belirlenebilmesi amacıyla MM hastalarında böbrek yetmezliği risk faktörleri, solunum fonksiyonları ve performans durumunu içeren basit ve geçerli bir komorbidite indeksi olan Myelom Komorbidite İndeksi (MKİ) geliştirilmiş olup yakın zamanlarda bu skor yaş, kırılgenlik ve sitogenetik özellikler eklenerek revize edilmiştir (R-MKİ). R-MKİ, genel ve progresyonsuz sağkalımın öngörülmesine ve fit (R-MKİ puanı ≤ 3), orta fit (R-MKİ puanları 4-6) ve kırılgen (R-MKİ puanı > 6) hastaların belirlenmesine olanak sağlamaktadır. R-MKİ aynı zamanda kolay uygulanabilir ve isabetli bir skora sistemi olmasıyla da öne çıkmaktadır. Önceki çalışmalarda çoğunlukla yaşlı popülasyonda R-MKİ değerlendirilmiş olup, bu çalışmada otolog hematopoetik kök hücre nakli olan görece genç hastalarda R-MKİ'nin prognozu öngörmedeki başarısını araştırmayı amaçlamaktayız. Çalışmamıza Ocak 2010 – Aralık 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaşından büyük MM nedeni otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) olan 95 hasta dahil edilmiş olup hasta verileri retrospektif olarak incelenmiştir. R-MKİ skorlamasına göre hastalar fit ve orta-fit olarak iki gruba ayrılarak R-MKİ'nin genel ve progresyonsuz sağkalımı öngörmedeki başarısı incelenmiş olup, çalışmamızda daha düşük bir R-MKİ skorunun önemli ölçüde uzamış bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fit olarak sınıflanan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 109,73 ay iken, orta fit grubundaki hastalarda ise bu süre 75,31 ay olarak

saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım açısından her iki grupta da anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamız OHKHN yapılan görece daha az kırılğan hastanın bulunduğu hasta popülasyonunda bile R-MKİ'nin genel sağkalımı öngörebildiğini göstermiştir. Çalışmamızda kırılğan hastanın bulunmaması ve çalışmamızın retrospektif olması kısıtlayıcı yönlerindendir. R-MKİ'nin MM'da prognozu öngördüğünü bildiren az sayıda çalışma mevcuttur, çalışmamız bu yönden literatüre katkıda bulunmakta olup, daha büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Revize myelom komorbidite indeksi, otolog hematopoetik kök hücre nakli, multipl myelom, progresyonsuz sağkalım

SUMMARY

The Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) In Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A retrospective analysis

Newly diagnosed multiple myeloma (MM) cases are mostly an elderly and heterogeneous patient group, and these cases are accompanied by disease-related or unrelated comorbidities. With the introduction of new agents in both transplant-eligible and non-eligible patients over the past ten years that increase median survival by up to 8–10 years, significant progress has been achieved in the treatment of MM. Myeloma Comorbidity Index (MCI) is a simple and valid comorbidity index including the risk factors renal impairment, moderate to severe lung disease, and performance status in MM patients, in order to prevent treatment-related drug toxicity, predict overall and disease-free survival, and better determine the patient group that will benefit from treatment. Only recently, the score was revised (R-MCI) by adding the factors age, frailty, and cytogenetic aberrations. The R-MCI allows the definition of fit (R-MCI score ≤ 3), intermediate-fit (R-MCI scores 4–6), and frail (R-MCI score > 6) patients showing strong clinical relevance for OS and PFS. R-MCI also stands out as an easily applicable and accurate scoring system. In previous studies, R-MCI was mostly evaluated in the elderly population. In this study, we aimed to investigate the success of R-MCI in predicting prognosis in relatively young patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation. Our study included 95 patients older than 18 years of age who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) due to MM, followed in Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital Hematology Department between January 2010 and December 2021, and patients data were analyzed retrospectively. Patients were split into two groups as fit and intermediate-fit, according to R-MCI scoring, and the accuracy of R-MCI in predicting overall and disease-free survival was examined. While the

mean overall survival time of patients classified as fit was 109.73 months, this period was found to be 75.31 months in patients in the intermediate-fit group. In terms of disease-free survival, no significant difference was observed in either group. Our study showed that R-MCI could predict disease-free survival even in the patient population with relatively less frail patients undergoing ASCT. The lack of frail patients in our study is one of the limitations. There are few studies reporting that R-MCI predicts prognosis in MM, our study contributes to the literature in this respect, and larger-scale prospective studies are needed.

Keywords: Revised myeloma comorbidity index, autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, progression-free survival

1. GİRİŞ

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde (Kİ) monoklonal immünoglobulin (M bandı) üreten plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir (1) ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur (2). MM tipik olarak anemi, böbrek yetmezliği, litik kemik lezyonları ve hiperkalsemiden oluşan uç organ hasarına neden olur (1). Myelom tanımlayıcı olaylar **Tablo-1**'de gösterilmiştir.

MM genellikle premalign bir durum olan önemi belirsiz monoklonal gamopatiden (MGUS) ilerler ve yaşam boyu yılda %1'lik bir myeloma ilerleme oranı gösterir (3). Smoldering multipl myelom (SMM), aktif MM'nin ikinci bir öncü durumudur; burada hastalar, MGUS hastalarına göre daha yüksek kemik iliği klonal plazma hücresi oranına sahiptir, ancak henüz myelomla ilişkili uç organ hasarı semptomları geliştirmemiştir (4).

Küresel myelom insidansı 1990'dan bu yana %126 artmıştır (5) ve hastalık tipik olarak yaşlılarda görülmekte olup, tanılarının %85 ve %60'ı sırasıyla 55 ve 65 yaş üstü bireylerde konulmaktadır (6). MM tipik olarak tedaviyi sürdürebilirliği daha düşük olan ve uzun vadeli prognozu daha kötü olan yaşlı hastaları etkilemektedir (7). Buna ek olarak, yandaş hastalıkların olması myelom tedavisini güçleştirmektedir (8). Genel olarak komorbiditelerin kanser hastalarının genel durumunu etkilediği, fiziksel durumlarını sınırladığı ve progresyonsuz ve genel sağkalımlarını kötüleştirdiği gösterilmiştir (9,10). Daha etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesi ve destekleyici tedavilerle birlikte, MM hastalarında medyan sağ kalım son yirmi yılda 3 yıldan 6 yıla çıkmıştır (11). Bu nedenle, günümüzde artan çoklu tedavi seçeneklerinde yol göstermesi amacıyla, artan sayıda yaşlı (ve kırılğan) MM hastasını ve hastaların kırılğanlığını değerlendirmek için güvenilir parametrelere ihtiyaç doğmuştur (12,13).

Tablo-1: Myelom tanımlayıcı olaylar (MDE)(14)	
SLiM Kriterleri • (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥ 60, • (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı $\geq 100^*$, • (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.	CRAB Belirti ve Bulguları • (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, • (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, • Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, • Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez).
*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek MDE Serbest Hafif Zincir oranı bozukluğu ise özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğunun gösterilmesi ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemli olacaktır.	

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) ile yüksek doz kemoterapi, geleneksel sitostatik tedavilere kıyasla sağ kalımı önemli ölçüde uzattığı için, multipl myelom yönetiminin temel bir parçası haline gelmiştir (15), (16). MM tedavisinde yeni ajanların kullanılmaya başlanması, yüksek doz kemoterapi-otolog kök hücre transplantasyonu için hem uygun olan hem de uygun olmayan hastaların sonuçlarını iyileştirmiştir (17). Toksik etkileri ve

birçok multipl myelom hastasının ileri yaşı nedeniyle, kapsamlı bir nakile uygunluk değerlendirmesi çok önemlidir (18). Uygunluk için hastanın yaşı, performans durumu, kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonları bir bütün olarak değerlendirilmelidir (14). Günümüz tedavilerindeki gelişmeler, yüksek doz kemoterapiyle birlikte otolog hematopoetik kök hücre nakli tedavisinin 80 yaşa kadar başarı ile uygulanabilmesine imkan tanımaktadır (14).

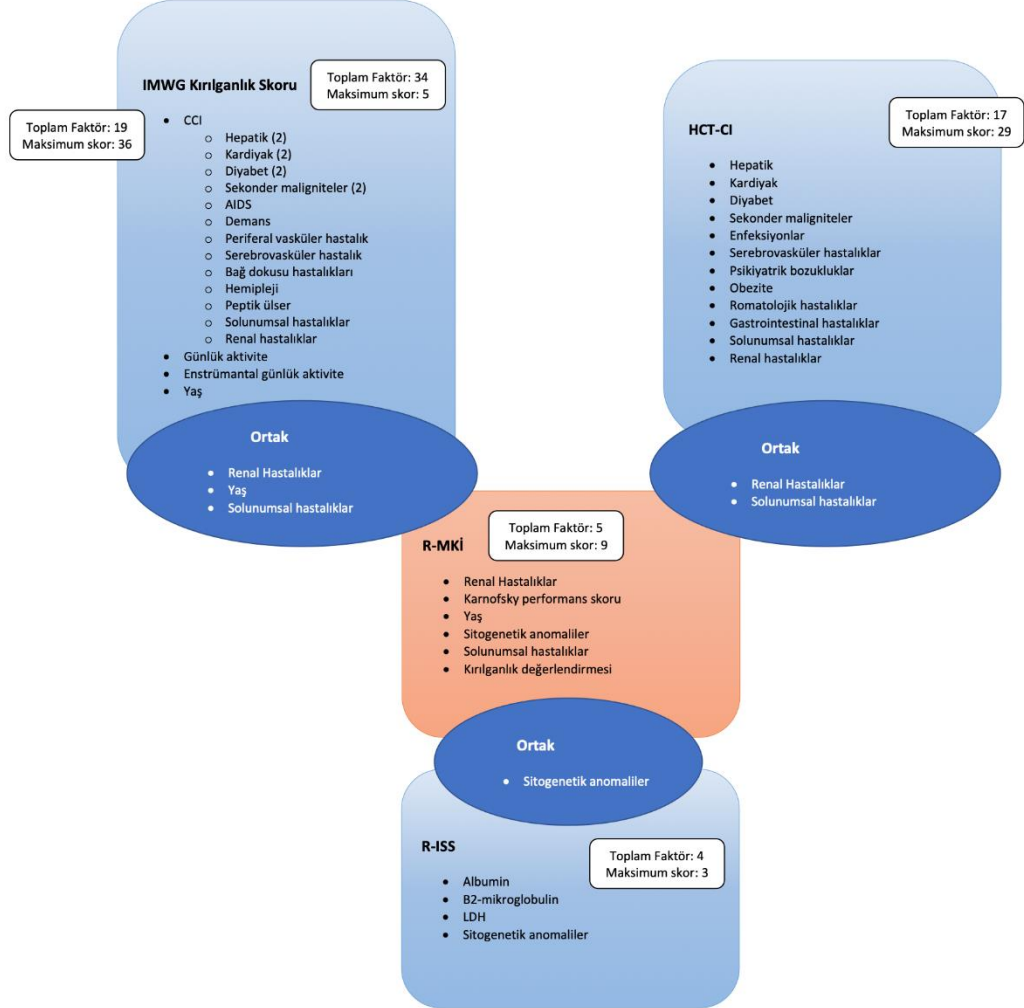
Yaşlı popülasyon oldukça heterojendir ve myelom hastalarının tedavi seçimi için risk sınıflandırması, esas olarak Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS), yaş ve komorbiditeler gibi hastalığa veya hastaya özgü faktörlere dayanmaktadır (19). Yakın zamanda, Engelhardt ve arkadaşları tarafından basit klinik uygulanabilirliği olan bir kırılgenlik skoru olan Revize Myelom Komorbidite İndeksi (R-MKİ) geliştirilmiştir (20). R-MKİ’de skorlama için kullanılan faktörler puanlama sistemi **Tablo-2**’de verilmiştir. R-MKİ’nin büyük ölçüde farklı risk gruplarının tanımlanmasına olanak sağladığı ve farklı tedavi ve yaş gruplarında geçerli bir risk değerlendirme aracı olduğunu gösterilmiştir (20). Literatürde MM tanılı olgularda R-MKİ’nin prognostik değerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (19,21) ancak MM hastalarında R-MKİ ve hasta sonucuna ilişkin veriler sınırlıdır.

Multipl myelom hastalığında kırılgenlik konusunda net bir fikir birliği yoktur; ancak, "kırılgen" hastaların belirlenmesine ve myelomlu yaşlı hastaların sınıflandırılmasına yardımcı olmak için çok sayıda skorlama sistemi geliştirilmiştir. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) Kırılgenlik Puanı, yaşa ek olarak 3 geriatrik ölçüte (Katz Günlük Yaşam Aktivitesi, Lawton Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivitesi ve Charlson Komorbidite İndeksi) dayalıdır (22). Kırılgen olarak sınıflandırılan hastalarda 3-4. derece non-hematolojik toksisite, tedavinin erken kesilmesi ve daha kısa OS süresi görülme olasılığı daha yüksektir (23). Revize Myelom Komorbidite İndeksi (R-MCI) ise yaş, akciğer ve böbrek fonksiyonu, karnofsky performans durumu, kırılgenlik ve olumsuz sitogenetik faktörlerini kapsamaktadır (20).

Tablo-2: R-MKİ Hesaplama Tablosu (20)	
Renal hastalık (eGFR _{MDRD}) ^a	Puan
≥90	0
60-89	0
<60	1
Akciğer hastalığı	
Yok/Hafif	0
Orta/Ağır	1
KPS	
%100	0
%80-90	2
≤%70	3
Yaş (Yıl)	
<60	0
60-69	1
≥70	2
Kırılgnlık	
Yok/hafif	0
Orta	1
Ağır	1
± Sitogenetik değerlendirme	
Olumlu	0
Olumsuz	1
Veri yok	0
Maksimum skor	9
^a eGFR, MDRD $186 \times (\text{serum kreatinin [mg/dL]})^{-1.154} \times (\text{yaş [yıl]})^{-0.203} \times (\text{kadın ise } 0.742, \text{ siyah ırk ise } 1.21)$; KPS: Karnofsky performans skoru, eGFR _{MDRD} : hesaplanan glomeruler filtrasyon hızı(İng), MDRD: Renal hastalıklarda diyet modifikasyonu (İng).	

19 farklı faktöre sahip ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ve 17 farklı faktöre sahip Hematopoietic cell transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI) değerlendirilmesi çok daha karmaşık ve zaman alıcıyken, R-MKİ yalnızca 5 komorbid durumu içerir ve rutin olarak elde edilebilen ve minimum yorumlama gerektiren bilgileri kullanmasıyla avantajlıdır (20). Ayrıca, diğer uluslararası komorbidite skorlarıyla (IMWG kırılgnlık skoru, CCI ve

HCT-CI) (24,25), karşılaştırıldığında, R-MKİ'nin özellikle risk altındaki hastaların belirlenmesinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (24,26). R-MKİ'nin diğer komorbidite indeksleriyle karşılaştırılması **Şekil-1**'de verilmiştir.



Şekil-1: R-MKİ'nin diğer komorbidite indeksleriyle karşılaştırılması (20)

Biz bu çalışmada, otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan multipl myelom olgularında, R-MKİ'nin genel ve progresyonsuz sağkalımı öngörmedeki değeri araştırmaı amaçladık.

2. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 13.04.2022 tarih ve 2022-8/41 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.

Ocak 2010 – Aralık 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaşından büyük MM tanılı 218 hasta taranmış olup otolog hematopoetik kök hücre nakli olan 95 hasta çalışmaya 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 Hb, serum kalsiyum düzeyi, serum albümin düzeyi, serum kreatinin düzeyi, LDH, beta-2 mikroglobulin, 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.

Tüm OHKHN yapılmış olan hastalar R-MKİ'ne göre skorlanmış olup, OHKHN sonrası nüks olup olmadığı, nakil sonrası genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri incelenmiştir.

R-MKI'ye Göre Hastaların değerlendirilmesi : 0-3 puan alan hastalar fit, 4-6 puan alanlar orta fit ,ve 7-9 puan alan hastalar kırılğan olarak değerlendirildi. Puanlama yapılırken https://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html sitesinden faydalanıldı.

Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi: E-GFR (estimated-glomerular filtration rate-hesaplanan glomerül filtrasyon hızı) değeri 60'ın altında olan hastalar 1 puan, 60 ve üstü olan hastalar ise 0 puan almıştır .

Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: FEV1 değeri <%50 olanlar ağır, FEV1 değeri ≤%60 veya diffüzyon kapasitesi ≤%61 olan orta şiddetli akciğer yetmezliği kabul edilip 1 puan verilirken FEV1 değeri <%80 olanlara ise 0 puan verilmiştir.

Karnofsky İndeksi: Karnofsky performans skoru (KPS) 100 olan hastalara 0 puan, 80-90 arası olanlara 2 puan, 70 ve altında olan hastalara 3 puan verildi.

Kırılğanlık Değerlendirilmesi: Kırılğanlık puanlaması için Fried Kırılğanlık Kriterleri kullanıldı (27). Buna göre 4 kırılğanlık parametresi (Karnofsky ≤%70 olması, Kalkıp yürüme süresinin 10 saniyeden fazla olması, Günlük aktivite puanının <4 olması ve Evre E veya F Zindelik) sorgulandı. Bu parametrelerden 2 veya daha fazlasına sahip olan orta ve ağır kırılğan hastalar 1 puan, hafif kırılğan hastalar 0 puan aldı.

Yaş: Yaşı <60 olan hastalar 0 puan, 60-69 arası olanlar 1 puan, ≥ 70 olanlar ise 2 puan aldı.

Sitogenetik: Olumlu sitogenetik anomalileri (hiperdiploidi, t(11;14), del(13q14)) olan ve verisi olmayan hastalar 0 puan, olumsuz sitogenetik anomalileri t(4,14), t(14,16), t(14,20), del(17p), hipodiploidi, c-myc ve kromozom bozuklukları) olan hastalar ise 1 puan aldı.

2.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle medyan (minimum: maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım eğrilerinin karşılaştırmasına yönelik analizler Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılmış olup, sağ kalım 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.

3. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010 – Aralık 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında MM tanısı alan ve OHKHN olan 95 hasta dahil edilmiştir.

3.1 OHKHN hastalarının demografik özellikleri

Çalışmaya alınan OHKHN hastalarının demografik özellikleri **Tablo-3**'te verilmiştir.

Tablo-3: OKHN hastalarının demografik özellikleri

Yaş (yıl) (n=95)	56,20 (34,40:71,90)
<60 yıl	61 (%64,20)
≥60 yıl	34 (%35,80)
Cinsiyet (n=95)	
Kadın	45 (%47,40)
Erkek	50 (%52,60)
Tanı (n=95)	
IgG MM	53 (%55,80)
IgA MM	20 (%21,10)
Kappa MM	7 (%7,40)
Lambda MM	12 (%12,60)
Diğer	3 (%3,20)
Solunum yetmezliği (n=95)	
Var	10 (%10,50)
Yok	85 (%89,50)
Kırılgenlik parametreleri pozitifliği (n=94)	
0	67 (%71,30)
1	17 (%18,10)
2	7 (%7,40)
3	3 (%3,20)
Sitogenetik (n=95)	
del(17p)	1 (%1,10)
del(13q14)	6 (%6,30)
Negatif veya yetersiz	94 (%98,90)

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir. KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: kronik renal yetmezlik, KT: kemoterapi, VAD: vinkristin, dokсорubisin ve deksametazon, ISS: uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi.

Tablo-3(Devam): OKHN hastalarının demografik özellikleri

Hipertansiyon (n=95)	
Var	22 (%23,20)
Yok	73 (%76,80)
Diabetes Mellitus (n=95)	
Var	10 (%10,50)
Yok	85 (%89,50)
KAH & KKY (n=95)	
Var	4 (%4,20)
Yok	91 (%95,80)
KOAH (n=95)	
Var	1 (%1,10)
Yok	94 (%98,90)
Astım (n=95)	
Var	1 (%1,10)
Yok	94 (%98,90)
KRY (n=95)	
Var	5 (%5,30)
Yok	90 (%94,70)
Diğer Komorbidite (n=95)	
Var	12 (%12,60)
Yok	83 (%87,40)
KT Rejim (n=94)	
Bortezomib	82 (%87,20)
VAD	12 (%12,80)
ISS Evrelemesi (n=95)	
Evre I	22 (%23,20)
Evre II	40 (%42,10)
Evre III	33 (%34,70)
R-ISS Evrelemesi (n=95)	
Evre I	18 (%18,90)
Evre II	73 (%76,80)
Evre III	4 (%4,20)
R-MKİ (n=94)	
Fit	61 (%64,90)
Orta Fit	33 (%35,10)
Litik Lezyon (n=95)	
Var	61 (%64,20)
Yok	34 (%35,80)

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir. KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: kronik renal yetmezlik, KT: kemoterapi, VAD: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon, ISS: uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi.

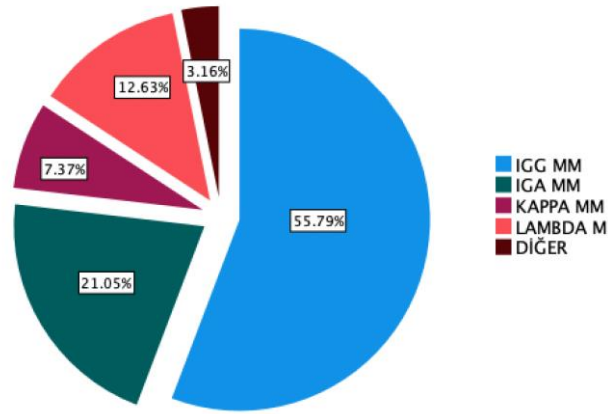
Tablo-3(Devam): OKHN hastalarının demografik özellikleri

Hemoglobin (n=95)	
<10	42 (%44,20)
≥10	53 (%55,80)
Kalsiyum (n=93)	
<10	55 (%59,10)
≥10	38 (%40,90)
Total Protein (n=92)	
<8,10	29 (%31,50)
≥8,10	63 (%68,50)
LDH (n=93)	
<220	71 (%76,30)
≥220	22 (%23,70)
Beta-2 mikroglobülin (n=95)	
≤5,50	68 (%71,60)
>5,50	27 (%28,40)
Sedimentasyon (n=93)	
<20	28 (%30,10)
≥20	65 (%69,90)
GFR (n=94)	
<60	27 (%28,70)
≥60	67 (%71,30)

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir. KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: kronik renal yetmezlik, KT: kemoterapi, VAD: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon, ISS: uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi.

Tablo-3 incelendiğinde çalışmaya dahil edilen OKHN hastalarının medyan yaşının 56,20 yıl olduğu görülmektedir. Hastaların %64,20'si 60 yaş altı iken, geriye kalan %35,80'lik bölümü is 60 yaş ve üzerinde idi. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %47,40'ı (n=45)'i kadın ve %52,60'ı (n=50) ise erkek idi.

Tanı dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %55,80'inin IgG MM, %21,10'u IgA MM, %7,40'ı hafif zincir kappa MM, %12,60'ı hafif zincir lambda MM ve %3,20'si ise IgD lambda MM, IgE kappa MM ve non-sekretuar MM tanısı almış olup diğer olarak gösterilmiştir (**Şekil-2**).



Şekil-2: Hastaların tanı alt gruplarına göre dağılımı.

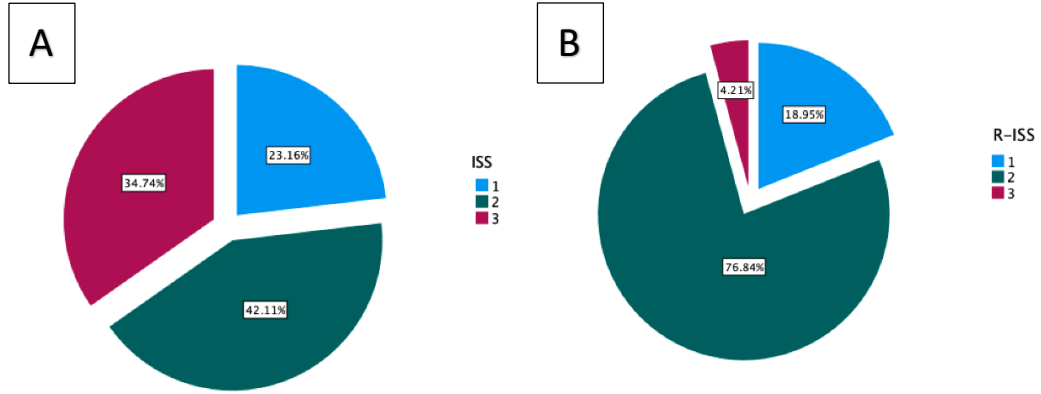
Çalışmaya dahil edilen hastaların %10,50'sinde solunum yetmezliği vardı. Kırılgnlık parametreleri pozitifliği incelendiğinde ise hastaların %71,30'unda kırılgnlık parametresi yok iken, %18,10'unda 1 parametre, %7,40'ında 2 parametre ve %3,20'sinde 3 parametre pozitifliği saptanmıştır.

OHKHN hastalarının sitogenetik değerlendirmesine ait sonuçlar incelendiğinde 6 (%6,30) hastada del(13q14) pozitifliği ve 1 (%1,10) hastada del(17p) pozitifliği saptanmıştır. Kalan 88 (%92,60) hastada sitogenetik patoloji izlenmemiştir veya veri toplanamamıştır.

Hastaların %23,20'sinde HT, %10,50'sinde DM, %4,20'sinde KAH & KKY, %1,10'unda KOAH, %1,10'unda astım, %5,30'unda KRY ve %12,60'unda ise sayılan hastalıkların dışında bir komorbid hastalık mevcuttu.

KT rejimine göre değerlendirildiğinde ise, hastaların %87,20'sine bortezomib bazlı tedavi, %12,80'ine ise VAD tedavisi uygulanmıştır.

Uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre incelendiğinde ise OHKHN hastalarının %23,20'ini evre I, %42,10'unun evre II ve %34,70'inin ise evre III olduğu saptanmıştır. Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemine göre ise (R-ISS) hastaların %18,90'ının evre I, %76,80'inin evre II ve %4,20'sinin ise evre III olduğu saptandı (Şekil-3A ve 3B).



Şekil 3A ve 3B: Hastaların ISS ve R-ISS skorlarına göre dağılımı.

R-MKİ sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise hastaların %64,90'ının fit ve %35,10'unun ise orta fit olduğu belirlendi.

Hastaların %44,20'sinin HGB düzeyi <10 ve geriye kalan %55,80'inin ise ≥10 idi. Hastaların %59,10'unun kalsiyum düzeyi <10 ve geriye kalan %40,90'ının ise ≥10 idi. Total protein ölçümlerine göre incelendiğinde ise hastaların %31,50'sinin total protein ölçümünün <8,10 düzeyinde ve geriye kalan %68,50'lik bölümünün ise ≥8,10 olduğu saptandı. Hastaların %76,30'unun LDH düzeyi <220 ve geriye kalan %23,70'inin ise ≥220 idi. Beta 2 seviyesine göre incelendiğinde ise %71,60'sının beta 2 düzeyi ≤5,50 ve %28,40'ının ise >5,50 düzeyinde idi. Sedimentasyon düzeyine göre incelendiğinde ise %30,10'unun sedimentasyon düzeyinin <20 ve %69,90'ının ise ≥ 20 olduğu saptandı. Ek olarak hastaların %28,70'inin GFR düzeyi <60 iken, %71,30'unun ise ≥60 düzeyinde idi.

3.2. Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

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

Tablo-4: Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=95	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölüm Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p değeri
Yaş (yıl)				
≤60	61 (%64,20)	24 (%39,30)	101,54±6,42	0,333
>60	34 (%35,80)	17 (%50)	88,95±7,38	
Cinsiyet				
Kadın	45 (%47,40)	18 (%40)	94,56±6,63	0,803
Erkek	50 (%52,60)	23 (%46)	97,45±6,80	
Tanı Grubu				
IgG MM	53 (%55,80)	22 (%41,50)	114,30±9,82	0,141
IgA MM	20 (%21,10)	11 (%55)	87,80±10,64	
Kappa MM	7 (%7,40)	0	-	
Lambda MM	12 (%12,60)	5 (%41,70)	92,13±13,61	
Diğer	3 (%3,20)	3 (%100)	52,70±21,72	
Litik Lezyon				
Var	61 (%64,20)	25 (%41)	114,30±20,75	0,729
Yok	34 (%35,80)	16 (%47,10)	128,20±40,99	
ISS				
Evre I	22 (%23,20)	9 (%40,90)	104,30±16,64	0,947
Evre II	40 (%42,10)	19 (%47,50)	114,30±32,99	
Evre III	33 (%34,70)	13 (%39,40)	128,20±52,37	
R-ISS				
Evre I	18 (%18,90)	8 (%44,40)	104,30±14,60	0,685
Evre II	73 (%76,80)	31 (%42,50)	128,20±29,74	
Evre III	4 (%4,20)	2 (%50)	58,50±15,58	
Hipertansiyon				
Var	22 (%23,20)	5 (%22,70)	110,79±7,77	0,047
Yok	73 (%76,80)	36 (%49,30)	91,94±5,84	
Diabetes Mellitus				
Var	10 (%10,50)	4 (%40)	94,99±11,18	0,855
Yok	85 (%89,50)	37 (%43,50)	97,52±5,45	
KAH & KKY				
Var	4 (%4,20)	2 (%50)	39,50±12,25	0,295
Yok	91 (%95,80)	39 (%42,90)	114,30±16,41	
Kronik Renal Yetmezlik				
Var	5 (%5,30)	4 (%80)	68,30±31,88	0,056
Yok	90 (%94,70)	37 (%41,10)	128,20±24,34	
Ek Hastalık				
Var	36 (%37,90)	14 (%38,90)	93,63±7,74	0,940
Yok	59 (%62,10)	27 (%45,80)	97,52±6,18	

ξ: n=95 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Ig: immunoglobulin, MM: multipl myelom, ISS: uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği.

Tablo-4 (Devam): Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=95	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Ölüm Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p değeri
KT Rejimi				
Bortezomib	82 (%87,20)	35 (%42,70)	128,20±26,52	0,572
VAD	12 (%12,80)	5 (%41,70)	114,30±42,39	
Beta-2 mikroglobülin				
≤5,5	68 (%71,60)	31 (%45,60)	76,4±5,55	<0,001
>5,5	27 (%28,40)	10 (%37)	25,10±10,57	
Hemoglobin				
<10	42 (%44,20)	19 (%45,20)	114,30±31,11	0,406
≥10	53 (%55,80)	22 (%41,50)	128,20±24,44	
Kalsiyum				
<10	55 (%59,10)	22 (%40)	114,30±19,63	0,681
≥10	38 (%40,90)	17 (%44,70)	128,20±32,87	
Total Protein				
<8,10	29 (%31,50)	13 (%44,80)	99,97±8,37	0,703
≥8,10	63 (%68,50)	27 (%42,90)	98,07±6,42	
LDH				
<220	71 (%76,30)	31 (%43,70)	128,20±26,91	0,850
≥220	22 (%23,70)	9 (%40,90)	114,30±39,81	
Sedimentasyon				
<20	28 (%30,10)	14 (%50)	85,22±8,82	0,231
≥20	65 (%69,90)	26 (%40)	101,80±5,91	
GFR				
<60	27 (%28,70)	14 (%51,90)	86,05±8,49	0,245
≥60	67 (%71,30)	26 (%38,80)	102,63±6,12	
R-MKİ				
Fit	61 (%64,90)	20 (%32,80)	109,73±6,05	0,002
Orta Fit	33 (%35,10)	20 (%60,60)	75,31±7,59	
Nüks				
Var	73 (%76,80)	38 (%52,10)	90,35±5,68	0,008
Yok	22 (%23,20)	3 (%13,60)	125,36±7,91	

ξ: n=95 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. KT: kemoterapi, VAD: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon, LDH: laktat dehidrojenaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi.

Tablo-4 incelendiğinde 60 yaş altındaki hasta grubu ile 60 yaş ve üzeri hastaların oluşturduğu hastalar arasında sağ kalım süresinin farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,333). Benzer şekilde cinsiyete göre de genel sağ kalım süresi farklılık göstermemekteydi (p=0,803).

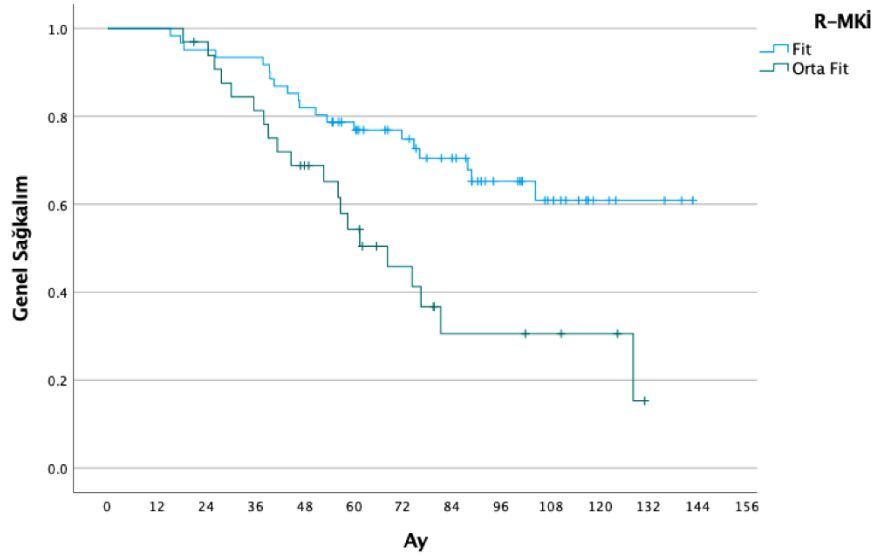
Genel sağ kalım süresinin tanı grupları ve litik lezyon varlığına göre de farklılık göstermediği saptanmış olup (p=0,141 ve p=0,729), ISS ve R-ISS

evrelemesine göre de genel sağ kalım süresinin farklılık göstermediği saptandı ($p=0,974$ ve $p=0,685$). Buna karşın hipertansiyon tanılı hastalarda genel sağ kalım süresinin daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,047$). Hipertansiyon tanılı hastalarda medyan sağ kalım süresi 110,79 ay olup, hipertansiyon tanılı olmayan hasta grubunda ise bu süre 91,94 ay idi. DM, KAH & KKY ve KRY gelişiminin ise genel sağ kalım sürtesi üzerinde farklılaşmaya neden olmadığı saptandı ($p>0,05$). Ek olarak genel anlamda hasta ek hastalık varlığının da yine genel sağ kalım süresinin farklılaşmasına neden olmadığı belirlendi ($p=0,940$).

Alınan KT rejimine göre de genel sağkalım süresinin OHKHN hastaları arasında farklılık göstermediği belirlendi ($p=0,572$). Hastaların sağ kalım süreleri beta 2 düzeyi, hemoglobin düzeyi, kalsiyum düzeyi, total protein düzeyi, Idh düzeyi, sedim düzeyi ve GFR düzeyine göre de farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). R-MKİ skorlamasına göre fit olarak sınıflanan hasta grubunun genel sağ kalım süresinin daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,002$). Fit olarak sınıflanan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 109,73 ay iken, orta fit grubundaki hastalarda ise bu süre 75,31 ay idi (Şekil-4).

Ek olarak nüks gözlenen OHKHN hastalarında genel sağ kalım süresinin nüks gözlenmeyen hastalara göre daha kısa olduğu saptandı ($p=0,008$). Nüks gözlenen hastalarda medyan sağ kalım süresi 90,35 ay olarak hesaplanmış olup, nüks gözlenmeyen hasta grubunda ise 125,36 ay olarak belirlendi.

Hastaların Beta 2 ölçüm değeri sonuçları $\leq 5,5 \mu\text{g/g}$ ve $>5,5 \mu\text{g/g}$ üzeri olarak sınıflandırıldığında Beta 2 ölçümünün düzeyine göre gruplar arasında genel sağkalım süresinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,001$). Beta 2 düzeyi $\leq 5,5 \mu\text{g/g}$ olan hastalar için medyan sağkalım süresi 76,40 ay ve ölçüm sonucu $> 5,5 \mu\text{g/g}$ hastalar için 25,10 ay olarak hesaplanmış olup; sağkalım süresinin Beta 2 ölçüm değeri $\leq 5,5 \mu\text{g/g}$ olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Şekil-4: Hastaların R-MKI'ye göre genel sağkalımı Kaplan-Meier grafiğinde gösterilmiştir (p<0,05)

3.3. Progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

OHKHN hastalarının progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçlarını içeren bulgular **Tablo-5**'te sunulmuştur.

Tablo-5: Progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=95	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Nüks Sayısı (%) ^ψ	Progresyonsuz Sağkalım Süresi (Ay)	p değeri
Yaş (yıl)				
≤60	61 (%64,20)	47 (%77)	38±8,06	0,594
>60	34 (%35,80)	26 (%76,50)	48±9,14	
Cinsiyet				
Kadın	45 (%47,40)	33 (%73,30)	42±3,76	0,806
Erkek	50 (%52,60)	40 (%80)	50±8,40	
Tanı Grubu				
IgG MM	53 (%55,80)	41 (%77,40)	55,33±5,72	0,052
IgA MM	20 (%21,10)	18 (%90)	38,74±5,37	
Kappa MM	7 (%7,40)	4 (%57,10)	89,07±15,85	
Lambda MM	12 (%12,60)	8 (%66,70)	68,38±14,78	
Diğer	3 (%3,20)	2 (%66,70)	46,68±22,32	

ξ: n=95 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak ver Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ISS: uluslararası ev sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), KT: kemoterapi, VAD: vinkristin, doksorut deksametazon, R-MKI: revize myelom komorbidite indeksi. LDH: laktat dehidrojenaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, R-MKI: revize myelom komorbidite indeksi

Tablo-5 (Devam): Progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=95	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Nüks Sayısı (%) ^ψ	Progresyonsuz Sağkalım Süresi (Ay)	p değeri
Litik Lezyon				
Var	61 (%64,20)	46 (%75,40)	47±8,37	0,626
Yok	34 (%35,80)	27 (%79,40)	42±7,44	
ISS				
Evre I	22 (%23,20)	20 (%90,90)	37±11,14	0,423
Evre II	40 (%42,10)	29 (%72,50)	42±4,76	
Evre III	33 (%34,70)	24 (%72,70)	54±16,50	
R-ISS				
Evre I	18 (%18,90)	16 (%88,90)	43,33±6,83	0,403
Evre II	73 (%76,80)	55 (%75,30)	59,06±5,21	
Evre III	4 (%4,20)	2 (%50)	46,30±9,68	
Ek Hastalık				
Var	36 (%37,90)	24 (%66,70)	61±12,68	0,300
Yok	59 (%62,10)	49 (%83,10)	42±5,99	
KT Rejimi				
Bortezomib	82 (%87,20)	63 (%76,80)	47±6,47	0,553
VAD	12 (%12,80)	9 (%75)	42±11,26	
Beta-2 mikroglobülin				
≤5,5	68 (%71,60)	54 (%79,40)	42±5,13	0,584
>5,5	27 (%28,40)	19 (%70,40)	54±5,40	
Hemoglobin				
<10	42 (%44,20)	33 (%78,60)	31±4,09	0,104
≥10	53 (%55,80)	40 (%75,50)	56±7,15	
Kalsiyum				
<10	55 (%59,10)	40 (%72,70)	51±7,01	0,302
≥10	38 (%40,90)	31 (%81,60)	34±12,15	
Total Protein				
<8,10	29 (%31,50)	22 (%75,90)	54±5,09	0,323
≥8,10	63 (%68,50)	48 (%76,20)	40±6,28	
LDH				
<220	71 (%76,30)	55 (%77,50)	42±5,30	0,444
≥220	22 (%23,70)	17 (%77,30)	54±14,39	
Sedimentasyon				
<20	28 (%30,10)	25 (%89,30)	31±5,13	0,080
≥20	65 (%69,90)	47 (%72,30)	51±4,81	

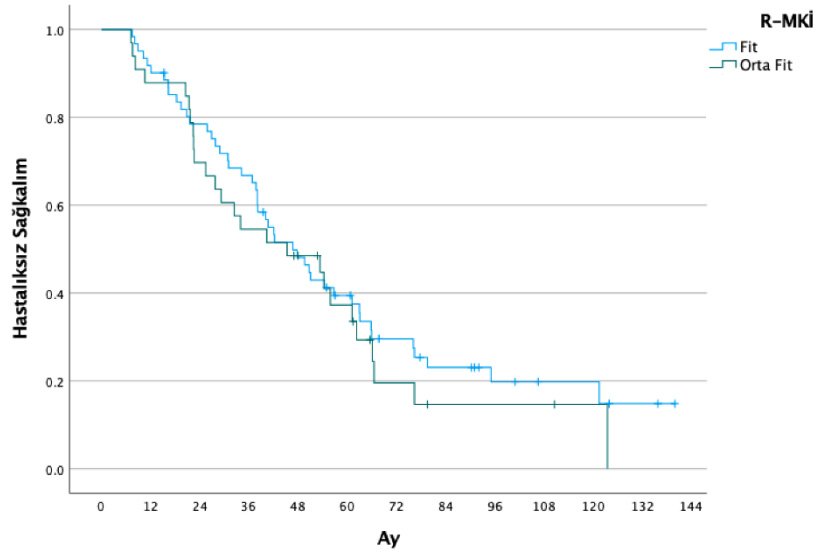
ξ: n=95 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ISS: uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), KT: kemoterapi, VAD: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon, R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi. LDH: laktat dehidrojenaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi.

Tablo-5 (Devam): Progresyonsuz sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=95	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Nüks Sayısı (%) ^ψ	Progresyonsuz Sağkalım Süresi (Ay)	p değeri
GFR				
<60	27 (%28,70)	20 (%74,10)	54±8,48	0,930
≥60	67 (%71,30)	52 (%77,60)	41±3,98	
R-MKİ				
Fit	61 (%64,90)	46 (%75,40)	47±5,39	0,453
Orta Fit	33 (%35,10)	26 (%78,80)	45±14,25	
Solunum Yetmezliği				
Var	10 (%10,50)	8 (%80)	56±25,56	0,820
Yok	85 (%89,50)	65 (%76,50)	42±4,93	

ξ: n=95 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir. Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ISS: uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), R-ISS: revize uluslararası evreleme sistemi (ingilizce), GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, R-MKİ: revize myelom komorbidite indeksi.

Tablo-5 incelendiğinde tabloda yer verilen değişkenlere göre progresyonsuz sağ kalım süresinin farklılık göstermediği görülmektedir. R-MKİ sınıflamasına göre fit olarak sınıflanan hasta grubu ile orta fit olarak sınıflandırılan hasta grubu arasında progresyonsuz sağ kalım süresinin anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi (p=0,453). Fit olarak sınıflanan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 47 ay iken, orta fit grubundaki hastalarda ise bu süre 45 ay idi (Şekil-5).



Şekil-5: Hastaların R-MKi'ye göre progresyonsuz sağkalımı Kaplan-Meier grafiğinde gösterilmiştir.

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Geçtiğimiz on yılda, medyan sağkalımı 8-10 yıla kadar iyileştiren nakil ve nakil dışı yeni ajanların kullanıma girmesiyle MM tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (28). Yeni tanı MM hastasında hastalıkla ilişkili olan veya olmayan komorbiditeler bulunmaktadır (29,30). Kleber ve ark. ilk olarak MM hastalarında böbrek yetmezliği risk faktörleri, solunum fonksiyonları ve performans durumunu içeren basit ve geçerli bir komorbidite indeksi olan Myelom Komorbidite İndeksi'ni (MKİ; Freiburg Komorbidite İndeksi olarak da adlandırılır) geliştirmiştir (10,25). Ancak yakın zamanlarda bu skor yaş, kırılgenlik ve sitogenetik eklenerek revize edilmiştir (R-MKİ) (20). R-MKİ, OS ve PFS'nin öngörölmesine ve fit (R-MKİ puanı ≤ 3), orta fit (R-MKİ puanları 4 ila 6) ve kırılgen (R-MKİ puanı > 6) hastaların belirlenmesine olanak sağlar. Dikkat çekici bir şekilde, R-MKİ farklı tedavilerde (OHKHN veya yeni ajan bazlı tedavi ile tedavi edilen veya edilmeyen hastalar) ve yaş gruplarında (≤ 65 yaş ve > 65 yaş) önemli bir risk değerlendirme aracı olmaya özelliği de taşımaktadır (20). R-MKİ'nin web tabanlı bir uygulamayla (https://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html) ve az sayıda parametreyle kolayca uygulanabilir olması, yaygın olarak kullanılan diğer komorbidite indeksleriyle (CCI,HCT-CI) karşılaştırıldığında, en iyi öngörü ve Brier skorlarının R-MKİ ile elde edilmesi bu skrolama sistemini diğerlerinden öne çıkarmaktadır (19,20).

Engelhardt ve ark. yaptığı örnek çalışmadan (20) farklı bir dağılım olarak R-MKİ skoruna göre hastalarımızın çoğunluğu fit olarak skorlanmış olup kırılgen hasta bulunmamaktadır. Bunun nedeni OHKHN için seçilen hasta grubunun görece daha uygun hasta grubundan seçilmesi nedenli kırılgen hasta grubunun bulunmaması olabilir.

R-ISS skrolamasında hastaların %62'si orta risk kategorisinde (R-ISS II) sınıflandırılmaktadır (31). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla ve literatürle uyumlu olarak hastaların %18,90'ının evre I, %76,80'inin evre II ve %4,20'sinin

ise evre III olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hasta profilinin geçerli kabul edilen bir skrlama sistemiyle uyumlu olması, örnek popülasyon olması açısından önem taşımaktadır.

Multipl myelomlu hastalarda, malign plazma hücresinin genetik analizi FISH yöntemi kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu testte, farklı laboratuvarlar arasındaki tanı eşikleri değişkenlik gösterebilmekte ve multipl myelom için kullanılan FISH panellerinin standardizasyon eksikliği olabilmektedir (32). Geleneksel sitogenetik (karyotipleme) rutin olarak yapılır, ancak multipl myelomda ilgili kromozomal anormallikleri rutin olarak tespit etme duyarlılığı yoktur (33). Çalışmamızda OHKHN hastalarının sitogenetik değerlendirmesine ait sonuçlar incelendiğinde 6 (%6,30) hastada del(13q14) pozitifliği ve 1 (%1,10) hastada del(17p) pozitifliği saptanırken kalan 88 (%92,60) hastada sitogenetik patoloji izlenmemiştir veya veri toplanamamasının nedeni laboratuvarımızdaki farklılık olabilir. Buna ek olarak, Engelhardt ve ark yaptığı çalışmada (20) da belirtildiği üzere, sitogenetik riskin R-MKİ'ye eklenmesi skrlamayı geliştirmekle birlikte, verilerin olmadığı durumda da bu skrlama geçerliliğini sürdürmektedir.

Çalışmamızda OHKHN hastalarına en sık eşlik komorbidite hipertansiyonu, bunu diyabet ile KRY izlemekteydi. Klinik pratik ve literatürden farklı olarak, HT gözlenen hastalarda genel sağ kalım süresinin daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,047$). Hipertansiyon tanılı hastalarda medyan sağ kalım süresi 110,79 ay olup, hipertansiyon tanılı olmayan hasta grubunda ise bu süre 91,94 ay idi. Merkezimiz 3.basamak bir eğitim araştırma hastanesi olup, Engelhardt ve ark (20) yaptığı çalışmaya benzer olarak, hastanemize daha sıklıkla zorlu vakalar ve geç y ař olmasına rağmen eşlik eden komorbid hastalıkları olan hastalar başvurmaktadır. Literatür ve klinik pratikten farklı olarak hipertansiyonu olan OHKHN hastalarında genel sağkalımın yüksek bulunmasının nedeni bu olabilir. Hasta çeşitliliğinin ve sayısının daha yüksek olduğu çalışmalarda, literatür ile uyumlu sonuçlar çıkacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, daha düşük bir R-MKİ skorunun, önemli ölçüde uzamış bir OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fit olarak sınıflanan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 109,73 ay iken, orta fit grubundaki hastalarda ise bu süre 75,31 ay idi. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki diğer çalışmalarla (20,21,34) benzerlik göstermektedir ancak kırılğan hasta grubumuzun olmaması nedeni bununla ilgili verimiz bulunmamaktadır.

Çalışmamızda nüks gözlenen OHKHN hastalarında genel sağ kalım süresinin nüks gözlenmeyen hastalara göre daha kısa olduğu saptandı ($p=0,008$). Nüks gözlenen hastalarda medyan sağ kalım süresi 90,35 ay olarak hesaplanmış olup, nüks gözlenmeyen hasta grubunda ise 125,36 ay olarak belirlenmesi literatür bilgisi ile uyumludur (35). Yine literatürdeki verilere (36) benzer şekilde Beta 2 düzeyi $\leq 5,5$ $\mu\text{g/g}$ olan hastalar için medyan sağkalım süresi 76,40 ay ve ölçüm sonucu $> 5,5$ $\mu\text{g/g}$ hastalar için 25,10 ay olarak hesaplanmış olup; sağkalım süresinin Beta 2 ölçüm değeri $\leq 5,5$ $\mu\text{g/g}$ olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda R-MKİ sınıflamasına göre fit olarak sınıflanan hasta grubu ile orta fit olarak sınıflandırılan hasta grubu arasında progresyonsuz sağ kalım süresinin anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmemiş olup ($p=0,453$) fit olarak sınıflanan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 47 ay iken, orta fit grubundaki hastalarda ise bu süre 45 ay olarak bulunmuştur. Bu bakıma literatürdeki indeks çalışmalardan (20) farklılık göstermekte olup, bunun nedeni hasta sayımızın kısıtlı olması ve kırılğan hastamızın olmaması olabilir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları arasında, tek bir kurumda retrospektif bir çalışma tasarımı olması, fit ve orta fit hasta olmasına karşın kırılğan hasta bulunmaması dolayısıyla myelom hasta grubunu yeterli olarak temsil edememesi ve bazı sitogenetik verilerin yetersiz olması sayılabilir. Bununla birlikte, çalışmamız OHKHN'ne uygun olarak seçilen görece iyi hasta grubunda bile R-MKİ'nin genel sağkalımı öngörmede başarılı olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1–20.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019;37(Suppl 1):62-5.
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412–7.
4. Kyle R, Benson J, Larson D, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood.* 2008;112(11):2709.
5. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221–7.
6. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1565–75.
7. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2011;118(17):4519–29.
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–46.
9. Medical C. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
10. Kleber M, Ihorst G, Groß B, et al. Validation of the Freiburg comorbidity index in 466 multiple myeloma patients and combination with the

international staging system are highly predictive for outcome. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2013;13(5):541–51.

11. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. Lancet. 2015;385(9983):2197–208.
12. Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, et al. Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. Haematologica. 2020;105(5):1183–8.
13. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). Leukemia. 2018;32(8):1697–712.
14. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020.
15. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 1996;335(2):91–7.
16. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). Leukemia. 2009;23(10):1904–12.
17. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014;28(5):1122–8.
18. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose Therapy with Single Autologous Transplantation versus Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(2):183–96.

19. Mair M, Straka C, Buratti T, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with multiple myeloma in South Tyrol: a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol.* 2020;99(5):1031–40.
20. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102(5): 910–21
21. Dold SM, Möller MD, Ihorst G, et al. Validation of the Revised Myeloma Comorbidity Index and other comorbidity scores in a multicenter German study group multiple myeloma trial. *Haematologica.* 2021;106(3):875–80.
22. Efficace F, Gaidano G, Petrucci MT, et al. Association of IMWG frailty score with health-related quality of life profile of patients with relapsed refractory multiple myeloma in Italy and the UK: a GIMEMA, multicentre, cross-sectional study. *Lancet Heal Longev.* 2022;3(9):e628–35.
23. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068–74.
24. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica.* 2016;101(9): 1110–19
25. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: Comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J.* 2011;1(9).
26. Engelhardt M, Ihorst G, Caers J, Günther A, Wäsch R. Autotransplants in older multiple myeloma patients: Hype or hope in the era of novel agents? *Haematologica.* 2016;101(11):1276–8.

27. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146–57.
28. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European myeloma network guidelines and future perspectives. *Haematologica*. 2018;103(2):197–211.
29. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):175–81.
30. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;17(2):89-96.
31. 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;364(29).
32. Saxe D, Seo EJ, Bergeron MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2019;(41):5–14
33. Mellors PW, Binder M, Ketterling RP, et al. Metaphase cytogenetics and plasma cell proliferation index for risk stratification in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(10):2236–2244.
34. Schoeller K, Ihorst G, Scheubeck S, et al. The Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) As a Promising Approach for Predicting Overall (OS)- and Progression-Free (PFS) Survival and Optimizing Therapy Strategies in Multiple Myeloma (MM) Patients (pts) - Comparative Analysis of 5 Comorbidity Indices (CI), Including Retro- and

Prospective Applicability. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):3474

35. Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(6):413–20.
36. Alexanian R, Barlogie B, Fritsche H. Beta2 microglobulin in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1985;20(4):345–51.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde destek ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a, Ana bilim dalı başkanımız Prof.Dr.Alparslan Ersoy'a, başhekimimiz Prof.Dr.Rıdvan Ali'ye ve Ana bilim Dalımız tüm öğretim üyelerine,

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

Başasistanlığım süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Mehmet Refik Göktuğ, Uzm. Dr. Seray Türe Aydın ve Uzm.Dr.Abdülkerim Duran'a

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Ayşenur Öztürk Arı, Dr.Merve Buldu, Dr. Elif Yiğit Ayhan olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma,

Üniversite yıllarından bugüne bilgi ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan Dr. Ezgi Kılıç Toros, Dr. Şebnem Şentürk başta olmak üzere Hurra ekibine,

Her anımda beni destekleyen canım arkadaşım Beren Öztürk'e,

Beni bugünlere getiren, hayatım ve tıp serüvenimin her aşamasında varlığıyla bana güç veren sevgili aileme,

Her daim elimi tutan, tezimde yönlendiren, yüreklendiren ve sonsuz sevgisiyle yanımda olan canım eşime,

Sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bahar DAKİKİ KORUCU

Aralık 2022

ÖZGEÇMİŞ

16 Mart 1992'de Ankara'da doğdum. İlköğretimi Bursa'da okuduktan sonra ortaöğretimi Fransa'da tamamladım. Liseyi Bursa Sami Evkuran Anadolu Lisesi'nde bitirdim. 2010'da Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2012-2013 yılları arasında 1 yıl Erasmus programı dahilinde Sorbonne Paris Nord Üniversitesi ve Avicenna hastanesinde staj yaptım. Temmuz 2018 de Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. 2015 Haziran-Ağustos ayları arasında Amerika'da Washington University in St.Louis'de 3 ay süreyle gözlemci doktor olarak bulundum. Eylül 2021 itibariyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Malign hematolojik hastalıklar, kök hücre nakli ve tümör immünolojisi alanlarıyla ilgilenmekteyim.