T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT

MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA CARG VE CRASH KEMOTERAPİ TOKSİSİTE SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hakan ÖZÇELİK

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bizlere yol gösteren, mesleğimden keyif almayı ve iyi bir hekim olmayı öğrendiğim Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma, çalışmanın her aşamasında bana destek olan, hematoloji bilim dalını sevmemi sağlayan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Elif Gülsüm Ümit'e, tez çalışmamın oluşmasındaki katkılarından ve emeklerinden ötürü sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Tezel'e, Hematoloji bilim dalı Uzm. Dr. Volkan Baş'a, bana zamanlarını ayırarak çalışmama katılan hematoloji polikliniğinde izlediğimiz değerli hastalarımıza, en sıkışık zamanlarımda beni destekleyen, beraber çalışmaktan zevk aldığım ve hep bir şeyler öğrendiğim sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm diğer iç hastalıkları kliniği çalışanlarına ve her zaman yanımda olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **2**
EPİDEMİYOLOJİ **2**
ETİYOLOJİ **3**
PATOGENEZ **4**
KLİNİK ÖZELLİKLER **5**
LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME **9**
TANI **10**
EVRELEME **12**
PROGNOSTİK FAKTÖRLER **13**
TEDAVİ **14**
GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**
BULGULAR **21**
TARTIŞMA **30**
SONUÇLAR **33**
ÖZET **34**
SUMMARY **36**
KAYNAKLAR **38**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AL : Hafif Zincir

ASCT **:** Otolog kök hücre transplantasyonu

BCMA : B hücresi olgunlaşma antijenini

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BMI : Body Mass İndex

DRD : Daratumumab, Lenalidomid, Deksametazon

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

FISH : Floresan in-situ hibridizasyon

G8 : Geriatrik tarama testi

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

ISS : Uluslararası evreleme sistemi

IMWG : Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu

KRD : Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon

LDH : Laktat Dehidrojenaz

MGUS : Önemi belirsiz monoklonal gammopati

MM : Multipl Miyelom

MNA : Mini Beslenme Değerlendirmesi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

OS : Ortalama Sağkalım

PDL-1 : Programlanmış hücre ölümü ligandı 1

SMM : Smoldering Multipl Miyelom

STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3

VCD : Bortezomib-Talidomid-Deksametazon

VEGF : Vasküler endotelyal growth faktor

VES-13 : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13

VRD : Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon

VTD : Bortezomib-Talidomid-Deksametazon

VTE : Venöz Tromboembolizm

vWf : von Willebrand faktörü

WBLDCT : Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), monoklonal proteinlerin aşırı üretimi ve kemik iliğindeki plazma hücrelerinin çoğalma ve farklılaşma bozukluğu ile karakterize bir hematolojik kanserdir (1). Bu kanserin tedavisi, son on yılda, hem yeni tanı hem de tekrarlayan hastalıkta geliştirilen tedavi stratejileri ile önemli ölçüde değişmiştir ve ortalama sağkalımda (OS) önemli bir iyileşmeye yol açmıştır (2). Ancak tedavinin ideal kombinasyonları, süresi ve doz düzenleme ile ilgili sorular hala tartışılmaktadır. MM, maliyetlerde belirgin bir artışla akut bir hastalıktan kronik bir hastalığa dönüşmüştür ve tedavinin amacı hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini koruyarak sağkalımı uzatmak olarak ortaya konmuştur (3). Çalışmamızın amacı, kanser tanısı sonrası tedavinin bireyselleştirilmesi için geliştirilen ayrıntılı değerlendirme yöntemlerinin MM tedavisindeki yerini ve önemini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin tek bir klondan çoğalması sonucu gelişen, günümüzde kür sağlanamayan kronik bir kanseridir. Fonksiyonel olmayan immünoglobulinlerin veya immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimine yol açan monoklonal plazma hücrelerinin kontrolsüz büyümesi ile karakterize hastalıktır. Bu immünoglobulinlerin birikmesi ile anormal monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücrelerle etkileşimi, anemi, kemik lezyonları, infeksiyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, yorgunluk ve ağrı gibi bir dizi son organ hasarına yol açar (4).

EPİDEMİYOLOJİ

Multipl miyelom (MM), özellikle ABD, Avustralya ve Batı Avrupa olmak üzere tüm dünyada sıklığı giderek artan bir plazma hücresi hastalığıdır. MM için risk faktörleri arasında yaş (ortalama tanı yaşı 69), ırk (Afrikalı Amerikalılarda iki kat fazla), cinsiyet (erkekler×% 1.5 risk altındadır) ve aile öyküsü bulunur. ABD'de, 2020 yılında 32.000 vakanın teşhis edildiği tahmin edilmektedir ve bu da tüm kanser teşhislerinin %1,8'ini oluşturmaktadır. MM bu sıklık ile dünyada en sık görülen 14. kanserdir. Mevcut insidansın yaklaşık 7/100.000 olması ile son 50 yılda %143'lük bir artış göstermektedir (5). İnsidans yaşla birlikte artar, hastaların sadece yaklaşık %40'ı 60 yaşın altında ve %2'si 40 yaşın altındadır. Uluslararası olarak, MM insidansı Afrikalı-Amerikalılar arasında en yüksektir, bunu Maoriler, Hawaiililer, İsrailli Yahudiler, Kuzey Avrupalılar, ABD ve Kanadalı beyazlar izlemektedir. En düşük oranlar Orta Doğu, Japonya ve Çin'de görülmektedir (6). ABD nüfusu içindeki etnik karşılaştırmada, siyah ırkta, beyaz ırka kıyasla neredeyse iki kat daha fazla MM oluşumunu gösterirken, Asya kökenli insanlar, özellikle Çinliler ve Japonlar'da çok daha düşük bir insidans bildirilmiştir (7).

1990'dan bu yana küresel olarak %126 ve ABD'de %40'ın üzerinde artarken küresel mortalite %94 ve ABD mortalitesi %18 oranında düşmüştür. ABD'de 5 yıllık sağkalım, hedefe yönelik yeni tedavilerin ve nakil tekniklerinin tanıtılmasıyla son on yılda iki kattan fazla artmıştır (5).

ETİYOLOJİ

Multipl miyelom (MM) ile ilgili yapılan biyolojik çalışmalar, MM'nin erken dönemlerinde anormal sınıf geçiş rekombinasyonunun rolünü desteklemektedir, bu da çevresel faktörlerin MM riskini artırmak için bu mekanizma ile etkileşime girebileceğini düşündürmektedir. Bu maruziyetler arasında yüksek dozlarda iyonlaştırıcı radyasyon, çiftçilik ve petrokimya endüstrilerinde mesleki maruziyet sayılabilir. Özellikle bu maruziyetlerin bir sonucu olarak meydana gelen DNA hasarı, kromozomal translokasyon, onkogen düzensizliği ve malign transformasyon riskini artırmak için sınıf değiştirme rekombinasyon süreci ile kolayca etkileşime girebilir (8).

Multipl miyelom ve radyasyon arasındaki ilişkiye yönelik farklı çalışmalar bulunmaktadır. Atom bombası üzerinden değerlendirilen iyonlaştırıcı radyasyon etkisi, Hiroşima ve Nagazaki atom bombasından kurtulanlarda yapılan çalışmalarda, MM insidansı üzerindeki ilişkide risk bildirilmiştir (9). Bir başka çalışmada MGUS (Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance **)**'tan MM'ye dönüşümün, maruz kalan kişilerde, maruz kalmayan kişilere göre daha hızlı olduğu görülmüş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (10). İlerleyen zamanlarda yapılan başka çalışmalarda MM için radyasyona bağlı aşırı risk olduğuna dair bir kanıt gösterilememiştir (11). Yapılan daha eski çalışmalarda, (Cuzick) radyasyona maruz kalan meslek grupları arasında önemli ölçüde artan bir rölatif risk bildirmiştir (12). Buna karşılık yapılan son çalışmalarda radyasyona maruz kalınması ile MM arasında risk değerlendirmesinde anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (13).

Brown ve ark, günde içilen sigara sayısına veya içilen yıllara göre değerlendirme yaptıklarında MM ile sigara içiciliği arasında ilişki olduğu gösterilmemiştir (17). Genel olarak, tütün kullanımına ilişkin bulgular, MM ile nedensel bir ilişkiyi desteklememektedir. Alkol tüketimi ve MM riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar sınırlı olmak ile birlikte, genel olarak alkol tüketimiyle ilişkili yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bulunamamıştır (18).

Yapılan birkaç çalışmada, obezite ve MM arasındaki ilişki için yüksek göreceli riskler bildirilmiştir (19). Kanadalı bir popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında, diyet ve yaşam tarzı faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra artan vücut kitle indeksi (VKİ) kategorileri ile

riskte önemli bir artış bildirilmiştir (20). Kore'de geniş bir erkek grubunda yapılan çalışmada, VKİ (25.0–29.9'a karşı 18.5–22.9) ile MM arasında bir ilişki bulunamamış (21).

Multipl miyelom ve belirli gıda grupları arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda et, süt ürünleri (yoğurt hariç) ve tahıl alımının sıklığı, ile MM riski önemli ölçüde ilişkili olarak bulunamamıştır. Öte yandan, Yugoslavya'da tereyağı alımı ile riskte artış olduğu belirtilmiş, İtalyan vaka kontrol çalışmasında ise sebzeler ve turpgiller ile MM ile arasında ters ilişki olduğu görülmüştür. Boffetta ve ark., yaptığı çalışmada hayvansal yağ, kızarmış yiyecekler veya meyve ve sebzelerin tüketimi ile MM riski arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (19).

PATOGENEZ

Diğer hematolojik malignitelerde olduğu gibi MM'de de sitogenetik, önemli bir prognostik parametre olarak değerlendirilmektedir. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) MM sitogenetik değerlendirme için en iyi yöntem olarak düşünülmüş olmak ile birlikte malign hücrelerin (morfolojik, immünolojik veya ayırma yoluyla) tanımlanması da gerekmektedir. Belli başlı kromozomal anormallikler arasında, t(4;14) ve t(14;16) translokasyonları ve del(17p) önemleri ile vurgulanmak ile birlikte sağkalım üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bununla birlikte, genetik olarak tanımlanmış alt gruplarda bile hastalık gelişiminde diğer faktörlerin (genetik veya başka türlü) rolünü düşündüren bir sonuç farklılığı gözlemlenmiştir (22).

Multipl miyelom hastalarında bağışıklığın, hastaların sağ kalımında önemli bir etken olduğu konusunda çok sayıda çalışma vardır. Şimdiye kadar yayınlanan incelemelerin çoğu, immünoterapi ve immün patogenez üzerine odaklanmıştır. MM hastalarında, bozulan bağışıklık sistemi işlev bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olan ve hatta hastalığın ilerlemesine yol açabilen sayısal ve işlevsel T hücresi anormallikleri tanımlanmıştır (23). $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri arasındaki anormal oran nedeniyle anormal T hücre cevabı, $CD4^+$ T hücrelerinin sayısındaki azalma ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) sayısındaki artış, MM'de daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (24). İşlevsel bozukluğa gelirsek programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PDL-1) gibi bağışıklık kontrol noktalarının anormal derecede yüksek cevabı, MM'de CTL hücrelerinin baskılanmasına yol açar (25).

Yapılan bazı çalışmalarda İnterlökin-1 (IL-1)'in MM'nin ilerlemesindeki rolünü ortaya koymuştur (26). IL-1 ekspresyonundaki düşüklük, İnterlökin-6 (IL-6)'nın daha düşük aktivitesine yol açar (27). IL-1 seviyelerinin MGUS ve Smoldering MM (SMM)'den aktif MM'ye geçişte bir neden olduğu bildirilmiştir (26). Artan IL-1 seviyesi, DNA hasarının ortaya

çıkmasına ve tümör hücresinin DNA mutasyonlarını indükleyecek olan kronik inflamasyona yol açabilir (28).

Multipl miyelom hücresi ayrıca sitokin salgılayabilir. IL-6, MM hücrelerinin çoğalmasında hayati bir rol oynar (27). Yüksek IL-6 seviyelerinin hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. IL-6 düzeyi yüksek (> 7 pg/mL) MM hastaları, düşük düzeyli (<7 pg/mL) (2,7'ye karşı 53.7 ay) hastalara kıyasla daha düşük sağkalım göstermektedir (29).

IL-6/STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) sinyali, Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) güçlendirilmesi yoluyla anjiyogenez yaratılmasını destekleyebildiğinden, IL-6/STAT3 sinyaliyle uyarım, Ras, Akt ve MAPK gibi MM proliferasyonu ile ilgili yolu da aktifleştirebilir (30). Kompleman ve adiponektin gibi diğer hücresel olmayan bileşenlerin MM gelişimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak prognostik değerini destekleyen veri bulunmamaktadır (31, 32).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Multipl miyelom gelişim sürecinde, normal plazma hücreleri, çeşitli uyarılar sonucunda malignleşerek MM hücrelerine dönüşür ve monoklonal protein veya M proteini adı verilen büyük miktarlarda anormal immünoglobulin üretir. Bu, sonuçta kemik hasarı veya böbrek sorunları gibi MM semptomlarına neden olur (33).

Multipl miyelom klinik görünümü son derece çeşitli olabilir. Klasik komplikasyonlar genellikle “CRAB” kısaltmasıyla kısaltılır: hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonlarından oluşur. Bu semptomların bir kombinasyonu, miyelom için tanısal şüpheyi daha fazla düşündürmelidir (34).

Anemi

Yeni teşhis edilen MM hastaların yaklaşık %70'inde anemi bulunur. Belirgin anemisi olan hastalar; yorgunluk, eforda dispne veya anjina ile başvurabilir. Rutin kanlarda asemptomatik ancak kalıcı bir anemi saptanabilir. Myeloma bağlı görülen anemi tipik olarak normokrom ve normositiktir ancak hafif makrositoz da görülebilir (34). En sık görülen altta yatan patofizyolojik mekanizma, kronik hastalık anemisi, eritropoietin eksikliği (kısmen böbrek yetmezliğine bağlı) ve kemoterapinin miyelosupresif etkileridir. Ancak miyelomdaki anemiden başka birçok faktör sorumlu olabilir veya buna katkıda bulunabilir. Kemoterapi sonrası tam remisyona ulaşan hastalarda anemi genellikle normale döner. Yanıt vermeyenler ve tekrarlayan miyelom hastalarında anemi hemen her zaman görülen bir bulgudur (35).

Monoklonal Proteinler

Monoklonal gamopatiler (paraproteinemiler), plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile ilişkili bir grup bozukluktur. Bu hastalık grubu ayrıca paraproteinemiler, disproteinemiler veya immünoglobulinopatiler olarak da adlandırılmıştır.

Her monoklonal protein (M-protein, miyelom proteini veya paraprotein), aynı sınıf ve alt sınıftan iki ağır (H) polipeptit zincirinden ve aynı tipte iki hafif (L) polipeptit zincirinden oluşur. Ağır polipeptit zincirleri IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE'dir (gama, alfa, mu, delta, epsilon). Hafif zincir türleri ise kappa (κ) ve lambdadır (λ). Agaroz jel elektroforezi, M-proteinlerinin varlığını taramak için tercih edilir. İmmünfiksasyon elektroforezi artık altın standarttır ve bir M-proteininin varlığını doğrulamak ve ağır zincir ile hafif zincir tipini ayırt etmek için yapılmalıdır (36).

Monoklonal gammopatileri poliklonal gamopatilerden ayırt etmek esastır çünkü monoklonal gammopatiler neoplastik veya potansiyel olarak neoplastiktir oysa poliklonal gammopatiler (her iki hafif zincir tipinde artışla birlikte) kronik karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar veya reaktif bir süreçten kaynaklanabilir (37).

Serum protein elektroforezi, multipl miyelom veya ilgili bozukluklardan şüphelenildiğinde veya açıklanamayan halsizlik veya yorgunluk, anemi, sırt ağrısı, osteopeni, osteolitik lezyonlar veya spontan kırıklar, eritrosit sedimantasyon hızı veya plazma viskozitesinde yükselme, hipergamaglobulinemi, hiperkalsemi varlığında yapılmalıdır.

İmmünfiksasyon, 0·2 g/l serum M-proteini ve 0·04 g/l idrar M-proteini tespit edecektir. Toplam protein konsantrasyonu, beta ve gama globulin seviyeleri ve kantitatif immünoglobulin değerlerinin tümü normal sınırlar içinde olduğunda bir M-proteininin bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Küçük bir M-proteini normal β veya γ alanlarında gizlenebilir ve kolayca gözden kaçabilir. Ayrıca, bir monoklonal hafif zincirin (Bence Jones proteinemi) mevcudiyeti, agaroz jel modelinde nadiren görüldüğü için immünofiksasyon gerektirir (36).

Kemik Hastalığı

Kemik hastalığı, hastaların yaklaşık üçte ikisinde tanı anında ve hemen hemen tüm hastalarda hastalıkları sırasında ortaya çıkan MM'nin en sık görülen özelliğidir (38). Son on

yılda MM tedavisindeki kayda değer ilerlemelere rağmen, iskelet tutulumunun sonuçları hala klinik olarak anlamlıdır. Kemik hastalığı, hastaların yaşam kalitesini bozar ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle görüntüleme, MM yönetiminde çok önemli bir rol oynamaktadır (39). İlk olarak, hastalıkla ilişkili son organ hasarının bir belirtecini temsil eden ve geleneksel olarak MM'yi teşhis etmek ve acil tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanılan litik kemik lezyonlarının saptanması için gereklidir (38).

Hiperkalsemi

Hafiften şiddetliye kadar değişebilen ve yaşamı tehdit edebilen hiperkalsemi, miyelomun en sık görülen metabolik komplikasyonudur ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Miyelom hastalarında hiperkalseminin birincil nedeni yaygın tümör kaynaklı kemik yıkımıdır (40). Kemik rezorbsiyonunun bir sonucu olarak kalsiyumun hücre dışı sıvıya akışıyla birlikte osteoliz ortaya çıkar (38). Böbrek yetmezliği ve artan renal tübüler kalsiyum geri emilimi de bu etkiye katkıda bulunur (41).

Miyelomla ilişkili hiperkalsemi için en iyi tedavi, genel olarak birincil tümörün başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasıdır. Son on yılda, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri olan salin takviyesi ve bifosfonatlar, kansere bağlı osteolitik kemik hastalığının tedavisinin ve PTHrP aracılı maligniteye bağlı hümoral hiperkalsemisinin yanı sıra miyelomun neden olduğu hiperkalseminin tedavisinin temel dayanağı hâline geldi (42).

Renal Yetersizlik

Böbrek hasarı, MM’nin ve diğer plazma hücre diskrazilerinin yaygın bir komplikasyonudur ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Bazıları nefrotoksik monoklonal Ig'nin sonucu olan ve bazıları paraprotein birikiminden bağımsız olan miyelomlu hastada çoklu patojenik mekanizmalar böbrek hasarına katkıda bulunabilir. Paraproteine bağlı böbrek hastalığının altında yatan patojenik mekanizmalar giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Serumdaki serbest hafif zincir miktarının belirlenmesi yeni başlangıçlı hastalığın tanısında ve nüksün daha erken saptanmasında fayda sağlamıştır. Yeni miyelom ajanları, bazı hastalarda böbrek yetmezliğini tersine çevirmede ve sonuçları iyileştirmede önemli umutlar göstermiştir (45).

Yüksek kreatinin klirensi ile tanımlanan, miyelom hastalarının yaklaşık yarısında başvuru anında böbrek yetmezliği mevcuttur ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Birlikte var olan böbrek hastalığının varlığı, terapötik seçenekleri ve kök hücre nakli uygunluğunu sınırlar (46). Böbrek hasarı, multipl miyeloma bağlı olan hastalarda akut böbrek hasarının düzelmemesi nedeniyle sağkalım bir yılın altına düşmektedir ve aslında, miyelom ile ilişkili böbrek hasarının geri

döndürülebilirliği, hasta sağkalımını sistemik kemoterapiye yanıttan daha fazla öngörmektedir (47).

Salgısal olmayan miyelom nadiren böbrek hasarı ile ilişkilidir. Neredeyse tüm miyelom vakalarının doğal seyrinin bir noktasında bir dereceye kadar böbrek yetmezliği gözlenir; 10 g/d'den fazla hafif zincir salgılayan hastaların %70'inde böbrek yetmezliği gelişirken, miyelomun nadir IgD formu olan bazı hastalarda hastalık sürecinde %100'ünde böbrek yetmezliği geliştiği görülmektedir (51).

Miyelomla ilişkili böbrek yetmezliği Ig'den bağımsız mekanizmalardan da kaynaklanabilir. Bu mekanizmalar arasında hiperkalsemi, ürik asit nefropatisi, hacim azalması, sepsis, rabdomiyoliz, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri yer alır (52). Nadiren, piyelonefrit veya plazma hücreleri tarafından doğrudan renal parankim invazyonu mevcut olabilir. Bifosfanatlar, miyelom hastalarında akut böbrek hasarı ile nadiren ilişkilendirilmiştir ve onun farmakolojik kuzeni pamidronat, FSGS ile ilişkilendirilmiştir (53).

İnfeksiyon

İnfeksiyon, MM hastalarında önde gelen morbidite ve ölüm nedenidir. infeksiyona karşı artan duyarlılık karmaşık ve çok faktörlüdür (60). 3000'den fazla yeni tanı konmuş MM hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, erken ölümlerin (< 6 ay) neredeyse %50'sinin infeksiyonlarla ilişkili olduğu gözlemlenmiş (46). MM hastalarında infeksiyona karşı artan duyarlılık, muhtemelen hipogamaglobulinemi dahil olmak üzere doğuştan gelen veya edinilmiş bağışıklık sistemindeki hastalıkla ilgili eksiklikler nedeniyle karmaşık ve çok faktörlüdür (dendritik hücrelerin, T hücrelerin ve doğal öldürücü hücrelerin sayısal ve fonksiyonel anormallikleri ve böbrek fonksiyon bozukluğu) (61).

Yakın tarihli bir çalışmada, eşleştirilmiş kontrollere kıyasla MM hastalarında bakteriyel bir infeksiyon geliştirme riski 7 kat ve viral infeksiyonlar 10 kat artmıştır (62). Önceki çalışmalar ayrıca, Epstein-Barr virüsü infeksiyonunun, MM'li ve MGUS hastalarda daha olası olduğunu göstermiştir (63). Ek olarak, MM hastalarında daha yüksek hepatit B virüsü infeksiyon oranları bulunmuştur (64). Tarihsel olarak, infeksiyonlar en çok tedavi edilmeyen hastalarda veya erken indüksiyon tedavisi gören hastalarda yaygın olarak görülmüş. Bu nedenle, yeni tanı konmuş MM hastalarının infeksiyonunun araştırılması ve infeksiyonlardan ölümün önlenmesi çok önemlidir (65). Huang et al., MM tanısından sonraki 90 gün içinde kan akımı infeksiyonu (BSI) olan hastaları takip ederek ileri ISS (Uluslararası evreleme sistemi) evresi (ISS evre III) ve kötü performans durumunun (ECOG> 2) bağımsız risk faktörleri

olduğunu belirtmiş ve patojenler Koagülaz negatif stafilokok ve *Escherichia coli* ana patojenler olarak gözlemlemişlerdir (66).

Hemostaz

Multipl miyelom hastalarında hastayı kanamaya ve ayrıca tromboza yatkın hale getiren çeşitli hemostatik anormallikler bildirilmiştir. Kanama ile ilişkili vWF, FVIII, disfibrinojenemi ve fibrinolizdeki anormalliklerin inhibisyonu tarif edilmiştir. MM'li 157 hasta ve MGUS 34 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, %25 hastada gözlenen, izole uzun PT en yaygın anormal pıhtılaşma testi olarak görülmüştür (67). MM'li hastalar, genel popülasyona kıyasla artmış venöz tromboembolizm (VTE) riski altındadır. Talidomid ve lenalidomid gibi immünomodülatör ajanların eklenmesi, özellikle yüksek doz deksametazon ve/veya antrasiklin bazlı kemoterapi ile birlikte kullanıldığında multipl miyelom hastalarında VTE insidansını önemli ölçüde artırır (68). Hemostatik anormallikler kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu anormallikleri olan hastaların çoğu asemptomatik olduğundan erken teşhis ve tedavileri prognozu iyileştirmeye yardımcı olacaktır (67).

Yeni tanı konmuş MM hastalarında tanı ve tedaviye başlandıktan sonraki ilk birkaç ayda VTE riski daha yüksektir. En yaygın lokalizasyon derin ven trombozudur (69). Risk faktörleri hastayla ilgili (ileri yaş, tromboz öyküsü, obezite, hareketsizlik, eşlik eden infeksiyonlar, majör hastalıklar, cerrahi ve hormon tedavisi), hastalıkla ve tedaviyle ilgili olabilir (70). Hastalıkla ilişkili risk faktörleri, monoklonal bileşenden (nadiren hiperviskozite veya doğal antikoagülanların inhibisyonu) veya inflamatuvar sitokinler tarafından sürdürülen hiper pıhtılaşmadan artmış von Willebrand faktörü (vWf), faktör VIII (FVIII), fibrinojen seviyeleri, düşük protein S seviyeleri, edinilmiş aktive protein C direncinden kaynaklanabilir (68). Melphalan ve prednizon gibi konvansiyonel tedavilerle ilişkili VTE, %1 ila %2'lik taban çizgisi, doksorubisin veya diğer kemoterapötik ajanların kullanımıyla en az iki katına çıkar. Ayrıca, talidomid veya lenalidomid ile de ilişkili VTE oranı artmaktadır (71). MM da artmış anjiyogenez hızının saptandığı hematolojik bir malignitedir (72). MM patogenezinde rol oynadığı düşünülen anjiyogenez aktivatörleri arasında VEGF bulunur (73).

LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme

Kemik hastalığı, MM'nin en sık görülen özelliğidir ve uç organ hasarının bir belirtecini temsil eder; tanıyı koymak ve tedaviye acil ihtiyacı dikte etmek için kullanılır (74). Bu nedenle görüntüleme, MM hastalarının yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Geleneksel radyografi

standart görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, osteolitik lezyonları saptamadaki düşük duyarlılığı ve tedaviye yanıtı değerlendirmedeki yetersizliği, tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (WBLDCT) gibi daha karmaşık tekniklerin kullanılmasını gerektirmiştir (38).

Avrupa Miyelom Ağı ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği klavuzları, MM ile ilişkili litik kemik lezyonlarının ilk değerlendirmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak WBLDCT'yi önermiştir. Manyetik rezonans görüntüleme, kemik iliği tutulumunun saptanması için altın standart görüntüleme yöntemi iken, PET/BT değerli prognostik veriler sağlar ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için tercih edilen tekniktir (38).

Laboratuvar

Serum protein elektroforezi, multipl miyelomdan şüphelenildiğinde yapılmalıdır. Serum protein elektroforezi, anormal monoklonal gamopati proteinlerinin tespiti için temel laboratuvar testidir. M proteini genellikle gama veya beta bölgelerinde sıklıkla görülen lokalize bir bant olarak izlenir, nadir durumlarda alfa-2-globulin bölgelerinde de görülebilir (75). Çok nadiren bi-klonal gamopati de görülebilir (76). MM hastalarının yaklaşık %70'inde anemi bulunur. Multipl miyelomun anemisi tipik olarak normokrom ve normositiktir ancak hafif makrositoz da görülebilir (34). Hafiften şiddetliye kadar değişebilen ve yaşamı tehdit edebilen hiperkalsemi, miyelomun en sık görülen metabolik komplikasyonudur ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (40). Yüksek serum β2 - mikroglobulin düzeyi, yüksek tümör kütlesini ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtır. MM'deki düşük serum albüminine esas olarak miyelom mikroçevresi tarafından salgılanan IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler neden olur (77).

TANI

Multipl miyelom ve ilgili bozuklukların teşhisi için Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterleri 2014 yılında revize edilmiştir. MM tanısı, kemik iliği muayenesinde %10 veya daha fazla klonal plazma hücresi veya biyopsi ile kanıtlanmış bir plazmasitoma kanıtına ek olarak bir veya daha fazla miyelom tanımlayan olayın varlığını gerektirmektedir. Miyelom tanımlayan olay, yerleşik CRAB özelliklerinden (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya litik kemik lezyonları) ve 3 spesifik biyobelirteçten oluşur: klonal kemik iliği plazma hücreleri ≥%60, serum serbest hafif zincir (FLC) oranı ≥100 (ilgili FLC seviyesi ≥ 100 mg/L) ve manyetik rezonans görüntülemede (MRI) bir ve daha fazla odak lezyonu.

MGUS, 3 g/dL'den az bir serum M-proteininin varlığı, kemik iliğinde %10'dan az klonal plazma hücrelerinin varlığı ve monoklonal gamopatiye bağlı organ veya doku hasarı ya da semptom olmaması ile karakterizedir (78).

Smoldering multipl miyelom (SMM), ≥3 g/dL serum M-proteini ve/veya %10-60 kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize, monoklonal gamopatiye bağlı organ veya doku hasarı ya da semptom olmamasıyla karakterize edilen asemptomatik bir hastalıktır (78).

Tablo 1. Multipl miyelom ve ilgili plazma hücre bozuklukları için Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tanı kriterleri (79)

Önemi belirsiz olan IgM olmayan monoklonal gamopati (MGUS)
3 kriterin tümü karşılanmalıdır: • Serum monoklonal protein (IgM olmayan tip) <3gm/dl • Klonal kemik iliği plazma hücreleri <%10* • Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarının olmaması
Smoldering MM
Her iki kriter de karşılanmalıdır: • Serum monoklonal proteini (IgG veya IgA) ≥3gm/dL veya idrar monoklonal proteini 24 saatte ≥500 mg ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri %10-60 • Miyelom tanımlayan olayların veya amiloidozun olmaması
Multipl miyelom
Her iki kriter de karşılanmalıdır: • Klonal kemik iliği plazma hücreleri ≥%10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemikte veya ekstramedüller plazmasitoma • Aşağıdaki miyelom tanımlayan olaylardan herhangi biri veya birkaçı: Altta yatan plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının kanıtı, özellikle: ✓ Hiperkalsemi: serum kalsiyumu >0·25 mmol/L (>1 mg/dL) normalin üst sınırından yüksek veya >2·75 mmol/L (>11 mg/dL) ✓ Böbrek yetmezliği: kreatinin klerensi <40 mL/dakika veya serum kreatinin >177 µmol/L (>2 mg/dL) ✓ Anemi: Normalin alt sınırının >2 g/dL altında hemoglobin değeri veya <10 g/dL hemoglobin değeri ✓ Kemik lezyonları: iskelet radyografisi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografisi-CT (PET-CT) üzerinde bir veya daha fazla osteolitik lezyon Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi ≥60% Dahil: karışmamış serum serbest hafif zincir (FLC) oranı ≥100 (ilgili serbest hafif zincir seviyesi ≥100 mg/L olmalıdır) Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında en az 1 odak lezyonu (en az 5 mm boyutunda)
Önemi belirsiz IgM Monoklonal gammopati (IgM MGUS)
3 kriterin tümü karşılanmalıdır: • Serum IgM monoklonal protein <3gm/dL • Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyonu <%10 • Altta yatan lenfoproliferatif bozukluğa bağlanabilecek anemi, yapısal semptomlar, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali kanıtı yok.
Hafif Zincir MGUS
Tüm kriterler karşılanmalıdır: • Anormal serum serbest hafif zincir (FLC) oranı (<0,26 veya >1,65) • İlgili hafif zincirin artan seviyesi (oran > 1,65 olan hastalarda kappa FLC'si arttı ve oranı < 0,26 olan hastalarda lambda FLC'si arttı) • İmmünfiksasyonda immünoglobulin ağır zincir ekspresyonu yok • Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının olmaması • Klonal kemik iliği plazma hücreleri < %10 • İdrar monoklonal protein <500 mg/24 saat
Soliter Plazmasitom
4 kriterin tümü karşılanmalıdır: • Klonal plazma hücrelerinin kanıtı olan kemik veya yumuşak doku biyopsisi kanıtlanmış soliter lezyonu • Klonal plazma hücrelerinin kanıtı olmayan normal kemik iliği • Omurga ve pelvisin normal iskelet incelemesi ve MRG'si (veya BT'si) (primer soliter lezyon hariç) • Lenfo-plazma hücre proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarının olmaması
Minimal kemik iliği tutulumu olan soliter plazmasitom
4 kriterin tümü karşılanmalıdır • Klonal plazma hücrelerinin kanıtı olan kemik veya yumuşak doku biyopsisi kanıtlanmış soliter lezyonu • Klonal kemik iliği plazma hücreleri < %10 • Omurga ve pelvisin normal iskelet incelemesi ve MRG'si (veya BT'si) (primer soliter lezyon hariç) • Lenfo-plazma hücre proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek hiperselemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarının olmaması

*Düşük riskli MGUS (IgG tipi, M protein <15 gm/L, normal serbest hafif zincir oranı) olan ve miyelom ile ilgili klinik özellik bulunmayan hastalarda kemik iliği ertelenebilir.

EVRELEME

Multipl miyelom için kullanılan iki ana evreleme sistemi, uluslararası evreleme sistemi (ISS) ve Durie-Salmon sistemidir. Revize edilmiş ISS, laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri ve FISH aracılığıyla tespit edilen kromozomal anormallikler gibi prognostik bilgiler ekler (5).

Tablo 2. Durie-Salmon evreleme sistemi (80)

EVRE I Düşük tümör kitlesi (plazma hücre sayısı < 0.6 $10^{12}/m^2$ (Kriterlerin hepsi olmalı)	1.Hemoglobin >10g/dl 2.Serum kalsiyumu <12 mg/dl 3.İskelet grafilerinde normal kemik yapısı veya sadece soliter plazmasitom 4.Yüksek M komponent üretim oranları Ig G değeri <5 g/dl Ig A değeri <3 g/dl Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti <4 g/24 saat
EVRE II Orta tümör kitlesi (plazma hücre sayısı 0.6-1.2 x $10^{12}/m^2$)	Evre I'e de evre III'e de uymayanlar
EVRE III Yüksek tümör kitlesi (plazma hücre sayısı >1.2 x $10^{12}/m^2$) (Kriterlerin hepsi olmalı)	1.Hemoglobin < 8.5g/dl 2. serum kalsiyumu >12 mg/dl 3.Yaygın litik kemik lezyonları 4.Yüksek M komponent üretim oranları Ig G değeri >7 g/dl Ig A değeri >5 g/dl Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti >12 g/24 saat

Serum kreatinine göre alt sınıflama A: Serum kreatinin < 2 mg/dl, B: Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl.

Tablo 3. Uluslararası evreleme sistemi (ISS) (81)

EVRE I	Beta-2-mikroglobulin < 3.5 mg/l Albümin ≥ 3.5 g/dl
EVRE II	Beta-2-mikroglobulin < 3.5 mg/l Albümin < 3.5 g/dl veya Beta-2-mikroglobulin 3.5-5.5 mg/l
EVRE III	Beta-2-mikroglobulin > 5.5 mg/l

Tablo 4. Miyelom için Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (82)

EVRE	Sıklık (hastaların yüzdesi)	5 yıllık sağkalım oranı (%)
EVRE I • ISS Evre I (Serum albümini >3.5, Serum beta-2-mikroglobulin <3.5) ve • Yüksek riskli sitogenetik yok • Normal LDH	%28	82
EVRE II • Ne Evre I ne de III	%62	62
EVRE III • ISS Evre III (Serum beta-2-mikroglobulin >5.5) ve • Yüksek riskli sitogenetik [t(4;14), t(14;16) veya del(17p)] veya Yüksek LDH	%10	40

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Epidemiyolojik verilerin analizleri, genetik faktörlerin, kronik antijenik uyarının, çevresel ve mesleki faktörlerin MM'nin patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (83). MM insidansının küresel olarak 100.000 kişide 2, Avrupa'da ise 100.000 kişide 6 olduğu tahmin edilmektedir (5). Bu veriler, bu neoplazmı ikinci en yaygın hematolojik malignite yapmaktadır. Terapötik yöntemlerin geliştirilmesindeki ilerlemelere rağmen, çoğu durumda hastalık hala tedavi edilemez durumdadır. MM'ye bağlı ölüm oranı oldukça yüksektir ve 2020'de ABD'de 12.830 ölüm olduğu tahmin edilmektedir; bu arada, Avrupa'da her yıl 31.000 hastanın öldüğü bildirilmiştir (84). Bu hastalık esas olarak 65 yaşın üzerindeki insanları etkiler ve hastaların tanı anındaki ortanca yaşı 70'tir (85). Hastalığın seyrinin prognostik faktörleri çeşitli şekillerde olabilir ve çok çeşitli gruplara ayrılabilir. 50 yaşın üzerindeki hastalarda sağkalım genç hastalardan önemli ölçüde daha kısa olduğundan, daha kötü bir prognozu gösteren en belirgin faktörün yaş olduğu inkâr edilemez (83).

1980'lerde, serum beta-2 mikroglobulin ($S\beta_2M$) tek ve en güçlü prognostik faktör olarak ortaya çıktı ve hayatta kalma süresinin basit, güvenilir bir göstergesi olarak kabul edildi (86). Daha sonra, C-reaktif protein ve albümin serum seviyeleri ve etiketleme indeksi veya akış sitometrisi hücre döngüsü (S fazı) analizi ile değerlendirilen kemik iliği plazma hücrelerinin proliferatif aktivitesi dahil olmak üzere diğer prognostik faktörler dahil edildi (87). Bildirilmiş diğer prognostik faktörler arasında hemoglobin düzeyi, hiperkalsemi, renal fonksiyon bozukluğu, düşük serum albumini, dolaşımda plazma hücre varlığı, plazma hücre işaretleme

indeksi ya da akım sitometrisi ile değerlendirilen proliferatif durum ve plazmoblastik morfoloji yer alır (88).

Multipl myelom'da sitokin ağı, tümör büyümesinde, ilerlemesinde ve yayılmasında rol oynar. Sitokinlerin, tipik olarak MM'nin seyrinde gözlenen kemik iliği yıkımında rol oynadığı da gösterilmiştir. MM hastalarında interlökinler, tümör nekroz faktörleri, büyüme faktörleri, interferonlar ve kemokinler gibi çoklu sitokin alt kümelerinin belgelenmiş aktivitesinin, hastalığın seyri için prognostik faktörler olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir (89).

Trizomiler ve IgH translokasyonları, birincil sitogenetik anormallikler olarak kabul edilir ve MGUS oluşumu sırasında ortaya çıkar. İkincil sitogenetik anormallikler olarak adlandırılan diğer sitogenetik değişiklikler, amplifikasyon(1q), del(1p), del(17p), del(13), RAS mutasyonları ve MYC'yi içeren ikincil translokasyonlar hastalık seyrinde meydana gelir. del(17p), amplifikasyon(1q), t(4;14), t(14;16) ve t(14;20)'nin varlığının yüksek riskli hastalığı yansıttığı kabul edilir (79).

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tarafından geliştirilen revize uluslararası evreleme sistemi (R-ISS), MM'de riski sınıflandırmak için t(4;14) ve t(14;16) translokasyonlarının ve 17p delesyonunun analizini gerektirmektedir (77).

Multipl miyelom hastalarında t(4;14) olumsuz prognozla ilişkilendirilmiş ve onu taşıyan hastalar yüksek risk kategorisinde sınıflandırıldırılmış (92). MM'nin %5'inde gözlenen translokasyonlar t(14;16) ve hastaların %2'sinden azında görülen t(14;20) sırasıyla MAF ve MAFB genlerini serbest bırakır. t(14;16) ve t(14;20), yüksek riskli sitogenetik faktörler olarak kabul edilir (90). t(11;14) olan yeni teşhis edilmiş MM hastaları standart risk olarak kategorize edilmiştir. t(6;14)'ün düşük prevalansı sağkalım tahminini engellese de bu translokasyon standart risk kategorisine dahil edilmiştir (93). Ploidi durumuna göre, MM genellikle hiperdiploid ve hiperdiploid olmayan MM olarak kategorize edilir. Öte yandan, özellikle hiperdiploid olmayan gruba ait kemoterapi ile tedavi edilen hastalar, daha agresif klinik özellikler ve daha kötü sonuçlar ile karakterize edilir(94). 1p delesyonları, MM'li hastaların %30'u kadarında gözlemlenmiştir. Del(1p), elde edilen verilere göre, transplanta uygun hastalarda daha kısa hayatta kalma süresi ile ilişkilidir (95). 1q ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (96).

TEDAVİ

Multipl miyelom hastalarında sağkalım açısından son 15 yılda önemli gelişmeler yaşanmıştır. MM tedavi yönetiminde, alkilleyici ajanlar ve kortikosteroidlere dışında başka tedavi rejimleri de vardır. Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid gibi immünmodülatör ajanlar (IMiD'ler), proteazom inhibitörleri (Bortezomib, carfilzomib ve ixazomib), SLAMF7'yi

hedefleyen monoklonal antikor Elotuzumab ve CD38'i hedefleyen monoklonal antikor daratumumab ve deasetilaz inhibitörü olan panobinostat diğer tedavi rejimleridir (79).

1960'ların sonlarında, melfalan ve prednizon, yeni teşhis edilmiş miyelom hastalarının birinci basamak tedavisi için ana seçenek olarak ortaya çıktı ve yirmi yılı aşkın bir süre bu şekilde kalmıştır (97). 1990'larda, randomize deneyler, otolog kök hücre transplantasyonunun (ASCT) geleneksel kemoterapiye kıyasla sağkalımı uzattığını ve ASCT'nin uygun hastalarda hastalığın erken döneminde veya nüks anında tedavi stratejisine dahil edilmesi gerektiğini gösterdi (98). ASCT'nin ortaya çıkmasının ardından melfalan maruziyetinin kök hücre hasadını etkileyebileceği endişesi nedeniyle MP kullanımı azalmıştır (99). Uzun yıllar boyunca, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon ve yüksek doz deksametazon, ASCT'ye aday olan hastalarda birinci basamak tedavi için ana seçeneklerdi. Son 10 yılda, talidomid, bortezomib, ve lenalidomid gibi aktif yeni ajanların ortaya çıkmasının ardından bu tür hastalar için ilk sıradaki rejimler önemli ölçüde değişti (100).

Yeni teşhis edilen miyelomun tedavisi hızla gelişmiştir. Başlangıç tedavisinin seçimi, temel risk faktörlerinden daha çok kök hücre nakli için uygunluğuna bağlıdır. Nakil için uygunluk önemlidir çünkü nakil için aday olmayan hastalarda başlangıç tedavisi öncelikle melfalan bazlı olurken, nakil adaylarında indüksiyon tedavisi olarak melfalan içeren rejimlerden kaçınılır. Bağımsız prognostik belirteçlere dayalı bir risk değerlendirmesi, esas olarak prognoz için önemlidir ancak başlangıç tedavisi seçimi içinde değeri olabilir. Örneğin, bortezomib bazlı rejimler, bazı yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda özel bir değere sahip olabilir (99).

Yüksek riskli miyelomlu hastalar, ardışık ASCT ile bile yaklaşık 2 yıllık medyan genel sağkalım ile kötü performans gösterme eğilimindedir. Bu hastalar için ana seçenek yeni terapötik stratejilerdir (101). Bortezomib içeren rejimler, hastalığın erken evrelerinde birincil tedavi olarak düşünülmelidir. En az üç ayrı çalışmada bortezomib, delesyonun olumsuz etkisinin üstesinden geliyor gibi görünmektedir (102).

Hastalar transplantasyona uygun olarak değerlendirildi ise kök hücre hasadından önce bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRD) ile yaklaşık 3-4 döngü indüksiyon tedavisi ile tedavi edilir (103). Lenalidomid başlangıç tedavisi olarak kullanılamıyorsa veya akut böbrek yetmezliği varlığında VRD yerine bortezomib-talidomid-deksametazon (VTD) veya bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) gibi diğer bortezomib içeren rejimler kullanılabilir. Hasattan sonra, hastalar ön hat ASCT tabi tutulabilir veya ASCT'yi ilk nüksetmeye kadar geciktiren indüksiyon tedavisine devam edebilir. Genel olarak, toksisiteyi en aza indirmek için tüm rejimlerde düşük doz deksametazon rejimi (haftada bir kez 40 mg) tercih

edilir (79). Randomize bir çalışmada, düşük doz deksametazon yaklaşımı, üstün sağkalım ve önemli ölçüde daha düşük toksisite ile ilişkilendirilmiştir (104). Daha genç hastalarda başlangıç tedavisi için yeni seçenekler arasında karfilzomib-lenalidomid-deksametazon (KRD), daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRD) ve daratumumab artı VRD yer alır. Ancak bu rejimlerin VRD'ye kıyasla etkisine ilişkin ek verilere ihtiyaç vardır (79).

Otolog kök hücre transplantasyonu için uygunluk yaş, performans durumu ve eşlik eden komorbiditeler tarafından belirlenir. Tüm hastalar, nakil uygunluğu açısından tanı anında değerlendirilmelidir. ASCT için uygunluğun belirlenmesi ülkeler ve kurumlar arasında farklılık gösterir. Avrupa'da, miyelom için ASCT öncelikle 65 yaşın altındaki hastalara sunulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde katı bir yaş sınırı kullanılmaz. Bunun yerine, kararlar bireysel bazda alınır ve kurumlar arasında değişiklik gösterebilir. Nakil uygunluğuna ve ASCT'nin zamanlamasına ilişkin karar, hastanın ihtiyaç ve isteklerini de dikkate almalıdır. Genel olarak, hastalar ASCT adayı olarak kabul edilmek için en azından aşağıdaki minimum gereklilikleri yerine getirmelidir: 78 yaşından küçük (Amerika Birleşik Devletleri) veya ≤65 yaşından (Avrupa), direkt bilirubin 2,0 mg/dL'den az, kronik stabil diyalizde olmadıkça serum kreatinin 2,5 mg/dL'den az, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 1 veya 2 (kemik ağrısına bağlı olmadıkça) ve New York Kalp Derneği işlevsel durum sınıfı I veya II. Tanı anında ASCT uygunluğunun belirsiz olduğu hastalar, aksi kanıtlanana kadar ASCT için potansiyel aday olarak kabul edilir (99). Yaş veya diğer komorbiditeler nedeniyle ASCT için aday olmayan yeni tanı almış MM hastalarında, başlangıç tedavisi yaklaşık 8-12 döngü boyunca VRD ile yapılır, ardından lenalidomid ile idame tedavisi uygulanır. VRD'ye alternatifler, daha önce tartışıldığı gibi VCD ve VTD'yi içerir (79).

Savunmasız Yaşlılar Anketi (VES-13)

Savunmasız Yaşlılar Anketi-13 (VES-13), yaşlı hastalar için iyi geliştirilmiş, basitleştirilmiş bir kırılganlık tarama aracıdır (106). VES-13, toplum içinde sağlığının bozulma riski olan yaşlı nüfusu saptamak amacıyla taramak için geliştirişmiş, basit bir işleve dayalı araçtır. Yapılan bazı çalışmalar, kanser popülasyonunda kırılganlığı taramada yararlı olduğunu göstermiştir. VES-13, kendi kendine uygulanan 13 maddelik bir araçtır. Maddeler, hastaların yaşı, kendi değerlendirdiği genel sağlık durumu, 5 fiziksel işlevsellik alanındaki işlevsel sınırlamalar ve 5 işlevsel yetersizlik alanıyla ilgilidir. 3 veya daha yüksek bir skorun, toplum içinde yaşayan yaşlılarda işlevsel gerileme ve ölüm oranı için öngörücü olduğu gösterilmiştir (107).

Geriatrik Tarama Testi (G8)

Geriatrik tarama testi (G8), sistemik tedavi gören kanserli yaşlı hastalar için en hassas kırılganlık tarama araçlarından biri olduğu kanıtlanmıştır (108). Sekiz maddeden oluşan G8 tarama aracını gıda alımı (madde A), kilo kaybı (madde B), vücut kitle indeksi (madde F), motor beceriler (madde C), psikolojik durum (madde E), ilaç sayısı (madde H), kendi sağlık algısı (madde P) yaş ile ilgili soruları içermektedir (109). Genel olarak, G8 puanı 0 (ağır derecede bozulmuş) ile 17 (hiç bozulmamış) arasında değişmektedir (110).

Mini Beslenme Değerlendirmesi (MNA)

Mini Beslenme Değerlendirmesi (MNA) testi, yaşlı kişilerde malnütrisyon için basit, girişimsel olmayan, iyi geçerliliği olan bir tarama aracıdır ve yetersiz beslenme riskinin erken tespiti için önerilir (111). Hastaların beslenme durumlarını tarama ve malnütrisyon acısından değerlendirilmesi için basit ve hassas bir araçtır (112). Yapılan çalışmalarda MNA kırılgan hasta popülasyonunu belirlemek için yararlı bir alternatif araç olarak gösterilmiştir (113). Yine yapılan başka çalışmalarda malnütrisyon riski taşıyan, hastanede yatan hastalarda beslenme ve fonksiyonel durum arasındaki ilişkinin çoğunun (sırasıyla MNA ve Barthel indeksi ile) kilo kaybı ve sarkopeni gibi kırılganlığın bazı temel özellikleriyle açıklandığını göstermiştir (114). Yaşlılarda beslenme riskinin potansiyel olarak çok faktörlü kaynağı nedeniyle, MNA'nın bu gereksinimi uygun şekilde karşıladığı görülmektedir (112). MNA, polikliniklerde, hastanelerde ve bakım evlerinde olan yaşlı hastalarda beslenme durumunun tek ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için geliştirilmiştir. Çeşitli dillere çevrilmiş ve dünya çapında birçok klinikte onaylanmıştır. MNA testi, basit ölçümler ve yaklaşık 10 dakikada tamamlanabilen kısa sorulardan oluşur (115).

Lawton ve Brody Günlük Yaşamın Enstrümantal Aktiviteleri Ölçeği

Lawton ve Brody Günlük Yaşamın Enstrümantal Aktiviteleri Ölçeği, toplum içinde bağımsız yaşamak için gerekli enstrümantal aktiviteleri geliştirme yeteneğini değerlendirmek için kullanılan bir ankettir (116). En yüksek 8 puan alınabilmektedir. 8 puan tam bağımsızlığı, 6-7 arası hafif bağımlılığı, 4-5 arası orta derecede bağımlılığı, 2-3 arası şiddetli bağımlılığı ve 0-1 arası toplam bağımlılığı gösterir. Gözlemciler arası ve gözlemciler arası yüksek güvenilirlik katsayılarına (0.94) ve yüksek test-tekrar test güvenilirliğine (0.95) sahiptir (117).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nca 09/07 karar numarası ve BAEK 2021/175 protokol kodu ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir (Ek-1). Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, 2021-2022 yılları arası başvuran, multipl miyelom tanılı 60 hasta dahil edildi. MM tanısı klinik, radyolojik, laboratuvar ve/veya histopatolojik kriterlerle konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi tüm ayrıntıları ile anlatılıp gönüllü olurları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaşının üstünde multipl miyelom tanısı almış hastalar
2. Araştırmanın önemini anlayabilecek zihinsel kapasiteye ve eğitime sahip olmak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaşın altındaki hastalar
2. Araştırmanın önemini anlayabilecek zihinsel kapasiteye ve eğitime sahip olmamak

Hastalara CARG VE CRASH toksisite skorları, lawton ve brody ölçeği, G8 skorlaması, MNA ve VES-13 ölçeği ile ilgili sorular yöneltilerek alınan cevaplar kaydedildi (Ek-2). Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, ECOG durumu, medeni durum, son 6 ayda düşme öyküsünün olup olmadığı, kendi ilacını kendi içip içmediği, yürüme güçlüğü olup

olmadığı, sosyal aktivite durumu, eğitim durumu, diyastolik kan basıncı, kilo kaybı, beslenme ve sindirim sorunu olup olmadığı, görme bozukluğu, işitme kaybı, idrar kaçırma, yürüme denge kusuru olup olmadığı, kullandığı ilaçları sorularak alınan bilgiler kaydedildi. Hastaların LDH ve GFR değerleri hastane sisteminden bakılarak kaydedildi. Tüm hastalara araştırmanın başında ilgili sorulara geçilmeden burun, kadife, cami, papatya, mor kelimelerinden herhangi üçü söylendi araştırma sonunda kaç tanesini hatırladığı sorularak kaydedildi.

Hastaların analizi öncesinde veriler kullanılan ölçeklerin değerlendirilmesine göre gruplanmıştır. Beden Kitle İndeksi (BKİ) kilo (kilogram)/(boy (m))^2 formülü kullanılarak hesaplandı ve kaydedildi. BKİ 18.5 ve altındaki hastalar zayıf, 18.5-24.9 arasındaki hastalar normal, 25 ve üzerindeki hastalar ise kilolu olarak değerlendirildi. Beslenme ölçeğinde MNA puanı 12-14 arasındaki hastalar normal beslenme durumunda, 8-11 puan arasında ise malnutrisyon riski altında, 0-7 puan arasındaki hastalar ise malnutre olarak değerlendirildi. ECOG performans değerlendirme Genel Bilgilerde belirtilen parametrelere göre ancak ECOG 3 ve 4 hastalar ve 0-1-2 hastalar olarak iki ayrı grupta ele alındı. Karnofsky performansı ise %60 ve üzeri hastalar ve %50 ve altı hastalar olarak iki grupta değerlendirildi. Charlson komorbidite indeksi 6 ve üzeri ve 5'in altı olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. CARG skoru 0-5 puan düşük risk, 6-9 puan orta risk, 10 ve üzeri puanlar ise yüksek risk olarak değerlendirildi. VES-13 ölçeğinde 3 ve üzeri puan hastalar kırılgan olarak değerlendirildi. 4 ve daha fazla ilaç kullanımı olan hastalar polifarmasi var olarak değerlendirildi. G8 indeksinde 14 ve daha az puan alan hastalar etkilenmiş olarak kabul edildi. IADL/Lawton ve Brody günlük aktivite değerlendirme değerlendirme için eşik değeri 6 olarak kabul edilerek, 5 ve altı puan alan hastalar bağımlı, 6 ve üzeri alan hastalar bağımsız olarak ele alındı.

Hasta yaşı, kanser türü, dozu, kullanılan kemoterapötik sayısı, hastanın hemoglobini, kreatinin klirensi, işitme kaybı varlığı, düşme öyküsü, kendi ilacını alıp alamama, kısa mesafe yürüme ve hastanın kendi algısı ile sağlık durumunun günlük yaşantısına etkisi parametrelerinden oluşan CARG skoru, 5in altında ise düşük, 6-9 arasında ise orta, 10 ve üzerinde ise yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. Bir diğer risk ölçeği olan CRASH skoru için ise, diyastolik kan basıncı, IADL skoru (<10'un altı etkilenmiş olarak ele alınacak şekilde), LDH yüksekliği, ECOG performans durumu, MNA ile beslenme durumu ve mini mental test ile bilişsel durumu değerlendirilmiş, 0-3 arası puan alan hastalar düşük, 4-6 puan alan hastalar orta-düşük, 7-9 puan alan hastalar orta yüksek ve 10 ve üzeri puan alan hastalar ise yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows (Lisans No: 10240642) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Student t testi, ikiden fazla grupta karşılaştırılması için ANOVA ve sonrasında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırma için ise Kruskal wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin ilişkisini ortaya koymak için Chi Square testi ve gerekli durumlarda Fischer Exact testi uygulandı. Tüm değerlendirmelerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Nisan 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında Hematoloji Servisi'nde ve Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen toplam 60 MM tanılı hasta dahil edildi.

Hastaların %43,3'ü (26 hasta) erkek, %56,7'si (34 hasta) kadındı. Yaş ortalaması 65,45 (minimum:37-maksimum:85) olarak saptandı. Hastaların 56'sı (%93,3) ECOG 0-1-2, 4'ü (%6,7) ECOG 3-4'tü. Hastalara son 6 ayda düşme öyküsü olup olmadığı sorulduğunda 12 (%20) kişide düşme öyküsü olduğu, 48 (%80) kişide düşme öyküsü olmadığı görüldü. Hastaların 50'si (%83,3) kendi ilacını kendisi içebiliyor iken 10 (%16,7) kişi yardım almaktaydı. 16 (%26,7) kişi yürüme güçlüğü çekerken 44 (%69,3) kişi çekmemekteydi. Hastaların 45'inde (%75) sosyal aktivitesi normal, 15'inde sosyal aktivite bozulmuş olarak görüldü.

Hastalar G8 ölçeği üzerinde değerlendirildiğinde 22 (%36,7) kişi normal olduğu, 38 (%63,3) kişi geriatrik değerlendirmeden fayda göreceği görüldü. MNA ölçeğine göre hastaları değerlendirdiğimizde 37'si (%61,7) normal, 13'ü (%21,7) risk altında, 10'u (%16,7) malnütre olarak değerlendirildi. VES-13 ölçeği üzerinden hastalara baktığımızda kırılgan olanlar 23 (%38,3) kişi, kırılgan olmayanlar 37 (%61,7) kişi olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2'si (%3,3) vücut kitle indeksine göre zayıf, 21'i (%35) normal, 37'si (%61,7) kilolu olduğu görüldü. 19 (%31,7) kişi 4 veya daha az ilaç içmekteyken 41 (%68,3) kişi 5 veya daha fazla ilaç içmekteydi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Multipl Miyelom hastalarında genel özellikler

Parametreler	**Sayı (%)**	
Yaş (ortalama-yıl)	65,45 (minimum 37, maksimum 85)	
Cinsiyet	Kadın	34 (%56.7)
	Erkek	26 (%43,3)
ECOG Performans Skoru	ECOG 0-1-2	56 (%93,3)
	ECOG 3-4	4 (%6,7)
Son 6 ayda düşme öyküsü	Var	12 (%20)
	Yok	48 (%80)
İlacını kendisi mi içiyor	Evet	50 (%83,3)
	Hayır	10 (%16,7)
Yürüme güçlüğü	Var	16 (%26,7)
	Yok	44 (%73.3)
Sosyal aktivitesi	Normal	45 (%75)
	Bozulmuş	15 (%25)
G8 ölçeği	Normal	22 (%36,7)
	Bozulmuş	38 (%63,3)
MNA	Normal	37 (%61,7)
	Risk altında	13 (%21,7)
	Malnütre	10 (%16,7)
VES-13	Kırılgan	23 (%38,3)
	Kırılgan olmayan	37 (%61,7)
Vücut kitle indeksi	Zayıf (<18,5 kg/m^2)	2 (%3,3)
	Normal (18,5-24,9 kg/m^2)	21 (%35)
	Kilolu (>25 kg/m^2)	37 (%61,7)
Polifarmasi (ilaç sayısı)	4 veya daha az ilaç	19 (%31,7)
	5 veya üzeri ilaç	41 (%68,3)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, **MNA**: Mini Beslenme Değerlendirmesi, **VES-13** : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13.

Çalışmaya katılan hastaların VES-13, MNA, G8, sosyal aktivite durumu, yürüme güçlüğü yaşayıp yaşamadığı, son 6 ayda düşme öyküsü olup olmadığı ve vücut kitle indeksi cinsiyet dağılımına göre istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde elimizde anlamlı bir p değeri elde edilemedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımına göre istatiksel analiz sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Multipl Miyelom hastalarının genel özelliklerinin cinsiyet dağılımına göre istatistiği

Paramatre		**Kadın**	**Erkek**	**p değeri**
Vücut kitle indeksi	Zayıf (<18,5 kg/m^2)	1	1	0,856
	Normal(18,5-24,9kg/m^2)	11	10	
	Kilolu (25 kg/m^2)	22	15	
Son 6 ayda düşme öyküsü	var	7	5	0,58
	yok	27	21	
Yürüme güçlüğü	var	11	5	0,2
	yok	23	21	
Sosyal aktivitesi	normal	25	20	0,503
	bozulmuş	9	6	
G8 ölçeği	normal	11	11	0,3
	bozulmuş	23	15	
MNA	normal	21	16	0,957
	Risk altında	7	6	
	Malnütre	6	4	
VES-13	Kırılgan	16	7	0,093
	Kırılgan olmayan	18	19	

G8: Geriatrik tarama testi, **MNA**: Mini Beslenme Değerlendirmesi, **VES-13** : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaş dağılımı 65 olarak bulunmuştu. Hastaların 65 yaş üstü ve altı kişileri cinsiyet dağılımına göre gruplayarak VES-13, MNA, G8 durumlarına göre istatistiksek olarak baktığımızda G8 ve MNA anlamlı bir p değeri elde edilemedi. VES-13 ölçeği ile değerlendirildiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlendi (p=0.01). İleri yaşlarda ve cinsiyete göre bakıldığında MM hastalarında VES-13 ölçeğinin anlamlı risk taşıdığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımının VES-13, MNA, G8'e göre istatiksel analiz sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Multipl Miyelom hastalarında VES-13, MNA ve G8 ölçeklerinin yaş ve cinsiyet dağılımına göre istatistiği

Paramatre		**64 yaş ve altı**		**65 yaş ve üstü**		**P değeri**
		kadın	**erkek**	**kadın**	**erkek**	
G8 skoru	Normal	7	8	3	4	0,28
	Bozulmuş	9	5	15	9	
MNA	Normal	11	10	10	6	0,95
	Risk altında	2	3	5	3	
	Malnütre	3	0	3	4	
VES-13	Kırılgan	5	1	14	5	0,010
	Kırılgan olmayan	11	12	4	8	

G8: Geriatrik tarama testi, **MNA**: Mini Beslenme Değerlendirmesi, **VES-13** : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13.

Çalışmaya katılan hastaları 65 yaş üstü ve altı kişileri ECOG dağılımına göre gruplayarak VES-13, MNA, G8 ölçeklerine göre istatistiksel analizi yapıldı. G8'e göre yaş ve ECOG parametresi açısından bakıldığında p:0,286, MNA göre p:0,007 VES-13'e göre p:0,026 olarak görüldü. VES-13 ve MNA skorlarının MM hastalarının yaş ve ECOG durumuna göre bakıldığında ileri yaş ve ECOG performans durumunun kötü olduğu kişilerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu grupta anlamlı risk taşıdıkları görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı ve ECOG performans durumunun VES-13, MNA ve G8'e göre istatiksel analiz sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Multipl Miyelom hastalarında VES-13, MNA ve G8 ölçeklerinin yaş dağılımı ve ECOG skoruna göre istatistiği

		64 yaş ve altı		65 yaş ve üstü		P değeri
		ECOG 0-1-2	ECOG 3-4	ECOG 0-1-2	ECOG 3-4	
G8 ölçeği	Normal	15	0	7	0	0,286
	Bozulmuş	13	1	21	3	
MNA	Normal	21	0	16	0	0,007
	Risk altında	5	0	6	2	
	Malnütre	2	1	6	1	
VES-13	Kırılgan	5	1	16	3	0,026
	Kırılgan olmayan	23	0	12	0	

G8: Geriatrik tarama testi, **MNA**: Mini Beslenme Değerlendirmesi, **VES-13** : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13.

Çalışmaya katılan hastaları ECOG 0-1-2 ve ECOG 3-4 olarak gruplayıp VES-13 ölçeği ile değerlendirdiğimizde p:0,026 olarak görüldü. VES-13 ölçeğinin, hastaların ECOG performans durumunun kötü olması durumunda anlamlı risk taşıdığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların VES-13 ve ECOG performans durumunu gösteren istatiksel analiz sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Multipl Miyelom hastalarında VES-13 ölçeğinin ECOG skoruna göre istatistiği

		VES-13		Total	P değeri
		Kırılgan olmayan	Kırılgan		
ECOG	ECOG 0-1-2	35	21	56	0.026
	ECOG 3-4	0	4	4	
TOTAL		35	25	60	

VES-13 : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

Çalışmaya katılan hastaları 4 veya altı ilaç ve 5 veya üstü ilaç kullanım durumu ile VES-13 ölçeği ile değerlendirdiğimizde p:0,001 olarak görüldü. VES-13 ölçeği, hastaların polifarmasi durumu ile değerlendirdiğinde polifarmasi durumu olan kişilerde anlamlı risk taşıdığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların VES-13 ve polifarmasi durumunu gösteren istatiksel analiz sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Multipl Miyelom hastalarında VES-13 ölçeğinin polifarmasiye göre istatistiği

		VES-13		**Total**	**P değeri**
		Kırılgan olmayan	**Kırılgan**		
Polifarmasi (ilaç sayısı)	4 ve altı	17	2	19	0,001
	5 ve üzeri	18	23	41	
Toplam		35	25	60	

VES-13 : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13.

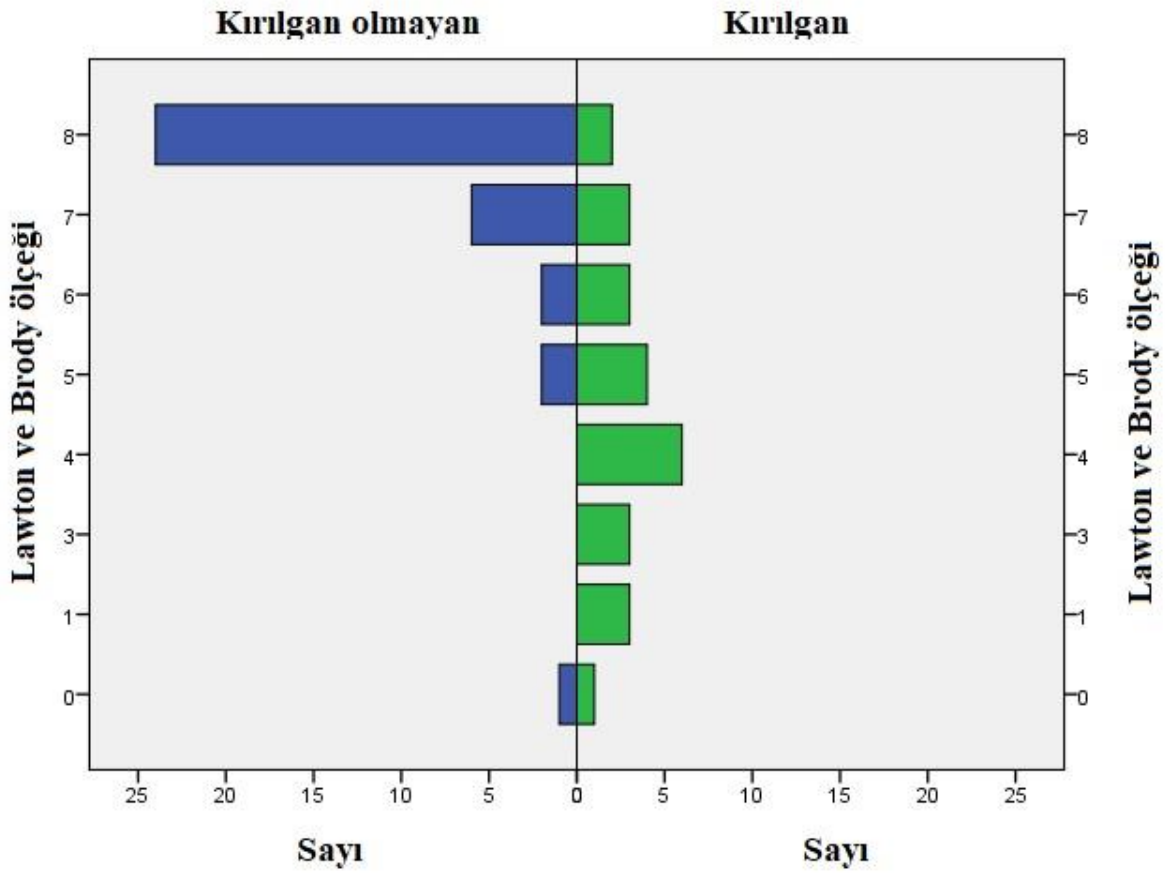
Çalışmaya katılan hastaların VES-13 ölçeği ile lawton brody ölçeği ile değerlendirdiğimizde VES-13 ölçeğinde kırılgan olmayan grubun lawton brody değeri 7.31±1,53 kırılgan olan grubun Lawton Brody değeri 4,44± 2,20 olarak elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların VES-13 Ölçeği ve Lawton Brody Ölçeği arasındaki ilişki Tablo 11'de ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Multipl Miyelom hastalarında VES-13 ölçeğinin, Lawton ve Brody ölçeği ile ilişkisi

	VES-13	**Sayı**	**Ortalama değer**
Lawton ve Brody Ölçeği	Kırılgan olmayan	35	7.31±1,53
	Kırılgan	25	4,44± 2,20

VES-13 : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13.



Şekil 1. VES-13 ve IADL/Lawton Brody ölçeklerine göre hasta dağılım grafiği

CARG Skoru ele alındığında, 32 hastanın düşük risk grubunda olduğu (%53.3), 11 hastanın orta risk grubunda olduğu (%18.3), 17 hastanın ise yüksek risk grubunda olduğu (%28.3) gözlendi. CARG skoru bileşenlerinden olduğu için yaş, tedavi tipi, IADL değerlendirmeleri CARG ile kıyaslanmamıştır. VKİ'nin değişimi ve nutrisyonel durumları CARG ile etkili bulunmamıştır (p=0.498 ve 0.197), ancak geriatrik değerlendirme bileşenlerinden olan kırılganlık değerlendirme ölçeği VES13 ele alındığında kırılgan olmayan 35 hastanın 32'si düşük CARG skoru gösterir iken, kırılganlık izlenen 25 hastanın 17'sinde yüksek, kalan 8'inde ise orta CARG skorları gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlılık izlenmiştir (p=0.000). Polifarmasi tespit edilen 41 hastanın 16'sı yüksek CARG skoru, 7 si orta, 18'i ise düşük risk grubunda yer alır iken, polifarmasi tespit edilmeyen 19 hastanın 14'ü düşük CARG risk grubunda yer almıştır. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.024).

CARG skorunun gücünü G8 sağlık değerlendirme anketi ile kıyasladığımızda G8 sağlık durumu bozulmuş bulunan 38 hastanın yalnızca 15'i düşük CARG grubunda iken, G8 sağlık

durumu etkilenmemiş bulunan 22 hastanın 17'sinin düşük CARG grubunda olduğu izlenmiştir ve bu dağılım, istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p=0.018). ECOG performans durumu gibi etkinliği ispatlanmış bir değerlendirme yönteminin CARG skoru ile karşılaştırmasında ECOG 3-4 olan hastaların hemen tamamı orta-yüksek CARG skoru göstermiştir, hasta sayısı az olmak ile birlikte bu dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.007).

Tablo 12. Multipl Miyelom hastalarında VES-13 ölçeğinin, G8 ölçeğinin, polifarmasinin ve ECOG performans durumlarının CARG skoru ile ilişkisi

		CARG skorları			p değeri
		Düşük	**Orta**	**Yüksek**	
VES13	Kırılgan		8	17	0.000
	Kırılgan değil	32	3		
Polifarmasi	Var	18	7	16	0.024
	Yok	14	4	1	
G8	Etkilenmiş	15	9	14	0.018
	Etkilenmemiş	17	2	3	
ECOG	0-2 (iyi)	32	8	16	0.007
	3-4 (kötü)	0	3	1	

VES-13 : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13, **G8:** Geriatrik tarama testi, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

CRASH skorlama sistemi ele alındığında 16 hasta düşük (%26.7), 21 hasa düşük orta risk (%35), 10 hasta orta-yüksek risk (%16.7) ve 13 hasta ise yüksek risk grubunda (%21.7) olarak değerlendirildi. Skorlama sistemi bileşenleri olan IADL, nutrisyonel durum ve ECOG performans durumu ile ilgili ek değerlendirme yapılmadı. Kırılganlık ele alındığında VES13 ile kırılgan olduğu tespit edilen 25 hastanın 13'ü yüksek 10'u ise orta-yüksek risk grubunda idi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlendi (p=0.000). Polifarmasi ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek CRASH skoru olan 13 hastanın tamamında polifarmasi izlenir iken, düşük gruptaki 16 hastanın 5 inde polifarmasi olduğu gözlendi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Sağlık durumu değerlendirme ölçeği G8 ele alındığında sağlık durumu normal bulunan 22 hastanın yalnızca 3'ü yüksek riskli iken, sağlık durumu bozulmuş bulunan 38 hastanın 10'u yüksek, 10'u orta yüksek, 12'si orta düşük bulundu ve bu dağılım istatistiksel anlamlı olarak gözlendi (p=0.008).

Tablo 13. Multipl Miyelom hastalarında VES-13 ölçeğinin, G8 ölçeğinin ve polifarmasinin CRASH skoru ile ilişkisi

		CRASH				p değeri
		Düşük	**Düşük-Orta**	**Orta-Yüksek**	**Yüksek**	
VES13	Kırılgan	0	2	10	13	0.000
	Kırılgan değil	16	19	0	0	
Polifarmasi	Var	5	15	8	13	0.001
	Yok	11	6	2	0	
G8	Etkilenmiş	6	12	10	10	0.008
	Etkilenmemiş	10	9	0	3	

VES-13 : Savunmasız Yaşlılar Anketi-13, **G8:** Geriatrik tarama testi.

TARTIŞMA

Onkolojik hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi önemli bir husustur çünkü malnütrisyon kanserli yaşlı hastalarda sık görülen bir sorundur ve klinik prognozu ve yaşam kalitesini kötü yönde etkilemektedir (118). Yapılan bir çalışmada MM'li hastalarda ileri evre hastalık durumları, ya karbonhidrattan yüksek diyetle beslenmeleri ya da karbonhidrattan düşük-yüksek doymuş yağlarla beslenmeleri ile ilişkili olarak değerlendirilmiş. Yüksek karbonhidratlı diyetin kötü prognozla ilişkili olan beta-2 mikroglobülinin gibi parametrelerle ilişkili bulunmuştur (119). Hastaların yetersiz beslenme durumu, kırılganlık patogenezinde çok önemli bir rol oynar ve beslenme müdahaleleri ile hastaların kırılganlıkları etkili bir şekilde azaltabilir veya eski hâline getirebilir. MNA gibi çok sayıda beslenme tarama aracı oluşturulmuş ve yaşlı hastalar için onaylanmıştır (118). Bizim çalışmamızda MNA ölçeğine göre değerlendirdiğimizde toplam 60 hastanın 37'sinin normal beslenme durumunda olduğu, 13 hastanın risk altında olduğu, 10 hastanın ise malnutre olduğu gözlendi. Yaşın etkisini ele aldığımızda hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak ayrılır ise, malnutrisyon riski olan ve aşikar malnutrisyonu olan hastaların tüm yaş gruplarında benzer olduğu gözlendi. Benzer şekilde cinsiyetin de malnutrisyon ile ilişkili olmadığını gözlemledik. Prognoz açısından önemli olduğu ispatlanmış bir parametre olan ECOG performansı ele alındığında, anlamlı şekilde, iyi beslenme durumu olan hastaların daha ziyade iyi performans sergilediği gözlenmiştir. Bu bakış açısı ile iyi beslenme durumunun myelom prognozuna da olumlu etki edeceği düşünülmüştür.

Multipl miyelom'lu hastaların günlük yaşam aktiviteleri, çeşitli ilerleyen hastalık semptomlarından ve yorgunluk, kemik ağrısı, mide bulantısı, anemi ve ishal gibi tedaviye bağlı yan etkilerden ciddi şekilde olumsuz etkilenebilir (120). Yapılan bir çalışmada MM hastalarında tanıdan sonraki ilk 12 ay boyunca hastaların giderek bağımsızlığını ve günlük

aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini kaybettiği gösterilmiş (121). Yapılan başka çalışmalarda MM hastalarındaki işlevsel düşüşün, MM tanısı olmayan aynı yaştaki kişilerdeki düşüşten önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ancak diğer onkolojik gruplarla benzer olduğunu bulmuşlardır (122). Bizim çalışmamızda hastaların günlük aktivitelerini IADL/Lawton-Brody ölçeği ile değerlendirdiğimizde 60 hastanın 34'ünün günlük aktiviteler açısından etkilenmiş olduğu gözlendi. Bu etkilenme VES-13 kırılganlık ile birleştirildiğinde günlük aktiviteleri etkilenmiş hastaların büyük çoğunluğunun kırılgan olduğu gözlendi (Tablo 10). Kırılganlık ve günlük aktivitelerin ilişkisinin hastaların tedavi seçimleri ve takibinde kullanılabilecek parametreler olduğu düşünüldü.

Multipl miyelom daha çok yaşlıları etkileyen hematolojik bir malignitedir. Genel hasta popülasyonu itibarıyla üçte biri tanı anında 75 yaşın üzerindedir. Ayrıca, en az %30'u hem hastalıkla ilgili semptomlar hem de (yaşa bağlı) fiziksel kapasitedeki düşüş, komorbiditelerin varlığı, kırılganlık, polifarmasi, beslenme durumu ve bilişsel bozukluk nedeniyle kırılgan oldukları görülmüştür (123). Kırılganlığı performans durumu ile birlikte değerlendirdiğimizde prognostik gücü ispatlanmış bir parametre olan ECOG performans değerlendirmenin VES-13 kırılganlık ile paralel olduğu gözlendi. VES-13'ün myelom hastalarında hastaların değerlendirilmesinde önemli ve geçerli kabul edilebilecek bir ölçek olduğu düşünülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, çoklu ilaç kullanımının gerek hayat kalitesini, gerek ise de sağkalıma etkili olabileceği düşünülmektedir (124). Olumsuz etkiler, artan sağlık bakım maliyetlerini, advers ilaç olaylarını ve ilaç etkileşimlerini, bilişsel bozulmayı, düşmeleri ve beslenme bozukluğunu içermektedir (125). Kliniğimizde yürütülmüş bir çalışmada myelom hastalarında polifarmasinin gerek düşme riski, gerek ise de hastalık sonlanım noktaları açısından olumsuz etkili olduğu gösterilmiştir (124). Çalışmamızda 41 hastada polifarmasi varken 19 kişide polifarmasi olmadığı gözlenmiş, polifarmasi durumunu VES-13 ölçeği ile değerlendirdiğimizde kırılganlığı yüksek izlenen hastalarda çoklu ilaç kullanımının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme (CGA), yaşlı bir kişinin fonksiyonel, psikolojik ve beslenme durumları, bilişi, sosyal desteği ve komorbiditesinin multidisipliner bir değerlendirmesidir. Bu değerlendirme geriatrik sorunları tespit edebilir ve potansiyel olarak hastaların hayatta kalma, fiziksel ve bilişsel durumunu düzeltmenin yanı sıra yaşlı bir kişinin evde daha uzun süre yaşama olasılığını artırır (126). G8 tarama ölçeği ile çalışmadaki hastaları yaş grupları (65 yaş altı ve üstü) cinsiyet, ECOG performanslarına göre istatistiksel analizine baktığımızda anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Hasta sayısının bu ilişkiyi göstermekte etkili

olabileceği, daha fazla hastanın değerlendirilmesi ile bu ölçeğin değerinin değişebileceği düşünülmüştür.

CARG ve CRASH değerlendirme sistemleri ile ileri yaşlı lenfoma hastalarında yapılan bir çalışmada 30 hastanın 16'sında grade 3 ve üzerinde olan, 9'unda tedavinin ertelenmesine yol açan yan etkiler izlenmiş, yüksek risk CARG ve CRASH skorlarının bu yan etkiler ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (127). Hematolojik kanserlerde kemoterapi toksisitesinin öngörülmesi ile ilgili literatürde çalışma ve veri az olmak ile birlikte genel kanser hastaları ile yapılan ülkemizden bir çalışmada 65 yaş üzeri 208 hastanın değerlendirilmesinde CARG skoru hem VES13 hem de G8 ile ilişkili bulunmuştur (128). Bu güncel çalışma ile birlikte, gerek hematolojik kanserlerde gerek ise de diğer solid tümörlerin tedavisinde tedavi öncesinde bakılması ve buna göre geriatrik değerlendirmenin zenginleşmesi gereği önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde CARG skoru, CRASH skoru ile birlikte anlamlı bulunmuş, VES13 ve G8 gibi sağlık değerlendirme ölçekleri ile ilişkili gözlenmiştir. Bu bağlamda daha fazla hasta ile hasta takibinin daha uzun olması ve hastalık sonlanım noktalarının belirlenmesi ile bu skorların etkinliği ve ön görü gücünü ortaya koyabileceğimiz kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

1. Malnutre hastaların ECOG performans açısından anlamlı risk taşıdığı görülmüştür.
2. Kırılganlık ve günlük aktivitelerin ilişkisinin hastaların tedavi seçimleri ve takibinde kullanılabilecek parametreler olduğu düşünülmüştür.
3. VES-13'ün myelom hastalarında hastaların değerlendirilmesinde önemli ve geçerli kabul edilebilecek bir ölçek olduğu düşünülmüştür.
4. Kırılganlığı yüksek izlenen hastalarda çoklu ilaç kullanımının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.
5. ECOG performans skoru kötü multipl miyelom hastalarının kırılganlık değerlendirmesinde yüksek risk taşıdıkları görülmüştür.
6. Geriatrik değerlendirmede hastaların yaş, cinsiyet ve ECOG performanslarına göre değerlendirdiğimizde risk açısından anlamlı olmadıkları görüldü bunda sosyokültürel çevrenin ve çalışmadaki hasta sayısının etkili olabileceği düşünüldü.
7. CARG ve CRASH toksisite skorlarının hematolojik kanserlerde tedavi öncesi kemoterapi toksisitesinin öngörülmesinde faydalı olacağı düşünülmüştür.

ÖZET

Kronik bir hastalık olan multipl miyelom da tedavinin amacı hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini koruyarak sağkalımı uzatmaktır. Çalışmamızın amacı, kanser tanısı sonrası tedavinin bireyselleştirilmesi için geliştirilen ayrıntılı değerlendirme yöntemlerinin MM tedavisindeki yerini ve önemini ortaya koymaktır. Bu çalışmada, multipl miyelom tanılı hastalarda CARG ve CRASH kemoterapi toksisite skorlarını Savunmasız Yaşlılar Anketi-13, Geriatrik Tarama Testi, Mini Beslenme Değerlendirmesi, Lowton-Brody ölçeği, polifarmasi ve ECOG performans durumuna göre değerlendirerek yaşam kalitesini belirlemede olan etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, 2021-2022 yılları arası başvuran, multipl myelom tanılı 60 hasta dahil edildi. Hastaların performans durumu "Eastern Cooperative Oncology Group" performans skalası kullanılarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara Savunmasız Yaşlılar Anketi-13, Geriatrik Tarama Testi, Mini Beslenme Değerlendirmesi ve Lawton ve Brody Günlük Yaşamın Enstrümantal Aktiviteleri Ölçeği uygulandı.

CRASH skorlama sistemi kırılganlık ile değerlendirildiğinde, VES13 ile kırılgan olduğu tespit edilen 25 hastanın 13'ü yüksek, 10'u ise orta-yüksek risk grubunda idi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlendi (p=0.000). Polifarmasi ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek CRASH skoru olan 13 hastanın tamamında polifarmasi izlenir iken, düşük gruptaki 16 hastanın 5 inde polifarmasi olduğu gözlendi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Sağlık durumu değerlendirme ölçeği G8 ele alındığında sağlık durumu normal bulunan 22 hastanın yalnızca 3'ü yüksek riskli iken, sağlık durumu

bozulmuş bulunan 38 hastanın 10'u yüksek, 10'u orta yüksek, 12'si orta düşük bulundu ve bu dağılım istatistiksel anlamlı olarak gözlendi (p=0.008).

CARG Skoru geriatrik değerlendirme bileşenlerinden olan kırılganlık değerlendirme ölçeği VES13 ile ele alındığında, kırılgan olmayan 35 hastanın 32'si düşük CARG skoru gösterir iken, kırılganlık izlenen 25 hastanın 17'sinde yüksek, kalan 8'inde ise orta CARG skorları gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlılık izlenmiştir (p=0.000). Polifarmasi tespit edilen 41 hastanın 16'sı yüksek CARG skoru, 7 si orta, 18'i ise düşük risk grubunda yer alır iken, polifarmasi tespit edilmeyen 19 hastanın 14'ü düşük CARG risk grubunda yer almıştır. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.024).

CARG skorunun gücünü, G8 sağlık değerlendirme anketi ile kıyasladığımızda G8 sağlık durumu bozulmuş bulunan 38 hastanın yalnızca 15'i düşük CARG grubunda iken, G8 sağlık durumu etkilenmemiş bulunan 22 hastanın 17'sinin düşük CARG grubunda olduğu izlenmiştir ve bu dağılım, istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p=0.018). ECOG performans durumu gibi etkinliği ispatlanmış bir değerlendirme yönteminin CARG skoru ile karşılaştırmasında ECOG 3-4 olan hastaların hemen tamamı orta-yüksek CARG skoru göstermiştir, bu dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.007).

Hematolojik kanserlerde tedavi öncesinde CARG ve CRASH skorlarının bakılması ve buna göre geriatrik değerlendirmenin zenginleşmesi gereği önemlidir. Bizim çalışmamızda da CARG skoru, CRASH skoru ile birlikte anlamlı bulunmuş, VES13 ve G8 gibi sağlık değerlendirme ölçekleri ile ilişkili gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CARG , CRASH, Geriatrik Tarama Testi, Kırılganlık, Lawton ve Brody Günlük Yaşamın Enstrümantal Aktiviteleri Ölçeği, Mini Beslenme Değerlendirmesi, Multipl Myelom, Savunmasız Yaşlılar Anketi-13

EVALUATION OF CARG AND CRASH CHEMOTHERAPY TOXICITY SCORES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOM

SUMMARY

The aim of treatment in multiple myeloma, which is a chronic disease, is to prolong survival by preserving the patient's quality of life and life expectancy. The aim of our study is to reveal the place and importance of detailed evaluation methods developed for the individualization of treatment after cancer diagnosis in the treatment of MM. In this study, we aimed to evaluate their effectiveness in determining quality of life by evaluating CARG and CRASH chemotherapy toxicity scores in patients with multiple myeloma according to Vulnerable Elderly Questionnaire-13, Geriatric Screening Test, Mini Nutritional Assessment, Lowton-Brody scale, polypharmacy and ECOG performance status.

Our study included 60 patients diagnosed with multiple myeloma, who were followed up in the Hematology Department of Trakya University Faculty of Medicine, and applied between the years 2021-2022. The performance status of the patients was evaluated using the “Eastern Cooperative Oncology Group” performance scale. Vulnerable Elderly Questionnaire-13, Geriatric Screening Test, Mini Nutrition Evaluation, and Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living Scale were administered to all patients included in the study.

When the CRASH scoring system was evaluated with frailty, 13 of 25 patients who were found to be frail by VES13 were in the high risk group and 10 were in the medium-high risk group, and this distribution was statistically significant (p=0.000). When evaluated together with polypharmacy, polypharmacy was observed in all 13 patients with high CRASH scores,

while polypharmacy was observed in 5 of 16 patients in the low group, and this distribution was statistically significant (p=0.001). Considering the health status assessment scale G8, only 3 of 22 patients with normal health status were at high risk, while 10 of 38 patients with impaired health status were found to be high, 10 were moderately high, and 12 were moderately low, and this distribution was statistically significant. observed (p=0.008).

When the CARG Score is evaluated with the frailty assessment scale VES13, which is one of the components of geriatric assessment, 32 of 35 non-fragile patients showed low CARG scores, while high CARG scores were observed in 17 of 25 frailty patients and moderate CARG scores in the remaining 8 patients, and statistical significance was observed. (p=0.000). While 16 of 41 patients with polypharmacy were in the high CARG score, 7 were in the moderate and 18 were in the low risk group, 14 of the 19 patients without polypharmacy were in the low CARG risk group. This distribution was found to be statistically significant (p=0.024).

When we compared the strength of the CARG score with the G8 health assessment questionnaire, only 15 of 38 patients with impaired G8 health status were in the low CARG group, while 17 of 22 patients with unaffected G8 health status were in the low CARG group, and this distribution was statistically significant (p. =0.018). In comparison with the CARG score of a proven evaluation method such as ECOG performance status, almost all patients with ECOG 3-4 showed a moderate-high CARG score, this distribution is statistically significant (p=0.007).

It is important to check the CARG and CRASH scores before treatment in hematological cancers and to enrich the geriatric evaluation accordingly. In our study, the CARG score was found to be significant together with the CRASH score, and it was observed to be associated with health assessment scales such as VES13 and G8.

Key Words:, CARG, CRASH, Frailty, Geriatric Screening Test, Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Life Scale, Mini Nutritional Assessment, Multiple Myeloma, Vulnerable Elderly Questionnaire-13

KAYNAKLAR

1. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and safety of novel agent-based therapies for multiple myeloma: A meta-analysis. Biomed Res Int 2016;6848902.

2. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. Blood 2017;130(13):1507-13.

3. Martino M, Rossi M, Ferreri A, Loteta B, Morabito A, Moscato T vd. Quality of life outcomes in multiple myeloma patients: Asummary of recent clinical trials. Expert Rev Hematol 2019;12(8):665-84.

4. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. Semin Oncol Nurs 2017;33(3):225-36.

5. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R vd. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. Med Sci (Basel) 2021;9(1).

6. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. Biomed Pharmacother 2002;56(5):223-34.

7. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res 2011;183:25-35.

8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2020;95(5):548-67.

9. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki,1950-76:Relationship to radiation dose absorbed by marrow. J Natl Cancer Inst 1982;69(2):323-8.

10. Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: İncidence and transformation to multiple myeloma. Br J Haematol 2003;121(3):405-10.

11. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K vd. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. Radiat Res 2013;179(3):361-82.

12. Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. N Engl J Med 1981;304(4):204-10.

13. Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N. Radiation risks of leukemia, lymphoma and multiple myeloma incidence in the mayak cohort: 1948-2004. PLOS One 2016;11(9):e0162710.

14. Milham S. Leukemia and multiple myeloma in farmers. Am J Epidemiol 1971;94(4):507-10.

15. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case-control study of multiple myeloma in whites: Chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. Cancer Res 1987;47(11):2978-81.

16. Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. Int J Cancer 1989;43(4):554-9.

17. Brown LM, Everett GD, Gibson R, Burmeister LF, Schuman LM, Blair A. Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. Cancer Causes Control 1992;3(1):49-55.

18. Brown LM, Pottern LM, Silverman DT, Schoenberg JB, Schwartz AG, Greenberg RS vd. Multiple myeloma among blacks and whites in the united states:Role of cigarettes and alcoholic beverages. Cancer Causes Control 1997;8(4):610-4.

19. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM vd. Multiple myeloma:A review of the epidemiologic literature. Int J Cancer 2007;120(12):40-61.

20. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. Am J Epidemiol 2004;159(3):259-68.

21. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea national health insurance corporation study. J Clin Oncol 2005;23(21):4742-54.

22. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20(4):625-35.

23. Dosani T, Carlsten M, Maric I, Landgren O. The cellular immune system in myelomagenesis: NK cells and T cells in the development of myeloma [corrected] and their uses in immunotherapies. Blood Cancer J 2015;5(4):306.

24. Koike M, Sekigawa I, Okada M, Matsumoto M, Iida N, Hashimoto H vd. Relationship between CD4(+)/CD8(+) T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: Reference to IL-16. Leuk Res 2002;26(8):705-11.

25. Yousef S, Marvin J, Steinbach M, Langemo A, Kovacsovics T, Binder M vd. Immunomodulatory molecule PD-L1 is expressed on malignant plasma cells and myeloma-propagating pre-plasma cells in the bone marrow of multiple myeloma patients. Blood Cancer J 2015;5(3):285.

26. Xiong Y, Donovan KA, Kline MP, Gornet MK, Moon-Tasson LL, Lacy MQ vd. Identification of two groups of smoldering multiple myeloma patients who are either high or low producers of interleukin-1. J Interferon Cytokine Res 2006;26(2):83-95.

27. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Witzig TE vd. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1{beta}{Umıt, 2020 #178}-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. Mayo Clin Proc 2009;84(2):114-22.

28. Kiraly O, Gong G, Olipitz W, Muthupalani S, Engelward BP. Inflammation-induced cell proliferation potentiates DNA damage-induced mutations in vivo. PLOS Genet 2015;11(2):1004901.

29. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Witzig TE, Moon-Tasson LL, Dinarello CA vd. Reduction in creactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. Am J Hematol 2016;91(6):571-4.

30. Tanaka Y, Abe M, Hiasa M, Oda A, Amou H, Nakano A vd. Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption:A role for vascular endothelial cell growth factor and osteopontin. Clin Cancer Res 2007;13(3):816-23.

31. Xiong J, Kuang X, Lu T, Yu K, Liu X, Zhang Z vd. C3a and C5a facilitates the metastasis of myeloma cells by activating Nrf2. Cancer Gene Ther 2021;28(3-4):265-78.

32. Hofmann JN, Mailankody S, Korde N, Wang Y, Tageja N, Costello R vd. Circulating adiponectin levels differ between patients with multiple myeloma and its precursor disease. Obesity (Silver Spring) 2017;25(8):1317-20.

33. Kehrer M, Koob S, Strauss A, Wirtz DC, Schmolders J. Multiple myeloma - current status in diagnostic testing and therapy. Z Orthop Unfall 2017;155(5):575-86.

34. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: From diagnosis to treatment. Aust Fam Physician 2013;42(10):684-8.

35. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol 2004;2(4):233-41.

36. International Myeloma Working Group.Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.

37. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. Mayo Clin Proc 2001;76(5):476-87.

38. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? Blood 2019;133(7):644-51.

39. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. Br J Haematol 2012;159(5):499-513.

40. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. Arthritis Res Ther 2007;9(1):4.

41. Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. Annu Rev Med 2011;62:249-64.

42. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352(4):373-9.

43. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: Electrolyte abnormalities. J Emerg Med 2004;27(2):153-60.

44. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: High frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. Br J Haematol 2004;127(3):280-4.

45. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(11):2007-17.

46. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, vd. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom medical research council trials between 1980 and 2002--medical research council adult leukaemia working party. J Clin Oncol 2005;23(36):9219-26.

47. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. Nordic myeloma study group. Eur J Haematol 2000;65(3):175-81.

48. Herlitz LC, Roglieri J, Resta R, Bhagat G, Markowitz GS. Light chain proximal tubulopathy. Kidney Int 2009;76(7):792-7.

49. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri vd. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: Revisiting the disease spectrum. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(5):1339-49.

50. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M vd. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. Am J Kidney Dis 2000;36(3):19.

51. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The nordic myeloma study group. Eur J Haematol 1994;53(4):207-12.

52. Rabb H, Gunasekaran H, Gunasekaran S, Saba SR. Acute renal failure from multiple myeloma precipitated by ACE inhibitors. Am J Kidney Dis 1999;33(2):5.

53. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W vd. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). Kidney Int 2003;64(1):281-9.

54. Smith N, Kimberger K, Parrish C, Currie S, Butterworth S, Alty J. Multiple myeloma with multiple neurological presentations. Pract Neurol 2019;19(6):511-7.

55. Ali MU, Maqsood S, Malik M, Bano K. Central nervous system involvement in multiple myeloma-diagnosis, treatment and outcome: A case report. J Pak Med Assoc 2021;71(11):2659-61.

56. Liu S, Li X, Li Y, Li D, Wang Y, Tian C. Multiple myeloma with dural mater involvement. Onco Targets Ther 2019;12:3373-5.

57. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, Rabea A, Cserti-Gazdewich C, Jimenez-Zepeda VH vd. Central nervous system involvement with multiple myeloma: Long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. Br J Haematol 2013;162(4):483-8.

58. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: Background and practical recommendations. Haematologica 2010;95(2):311-9.

59. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. Hematol Oncol 2008;26(2):55-65.

60. Lin C, Shen H, Zhou S, Liu M, Xu A, Huang S vd. Assessment of infection in newly diagnosed multiple myeloma patients: Risk factors and main characteristics. BMC Infect Dis 2020;20(1):699.

61. Kuroki Y, Tsuchida K, Go I, Aoyama M, Naganuma T, Takemoto Y vd. A study of innate immunity in patients with end-stage renal disease: Special reference to toll-like receptor-2 and -4 expression in peripheral blood monocytes of hemodialysis patients. Int J Mol Med 2007;19(5):783-90.

62. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M vd. Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica 2015;100(1):107-13.

63. Mameli G, Fozza C, Niegowska M, Corda G, Ruda MF, Barraqueddu F vd. Epstein-Barr virus infection is associated to patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leuk Lymphoma 2017;58(2):466-9.

64. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T vd. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. Eur J Haematol 2005;74(2):158-65.

65. Twomey JJ. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Arch Intern Med 1973;132(4):562-5.

66. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, Liu HT, Yu YB, Hsiao LT, vd. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. BMC Infect Dis 2017;17(1):33.

67. Gogia A, Sikka M, Sharma S, Rusia U. Hemostatic abnormalities in multiple myeloma patients. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19(1):127-30.

68. Uaprasert N, Voorhees PM, Mackman N, Key NS. Venous thromboembolism in multiple myeloma: current perspectives in pathogenesis. Eur J Cancer 2010;46(10):1790-9.

69. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Migkou M, Dimopoulos MA, Terpos E. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2019;12(5):355-65.

70. Sokol J, Hrncar M, Nehaj F, Stasko J. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and selected hemostatic parameters in association with treatment response in multiple myeloma. Clin Appl Thromb Hemost 2019;25:1076029618823280.

71. De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. Semin Thromb Hemost 2014;40(3):338-47.

72. Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F vd. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. Br J Haematol 1994;87(3):503-8.

73. Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ vd. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. Clin Cancer Res 2000;6(8):3111-6.

74. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2014;7(1):113-25.

75. Dash NR, Mohanty B. Multiple myeloma: A case of atypical presentation on protein electrophoresis. Indian J Clin Biochem 2012;27(1):100-2.

76. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: Asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386(9995):743-800.

77. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L vd. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol 2015;33(26):2863-9.

78. Mateos MV, Landgren O. MGUS and smoldering multiple myeloma: Diagnosis and epidemiology. Cancer Treat Res 2016;169:3-12.

79. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol 2019;37(1):62-5.

80. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975;36(3):842-54.

81. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J vd. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23(15):3412-20.

82. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2016;91(1):101-19.

83. Qian J, Jin J, Luo H, Jin C, Wang L, Qian W vd. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myelomaA retrospective single-center study of 787 cases. Hematology 2017;22(8):472-6.

84. Legarda MA, Cejalvo MJ, de la Rubia J. Recent advances in the treatment of patients with multiple myeloma. Cancers (Basel) 2020;12(12).

85. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV vd. 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.

86. Cassuto JP, Krebs BP, Viot G, Dujardin P, Masseyeff R. Beta 2 microglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorders. Lancet 1978;2(8080):108-9.

87. San Miguel JF, García-Sanz R, González M, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F vd. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. Blood 1995;85(2):448-55.

88. Bladé J, Cibeira MT, Fernández de Larrea C, Rosiñol L. Multiple myeloma. Ann Oncol 2010;21(7):313-9.

89. Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, Khan OS, Raza SS, Kulinski M vd. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma. Int J Mol Sci 2020;21(14).

90. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic abnormalities in multiple myeloma: Prognostic and therapeutic implications. Cells 2021;10(2).

91. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. Blood 1985;66(2):380-90.

92. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV vd. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):538-48.

93. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR vd. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (msmart) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc 2013;88(4):360-76.

94. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, Dickens NJ, Jenner MW, Boyd KD vd. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. Blood 2010;116(15):56-65.

95. Boyd KD, Ross FM, Walker BA, Wardell CP, Tapper WJ, Chiecchio L vd. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival. Clin Cancer Res 2011;17(24):7776-84.

96. An G, Xu Y, Shi L, Shizhen Z, Deng S, Xie Z vd. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. Haematologica 2014;99(2):353-9.

97. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ vd. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. Jama 1969;208(9):1680-5.

98. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF vd. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996;335(2):91-7.

99. Rajkumar SV, Sonneveld P. Front-line treatment in younger patients with multiple myeloma. Semin Hematol 2009;46(2):118-26.

100. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B vd. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood 2005;106(13):4050-3.

101. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL vd. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. Mayo Clin Proc. 2007;82(3):323-41.

102. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M vd. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. Blood 2006;108(7):2165-72.

103. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP vd. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): Arandomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10068):519-27.

104. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME vd. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11(1):29-37.

105. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M vd. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with Transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376(14):1311-20.

106. Nakazato T, Hagihara M, Sahara N, Tamai Y, Ishii R, Tamaki S vd. Phase II clinical trial of personalized VCD-VTD sequential therapy using the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Ann Hematol 2021;100(11):2745-54.

107. Okuyama T, Sugano K, Iida S, Ishida T, Kusumoto S, Akechi T. Screening performance for frailty among older patients with cancer: Across-sectional observational study of two approaches. J Natl Compr Canc Netw 2015;13(12):1525-31.

108. Bruijnen CP, Heijmer A, van Harten-Krouwel DG, van den Bos F, de Bree R, Witteveen PO vd. Validation of the G8 screening tool in older patients with cancer considered for surgical treatment. J Geriatr Oncol 2021;12(5):793-8.

109. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F, Jr., Vallone R vd. Screening for frailty:Criteria and predictors of outcomes. J Am Geriatr Soc 1991;39(8):778-84.

110. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M. Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 2012;23(8):2166-72.

111. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The mini nutritional assessment. Clin Geriatr Med 2002;18(4):737-57.

112. Cereda E. Mini nutritional assessment. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012;15(1):29-41.

113. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task force on frailty assessment of older people in clinical practice. J Nutr Health Aging 2008;12(1):29-37.

114. Cereda E, Valzolgher L, Pedrolli C. Mini nutritional assessment is a good predictor of functional status in institutionalised elderly at risk of malnutrition. Clin Nutr 2008;27(5):700-5.

115. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S vd. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition 1999;15(2):116-22.

116. Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. Neurologia 2005;20(8):395-401.

117. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9(3):179-86.

118. Choi JY, Kim KI. Assessing frailty using comprehensive geriatric assessment in older patients with hematologic malignancy. Blood Res 2022;57(1):1-5.

119. Borsi E, Serban CL, Potre C, Potre O, Putnoky S, Samfireag M vd. High carbohydrate diet is associated with severe clinical indicators, but not with nutrition knowledge score in patients with multiple myeloma. Int J Environ Res Public Health 2021;18(10).

120. Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Increased options and increased complexity. Bone Marrow Transplant 2016;51(4):479-91.

121. Gatopoulou X, Iraqi W, Morgan K, Helme K, Spain VA, Redfearn J vd. The burden of a multiple myeloma diagnosis on patients and caregivers in the first year: Western european findings. Clinicoecon Outcomes Res 2022;14:731-53.

122. Nielsen LK, Stege C, Lissenberg-Witte B, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M vd. Health-related quality of life in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients treated with either thalidomide or lenalidomide-based regimen until progression: A prospective, open-label, multicenter, randomized, phase 3 study. Haematologica 2020;105(6):1650-9.

123. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? Curr Opin Oncol 2017;29(5):315-21.

124. Umıt EG, Baysal M, Bas V, Asker I, Kırkızlar O, Demır AM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. J Oncol Pharm Pract 2020;26(1):43-50.

125. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr 2017;17(1):230.

126. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011;343:6553.

127. Dhir V, Maganti M, Rozenberg D, et al. Predicting the Risks of Aggressive-Intent Chemotherapy Toxicity in Older Patients With Lymphoma: A Prospective Observational Pilot Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022;22(8):e792-e803

128. Cavdar E, Iriagac Y, Karaboyun K, Avci O, Seber ES. Prospective comparison of the value of CARG, G8, and VES-13 toxicity tools in predicting chemotherapy-related toxicity in older Turkish patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2022;13(6):821-827. doi:10.1016/j.jgo.2022.03.004

EKLER

Ek-1: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/175	
	PROTOKOL ADI	Multipl Myelom Tanılı Hastalarda CARG VE CRASH Kemoterapi Toksisite Skorlarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Elif G. ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:09/07**		**Tarih:12.04.2021**
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif G. ÜMİT'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Hakan ÖZÇELİK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E (H)	(E) H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E (H)	(E) H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E (H)	(E) H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek-2: LAWTON VE BRODY ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ

Telefonu kullanabilme;
□1 Telefonu rahatlıkla kullanabilir
□1 Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir
□1 Telefona cevap verir, ancak arayamaz
□0 Telefonu hiç kullanamaz

Çamaşır;
□1 Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar
□1 Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir
□0 Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır

Alışveriş;
□1 Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar
□0 Küçük alışverişlerini kendisi yapar
□0 Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar
□0 Alışveriş yapamaz

Yolculuk;
□1 Toplu taşım araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır
□1 Taksiye biner, toplu taşım araçlarını kullanamaz
□1 Başkalarının yardımı ile toplu taşım araçlarından faydalanabilir
□0 Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır
□0 Yolculuk yapamaz

Yemek hazırlama;
□1 Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir
□0 Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir
□0 Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz
□0 Yemeklerin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır

İlaçlarını kullanabilme sorumluluğu;
□1 İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir
□0 İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir
□0 İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz

Ev temizliği;
□1 Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir
□1 Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir
□1 Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz
□1 Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir
0 Hiçbir temizlik görevine katılmıyor

Mali işler;
□1 Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelebilir
□1 Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir.
□0 Mali işlerini takip edemez

Skorlama: Hasta her A-H arasındaki sorulardan; bir harf için 1 puan ile puanlandırılır. Skor aralığı 0-8'dir. Düşük skor daha fazla bağımlılık anlamına gelir.