



**T. C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE MİYELOM HASTALARIMIZDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI  
VE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİK AJANLARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Turgay KUTLU**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Gül İLHAN**

**HATAY-2020**

**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE MİYELOM HASTALARIMIZDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI  
VE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİK AJANLARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Turgay KUTLU**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Gül İLHAN**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## MULTİPLE MİYELOM HASTALARIMIZDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI VE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİK AJANLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Turgay KUTLU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç. Dr. Gül İLHAN  
Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Gül İLHAN
2. Prof. Dr. Muhammet Murat ÇELİK
3. Doç. Dr. Mahmut YERAL

## III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
VII. TEŞEKKÜR.....	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Multiple Miyelom.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati.....	10
2.1.6. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.7. Tanı- Evreleme ve Prognoz.....	14
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.9. Multiple Miyelomda Tedavi.....	22
2.1.10. Yeni Tanı MM’de Tedavi.....	22
2.1.11. Relaps Refrakter MM’de Tedavi.....	25
2.1.12. MM’de Yanıt Değerlendirme (64).....	28
2.1.13. MM’de Yeni İlaçlar İle Yan Etki Yönetimi.....	30
2.2. Nöropatik Ağrı.....	33
2.2.1. Tanım.....	33
2.2.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	33
2.2.3. Nöropatik Kanser Ağrısı.....	35
2.2.4. Semptomlar.....	35
2.2.5. Nöropatik Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	36
2.2.6. Tedavi.....	36
2.2.7. Multiple Myelom ve Nöropatik Ağrı.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Hasta Populasyonu.....	39
3.2. Anket Çalışmaları.....	39
3.2.1. LANSS Ağrı Anketi.....	39
3.2.2. Pain Detect Nöropatik Ağrı Anketi.....	40
3.2.3. DN-4 Nöropatik Ağrı Anketi.....	40
3.3. Laboratuvar Çalışmaları.....	41
3.4. İstatistiksel Analiz.....	41
3.5. Etik ve Hasta Onayı.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63

<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	73
<b>9. EKLER</b> .....	74



## IV. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Multiple Miyelomda Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	11
<b>Tablo 2.</b>	Durie-Salmon Evreleme Sistemi.....	16
<b>Tablo 3.</b>	Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS).....	17
<b>Tablo 4.</b>	R-ISS Evreleme Sistemi.....	18
<b>Tablo 5.</b>	Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	34
<b>Tablo 6.</b>	Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı.....	42
<b>Tablo 7.</b>	Hasta ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Parametreleri.....	43
<b>Tablo 8.</b>	Hasta ve Kontrol Grubunda LANSS, DN-4, Pain Detect Skalalarının Puansal Karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 9.</b>	Hasta ve Kontrol Grubunda Nöropatik Ağrı Anketleri.....	52
<b>Tablo 10.</b>	Kemoterapötik Ajanlarla Nöropatik Ağrı İlişkisi.....	54
<b>Tablo 11.</b>	Kök Hücre Nakli İle Nöropatik Ağrı İlişkisi.....	54

## V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	B Hücrelerinden Plazma Hücrelerine Matürasyonu.....	6
Şekil 2.	Miyelom Hücresi- Mikroçevre İlişkisi.....	7
Şekil 3.	Multipl Miyelomda Plazma Hücreleri ve Kemik İliği Etkileşimi....	8
Şekil 4.	Normal Hücreden MGUS'a, MGUS'tan Multiple Miyeloma İlerlemenin Patogenezi.....	9
Şekil 5.	Kafa Grafisinde Yaygın Litik Lezyonlar.....	12
Şekil 6.	Yeni tanı MM hastalarında uluslararası merkezlerde uygulanan tedavi seçenekleri.....	25
Şekil 7.	Relaps Refrakter MM'de Tedavi Algoritması.....	26
Şekil 8.	Hasta ve Kontrol Grubunda Hemoglobın Düzeyleri.....	44
Şekil 9.	Hasta ve Kontrol Grubunda WBC Düzeyleri.....	44
Şekil 10.	Hasta ve Kontrol Grubunda Platelet Düzeyleri.....	45
Şekil 11.	Hasta ve Kontrol Grubunda Glukoz Düzeyleri.....	45
Şekil 12.	Hasta ve Kontrol Grubunda Vitamin B12 Düzeyleri.....	46
Şekil 13.	Hasta ve Kontrol Grubunda LDH Düzeyleri.....	47
Şekil 14.	Hasta ve Kontrol Grubunda Total Protein Düzeyleri.....	47
Şekil 15.	Hasta ve Kontrol Grubunda Albumin Düzeyleri.....	48
Şekil 16.	Hasta ve Kontrol Grubunda CRP Düzeyleri.....	48
Şekil 17.	Hasta ve Kontrol Grubunda AST Düzeyleri.....	49
Şekil 18.	Hasta ve Kontrol Grubunda ALT Düzeyleri.....	49
Şekil 19.	Hasta ve Kontrol Grubunda BUN Düzeyleri.....	50
Şekil 20.	Hasta ve Kontrol Grubunda Hemogram, Biyokimya Değerlerinin Oranları.....	50
Şekil 21.	Hasta ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Değerlerin Oranları.....	51
Şekil 22.	Hasta ve Kontrol Grubunda DN-4, LANSS, Pain Detect Ağrı Anketleri.....	53

## VI. KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>BİPN</b>	: Bortezomib ile indüklenen periferik nöropati
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>DN 4</b>	: Douleur Neuropathique 4 questions
<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain)
<b>Ig</b>	: İmmüoglobulin
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IMiD</b>	: İmmünomodülatör ilaç
<b>IMWG</b>	: Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group)
<b>ISS</b>	: Uluslararası Evreleme Sistemi
<b>LANSS</b>	: Leeds Assesment of Neuropathic Symptomts and Signs
<b>LPL</b>	: Lenfoplazmasitik lenfoma
<b>M</b>	: Monoklonal
<b>MGUS</b>	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
<b>MM</b>	: Multipl miyelom
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NPA</b>	: Nöropatik ağrı
<b>OKHN</b>	: Otolog kök hücre nakli
<b>PD-Q</b>	: Pain Detect Nöropatik Ağrı Anketi
<b>R-ISS</b>	: Revize edilmiş ISS
<b>RR</b>	: Relaps refrakter
<b>SMM</b>	: Smoldering Multipl Myelom
<b>TİPN</b>	: Talidomid ile indüklenen periferik nöropati
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>VAD</b>	: Vinkristin, doksorubisin ve deksametazon
<b>VD</b>	: Bortezomib, deksametazon
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



**WM** : Waldenström makroglobülinemisi  
**YE** : Yan etki



## VII. TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının her aşamasında, benden değerli bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen ve bana çok büyük destek sağlayan Sayın Hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gül İlhan'a

Uzmanlık eğitimime katkı sağlayan, kıymetli hocalarım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne

Çalışmanın kurgulanmasında ve yürütülmesinde büyük emeği ve katkıları olan Prof. Dr. İsmet Murat Melek'e

İstatistik analizi yaparak tezimize katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Emre Dirican'a

En değerli varlıklarım ve en büyük destekçilerim olan, çok sevdiğim canım aileme

Asistanlık eğitimi boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım değerli İç Hastalıkları Bölümü asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Turgay Kutlu**

## VIII. ÖZET

### MULTİPLE MİYELOM HASTALARIMIZDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI VE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİK AJANLARLA İLİŞKİSİ

**Amaç:** Multiple miyelom (MM), immüoglobülin üreten plazma hücrelerinin monoklonal neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Multiple Miyelom anemi, serum ve idrarda monoklonal protein varlığı, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile seyreder. Malignitelerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Nöropatik ağrı somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır ve kanserli hastalarda sık görülür. Nöropatik ağrı geçmiş yıllarda daha çok hastalığın kendisiyle ilişkili iken günümüzde daha çok tedavi ile ilişkilidir. Multiple Miyelom hastalarında kemoterapiye bağlı gelişen nöropatik ağrı hastaların yaşam kalitesini düşürür, hastaların günlük aktivitelere katılımını kısıtlar. Bu çalışmada, MM hastalarımızda nöropatik ağrı sıklığının belirlenmesi ve hastaların almakta oldukları kemoterapötiklerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Multiple Miyelom tanısı ile takip edilen 50 hasta ile 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Her iki gruba da "LANSS", "DN-4" ve "Pain Detect" anketleri uygulandı. Elde edilen veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu arasında her üç anket için de puansal ortalamalarda farklılık saptandı (her biri için  $p=0,001$ ). Anketler nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırıldığında; LANSS ve DN-4'e göre hastalarda daha fazla nöropatik ağrı varlığı tespit edildi ( $p=0,002$ ,  $p=0,022$ ). Pain detect'e göre hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık bulunmadı. Multiple Myelom hastaları aldıkları kemoterapi ajanlarına göre; VCD (Bortezomib- Siklofosamid-Deksametazon), VCD+RD (Revlimid- Deksametazon) ve diğer ilaçları alanlar olarak gruplandırıldı. Nöropatik ağrı anketleri bu üç grup arasında kıyaslandı, farklılık saptanmadı. Kök hücre nakli olan ve olmayan hastalarda nöropatik ağrı kıyaslaması yapıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Nöropatik ağrı, MM hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir. Hastaların almış oldukları kemoterapi ajanları ile nöropati sıklığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yeni tedavi ajanlarının kullanılmasıyla sıklığı artan nöropatik ağrı, hastaların yaşam kalitesini etkilediği için önlem alınması gereken bir durumdur.

**Anahtar kelimeler:** MM, Nöropatik Ağrı, LANSS, DN-4, Pain Detect

## IX. ABSTRACT

### FREQUENCY OF NEUROPATHIC PAIN IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AND RELATIONSHIP WITH CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

**Purpose:** Multiple myeloma (MM) is a disease characterized by monoclonal neoplastic proliferation of immunoglobulin-producing plasma cells. Multiple Myeloma, progresses with anemia, presence of monoclonal protein in serum and urine, hypercalcemia and kidney failure. It constitutes 1% of all cancers and 10% of hematological cancers. Neuropathic pain is pain caused by a disease or lesion that affects the somatosensory system, is common in patients with cancer. While neuropathic pain has been associated with the disease itself in the past years, it is more associated with treatment today. Neuropathic pain associated with chemotherapy decreases patients' quality of life and restricts their participation in daily activities in MM patients. The aim of this study was to determine the frequency of neuropathic pain in MM patients and to evaluate the relationship of neuropathic pain with kematerapeutic agents.

**Materials and Methods:** Fifty patients and 50 healthy volunteers followed up with the diagnosis of MM were included in the study. "LANSS", "DN-4" and "Pain Detect" questionnaires were applied to both groups. The data obtained were analyzed using SPSS 21 package program.

**Results:** There were differences in average scores for all three questionnaires between the patient and control groups ( $p = 0.001$  for each). When the surveys are compared according to the presence of neuropathic pain; the presence of more neuropathic pain was detected in patients compared to LANSS and DN-4 ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.022$ ). According to pain detect, there was no statistical difference between the patient and the control group. MM patients according to the chemotherapy agents they received; VCD (Bortezomib- Cyclophosphamide- Dexamethasone), VCD + RD (Revlimide- Dexamethasone) and other drugs were grouped as those who took it. Neuropathic pain questionnaires were compared between these three groups and no difference was found. When comparing neuropathic pain in patients with and without stem cell transplantation, no statistically significant difference was found between the two groups.

**Conclusion:** Neuropathic pain is more common in MM patients than in the control group. There was no significant difference between the chemotherapy agents taken by the patients and the frequency of neuropathy. Prevention of neuropathic pain, the frequency of which increases with the use of new treatment agents, affects the quality of life of patients.

**Key words:** MM, Neuropathic Pain, LANSS, DN-4, Pain Detect

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple miyelom (MM), immünoglobülin üreten plazma hücrelerinin monoklonal neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1). Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve sıklıkla osteolitik lezyonlar, osteopeni ve/veya patolojik kırıklarla birlikte iskelet sisteminde geniş hasara neden olur. Anemi, serum ve idrarda monoklonal protein varlığı, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile seyreden malign bir hastalıktır (1).

Multiple Miyelom bir ileri yaş hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 66'dır. Bütün malignitelerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur (2). Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte obezite, sigara, diyet, radyasyon, immün sistem ve çevresel faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (3). Plazma hücreleri, B lenfositlerden gelişir (4). Multiple Miyelom gelişiminde kemik iliği mikroçevresi önem arz etmektedir. Germinal merkezde İmmün globulin (Ig) izotipik değişimini sağlamış ileri evre bellek B hücresi/plazmablast, onkogenik etkinin başladığı premyelom hücresidir. Sonrasında kemik iliğine yerleşen bu hücrede ikinci onkogenik etki ortaya çıkmaktadır (5).

Multiple Miyelom, klinik spektrumu geniş bir hastalıktır. Anemiye bağlı semptom ve bulgular, patolojik vertebra kırıklarına bağlı radiküler sırt ve bel ağrısı, osteolitik lezyonlara bağlı kemik ağrısı, patolojik kırıklar, periferik polinöropati, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, hiperviskozite sendromu, tromboz ve kanamaya eğilim, enfeksiyon hastalarda görülebilmektedir (6).

Multiple Miyelom tedavisinde hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığı değerlendirilidir. MM'li genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve OKHN standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN kür oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır (7). Bortezomib içeren üçlü kombinasyonun uygulanması, Uluslararası myelom merkezlerinde indüksiyon

tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır (7,8). Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda, fiziksel durumlarına ve özgül komplikasyonlarına bağlı olarak farklı tedavi seçenekleri söz konusudur. Renal yetersizliği olanlarda bortezomib, nöropatisi olanlarda lenalidomid içeren tedavi seçenekleri verilebilir (9). Multiple Miyelom'da genellikle kür söz konusu değildir, hastaların büyük bir kısmı ikinci basamak ve diğer basamak tedavileri almaktadır.

Nöropatik ağrı (NPA) somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır (10). Somatosensoryel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir (11). Elli yaşın üzerindeki hastalarda genel popülasyonun yaklaşık %7-10'unu etkiler (11). Nöropatik ağrının birçok nedeni tanımlanmıştır. Yaşlanan dünya nüfusu, artmış diyabetes mellitus insidansı ve kemoterapi sonrası kanserden sağkalımın artması nedeniyle NPA insidansının artması beklenmektedir. Nöropatik ağrıda parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hipoestezi, allodini ve spontan ağrılar görülebilir (11).

Nöropatik ağrı, kanserli hastalarda sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda görülen NPA'nın mekanizmaları tam anlaşılmamış olup başlıca nedenleri arasında tümör ile ilişkili pleksus kompresyonu, tümörün sinir dokusuna ve spinal korda invazyonu, kemoterapiye bağlı nöropati ve radyasyonun indüklediği sinir hasarı sayılabilir (12,13).

Plazma hücre hastalıklarına tanı anında veya tedavi sürecinde NPA sıklıkla eşlik edebilir. En sık periferik sinirler etkilenir ve periferik nöropati meydana gelir. Nöropatik ağrı geçmiş yıllarda daha çok hastalığın kendisiyle ilişkili iken günümüzde daha çok tedavi ile ilişkilidir (14). Nedeni bilinmeyen periferik nöropatili hastaların yaklaşık %10'unda monoklonal gammapati saptanmıştır (15). Klinik olarak, MM ile ilişkili periferik nöropati; simetrik, distal duysal veya sensorimotor nöropatidir. Hastalar sıklıkla parestezi/dizestezi ve genellikle elleri- ayakları tutan uyuşukluk/karınalanma tanımlar (14). Genellikle başlangıç düzeyinde, derece 1 seviyede duysal periferik nöropatidir. Myeloma eşlik eden periferik nöropati klinik olarak ciddi bir problem yaratmaz. Ancak tedavide kullanılan vinkristin ve yeni tedavi seçeneği olan bortezomib ve talidomidin hastanın hayatını olumsuz etkileyen

ve sık görülen yan etkisi periferik nöropatidir. Günümüzde MM hastalarında kemoterapiye bağlı gelişen (NPA) hasta yönetiminde oldukça önemlidir (16).

Çalışmamızın amacı MM hastalarımızda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve önemli bir morbidite nedeni olan NPAsıklığı belirlemek ve hastaların almakta oldukları kematerapötiklerle olan ilişkisini değerlendirmektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Multiple Miyelom**

#### **2.1.1. Tanım**

Multiple Miyelom (MM), immünoglobülin üreten plazma hücrelerinin monoklonal neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1).

Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve genellikle osteopeni, osteolitik lezyonlar, patolojik kırıklarla birlikte iskelet sisteminde geniş hasara neden olur. Multiple Miyelom, anemi, serum ve idrarda monoklonal protein varlığı, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile seyreden malign bir hastalıktır (1).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Multiple Miyelom bir ileri yaş hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 66'dır. Bütün malign hastalıkların %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Hastaların çok az bir kısmı (%2'si) genç yaşta (<40 yaş) tanı almaktadır (2).

Amerikan Kanseri Derneği'nin verilerine göre 2019 yılında 32110 kişinin (1831'i erkek, 13980'i kadın) yeni MM tanısı alması beklenmektedir. Multiple Miyeloma bağlı mortalite sayısının ise 12960 (6990'ı erkek, 5970'i kadın) olacağı tahmin edilmektedir (2).

Multiple Miyelom dünyanın her yerinde farklı ırklarda ve coğrafi bölgelerde görülebilmektedir. Görülme sıklığı cinsiyete, etnik kökene ve ırka göre değişiklik gösterebilmektedir (2). Miyelom insidansı Afrika kökenli Amerikalılar arasında en



yüksektir, bunu Maoris, Hawaii, İsraili Yahudiler, Kuzey Avrupalılar, ABD ve Kanadalı beyazlar izlemektedir (17). En düşük oranlar Ortadoğu, Japonya ve Çin'dedir (18).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Multiple Miyelom etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun sebebi MM sıklığının kısmen düşük olması ve yeterli çalışma yapılmamış olmasıdır. Aşağıdaki durumların etiyolojide etkili olabileceği düşünülmektedir (3);

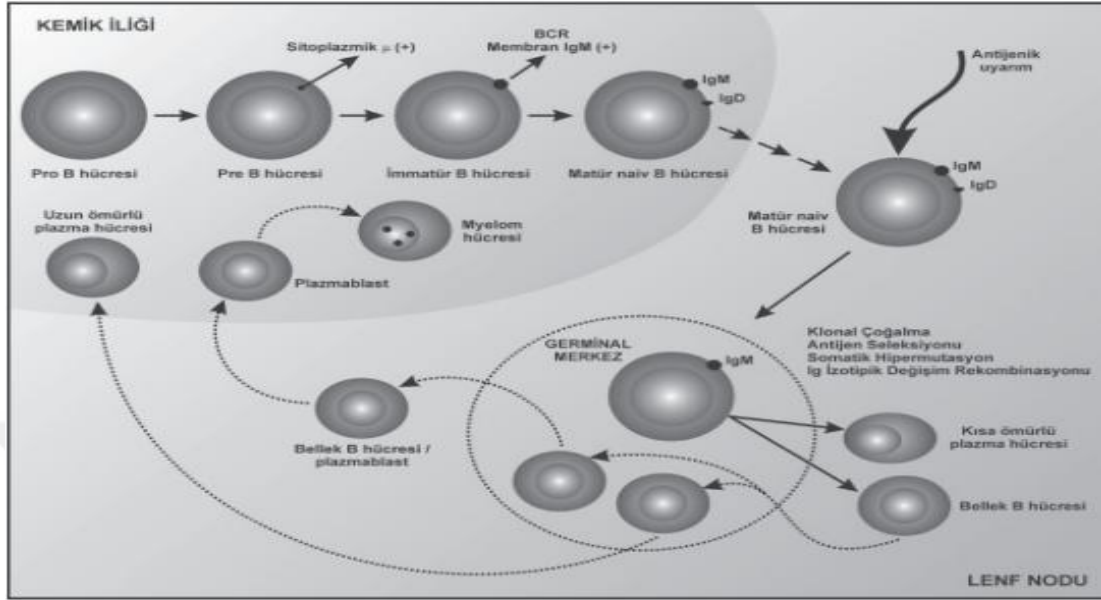
- Sigara
- Obezite
- Diyet
- İmmün sistem
- İyoyze radyasyon
- Organik çözücüler
- Çevre ve mesleki faktörler
- Aile öyküsü ve genetik
- Önemi belirlenmemiş monoklonalgamopati (MGUS).

Obezite MM için bir risk oluştururken, meyve ve sebze tüketimi ile düşük risk gözlenmiştir. Tarım işçileri ve zirai ilaçlara maruz kalan kişilerde yapılan çalışmalardan net sonuç çıkmamıştır. Kimya, petrol ve radyasyon endüstrisi çalışanlarında yapılan çalışmalarda da MM için kesin bir risk varlığı gösterilmemiştir. İmmün sistemin stimülasyonu veya otoimmün hastalıklar ile MM arasında direkt ilişki saptanmamıştır. Öte yandan AIDS'li hastalarda MM'un daha fazla görüldüğü gözlenmiştir (3).

### **2.1.4. Patogenez**

Plazma hücreleri, B lenfositlerde gelişir. B lenfositler kemik iliğindeki lenfoid kök hücreden köken alır. Bu lenfositler antikor yapımı ve humoral immüniteden sorumludur. Antikorlar Ig yapısındadır. Ig E, Ig A, Ig D, Ig M ve Ig G olmak üzere 5

tür Ig bulunur. Antijenik uyarana karşı B lenfositler, antikor yapan plazma hücrelerine farklılaşır (4).

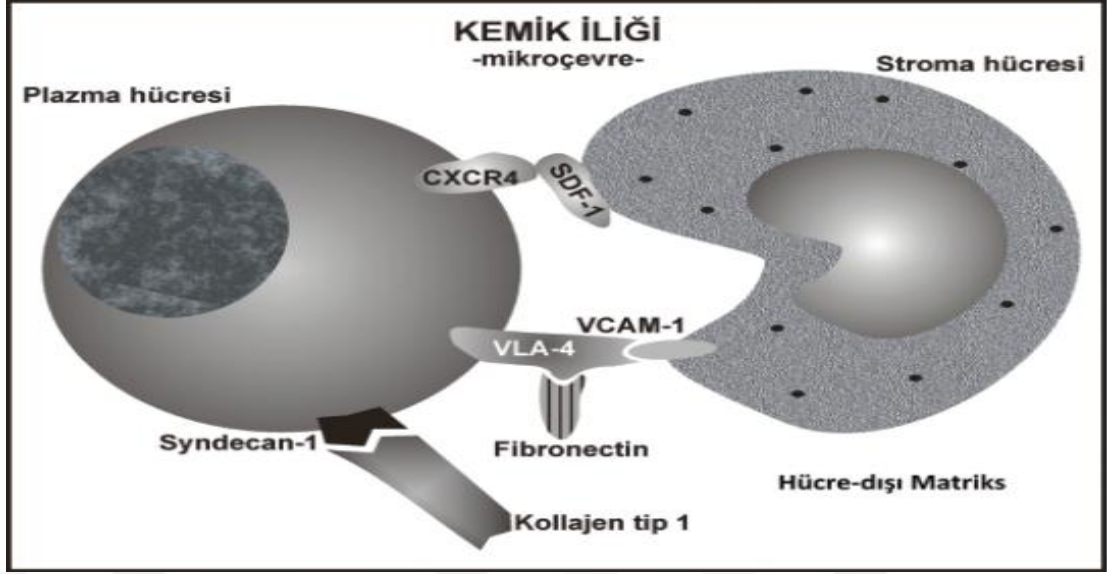


Şekil 1. B Hücrelerinden Plazma Hücrelerine Matürasyonu (19)

Şekil 1’de; matür naiv B lenfositlerin periferel lenfoid organlarda antijenik uyarıma cevap olarak antikor yapan plazma hücreleri ve bellek B hücrelerine dönüşmesi gösterilmiştir (19).

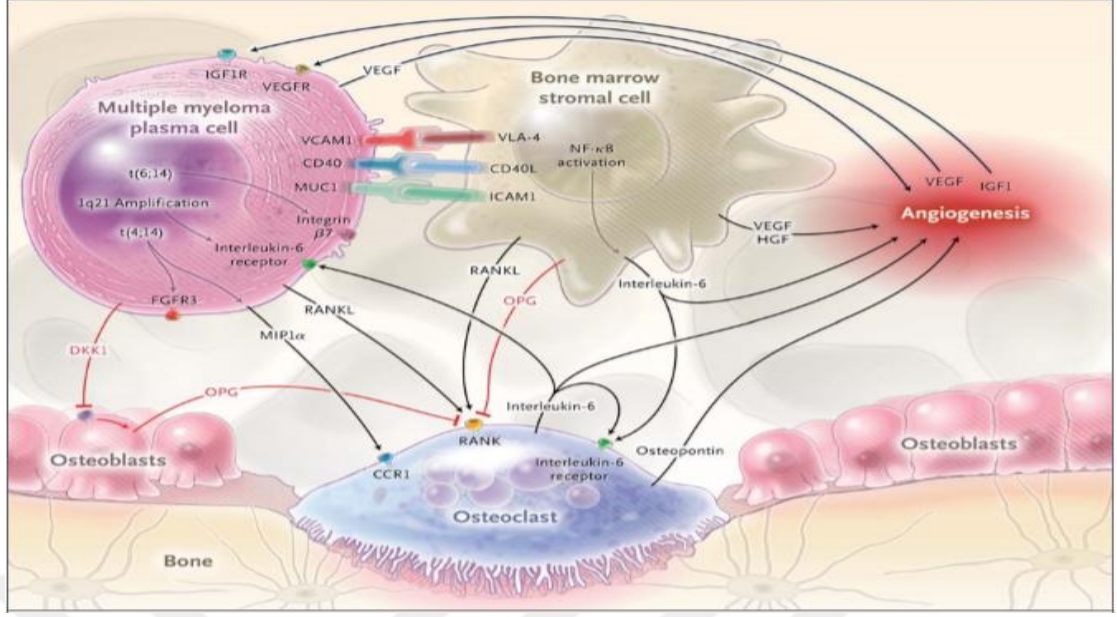
Multiple Miyelomda kemik iliğinde myelom hücreleri genellikle uç farklılaşma aşamasına gelen CD138+ CD56+ CD38+ özellikler gösteren hücrelerdir (5, 20, 21).

Multiple Miyelom gelişiminde kemik iliği mikroçevresi önem arz etmektedir. Germinal merkezde İmmün globulin (Ig) izotipik değişimini sağlamış ileri evre bellek B hücresi/plazmablast, onkogenik etkinin başladığı premyelom hücresidir. Sonrasında kemik iliğine yerleşen bu hücrede ikinci onkogenik etki ortaya çıkmaktadır (5). Kemik iliği mikroçevresi, öncül miyelom hücresi’nin ilik stroma hücreleri ve hücre dışı matriks ile ilişkileri myelomagenesis için büyük önem taşımaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2.** Miyelom Hücresi - Mikroçevre İlişkileri (19)

Yapılan laboratuvar çalışmalarında kemik iliği mikroçevresinde stroma hücresi- miyelom hücresi temasının sitokin salgılanmasını uyardığını göstermiştir. Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblast ve ostoklastlar başta İnterlökin-6 (IL-6) olmak üzere tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 IGF-1, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılayarak myeloma gelişiminde önemli görev alır. Myelom hücrelerinin kemik iliği ortamında IL-1 $\beta$  salgılayarak myeloma'nın ilerlemesinde işlevinin olduğu düşünülmektedir. Myelom gelişiminde görev alan esas sitokin, kemik iliği ve plazmada diğerlerine göre çok daha fazla bulunan IL-6'dır. IL-6, normal B hücre matürasyonunda, farklılaşma faktörü olarak görev alırken myeloma hücrelerinde çoğalma faktörü olarak işlev görür (22).



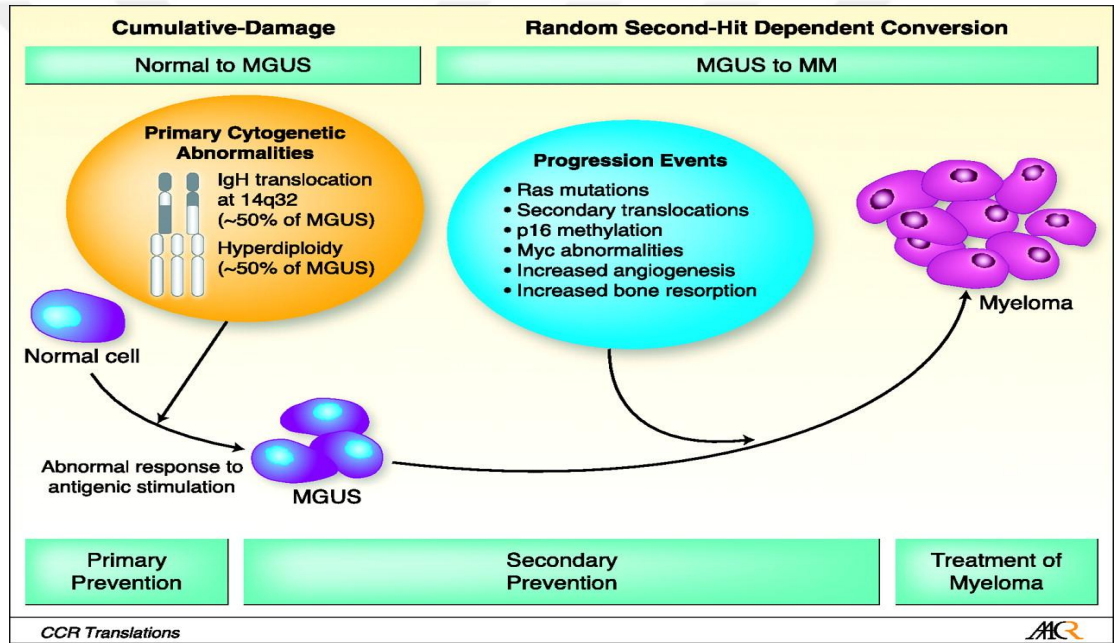
**Şekil 3.** Multiple Miyelomda Plazma Hücreleri ve Kemik İliği Etkileşimi (23)

Miyelom hücrelerinin hematopoetik ve stromal hücrelere adezyonu sonucu IL6, VEGF, insülin like büyüme faktörü 1'i içeren büyüme faktörleri ve TNF, transforming growth faktör  $\beta$ , interlökin-10 süper ailesinin üyeleri dahil olmak üzere sitokinlerin salgılanmasına neden olur (23). Kemik iliği mikroçevresindeki hücreler, miyelom hücreleri dahil, bu sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından üretilir (23).

Osteoblast ve osteoklast fonksiyonundaki dengesizlik kemik lezyonlarına neden olur. Wnt yolunun inhibisyonu osteoblastları baskımlarken RANK yolunun amplifikasyonu ve Makrofaj inflamatuvar protein -1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) aktivitesi osteoklastları aktive eder (23).

Multiple Miyelom patogeneğinde kronik antijene maruz kalma, viral enfeksiyonlar, radyasyon, ailevi yatkınlık yer almaktadır (24). Multiple Miyelom'da kromozom translokasyonları, heterojen sitogenetik bulgular, kromozom kayıp veya kazanımları gösterilmiştir. Myelomdaki genetik bozuklukların çoğu Önemi belirsiz monoklonalgamopati (MGUS)'li kişilerde de görülmektedir. Ailevi yatkınlık, MM ve MGUS hastalık riskini 2-4 kat arttırmıştır (24-26).

Önemi belirsiz monoklonal gamopati, MM'nin başlangıç noktasıdır. MGUS zaman içinde myelom veya diğer plazma hücre bozukluklarına dönüşebilmektedir (27). MGUS'lu bireylerin her yıl % 1 oranında MM'ye dönüşme riski vardır. Monoklonal gamopati ile başlayan süreç kemik iliğinde plazmasitozisin %10'un üzerine çıkması ve M proteinin 3 g/dl üzerinde olmasının yanında hiperklasemi, anemi, kemikte litik lezyonlar, böbrek yetmezliği gelişmesi ile semptomatik MM'ye ilerler. Bazı hastalarda kemik iliğinde plazmasitozisin % 10'un üzerine çıkması ve M proteinin 3 g/dl üzerinde olmasına rağmen hiçbir semptom yoktur. Buna sessiz miyelom denilmektedir (19).



**Şekil 4.** Normal Hücreden MGUS'a, MGUS'tan MM'ye İlerlemenin Patogenezi (28)

MM patogenezinde Cyclin D ekspresyonunda artma, P15ve P16 hipermutasyonu, Ras onkogen mutasyonu, P53 kaybı, C-myc over ekspresyonu gibi hücre siklus değişiklikleri de rol oynar (29).

### 2.1.5. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati

Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS), yaşam boyu MM'ye ilerleme riski ile ilişkili, proliferatif premalign bir plazma hücre hastalığıdır. MGUS, Batı ülkelerinde 50 yaş ve üzeri polpülasyonda % 3.2 prevalans ile görülen olan en yaygın premalign bozukluklardan biridir (30). MGUS'un temel klinik önemi, yaşam boyu, yılda % 1'lik bir oranda miyeloma veya bununla ilişkili maligniteye dönüşme riskidir (28). Ortalama tanı yaşı 72 dir. Yaş arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. MGUS, MM'de olduğu gibi siyah ırkta beyazlara göre 2-3 kat fazla görülür (31).

MGUS'ta kemik iliğinde serum M proteini 3 g/dl'nin altındadır, klonal plazma hücreleri % 10'dan az bulunur ve uç organ hasarı (böbrek yetmezliği, kemiklerde litik lezyon, hiperkalsemi) yoktur. Tanının konulması için MM, AL amiloidoz, plazmasitom, non-hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, Waldenström makroglobulinemisi gibi hastalıkların dışlanmış olması gerekmektedir (20). MGUS son yıllarda non-IgM, IgM ve hafif zincir MGUS şeklinde alt tiplere ayrılmıştır. Non-IgM MGUS yıllık % 1 oranında MM'a progrese olurken IgM MGUS %1.5 oranında Waldenstrom Makroglobulinemisi (WM) yada lenfomalara progresyon gösterir (32).

**Hasta yönetimi:** İlk tanıda MM veya AL amiloidozu düşündürecek semptom ve bulgular vurgulanarak tam bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, serum kalsiyum ve kreatinin değerleri ve idrar proteini için kalitatif test yapılmalıdır. Proteinüri bulunursa, elektroforez ve immünofiksasyon istenilmelidir. Monoklonal protein genellikle tesadüfen tanındığından, MM veya WM'yi dışlamak için MGUS tanısından 3-6 ay sonra serum protein elektroforezi tekrarlanmalıdır (31).

### 2.1.6. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

Multiple Miyelom klinik spektrumu geniş bir hastalıktır. Hastalar ilk başvuruda hematoloji kliniğinden ziyade hastalığın tutulum bölgesi ile ilgili branşlara başvururlar.

Klinik özellikler (6);

- Patolojik vertebra kırıklarına bağlı radiküler sırt ve bel ağrısı
- Osteolitik lezyonlara bağlı kemik ağrısı ve patolojik kırıklar
- Spinal vertebra kırıklarının yol açtığı parapleji, kuadripleji ve periferik polinöropati
- Anemiye bağlı semptom ve bulgular
- Böbrek tutulumuna bağlı böbrek yetersizliği (tübüler hasar, hiperürisemi, hiperkalsemi)
- Hiperkalsemiye sekonder yorgunluk, kabızlık, bulantı, konfüzyon
- Hiperviskozite sendromu, tromboz ve kanamaya eğilim hastalarda görülebilmektedir.
- Solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları

**Tablo 1.** Multiple Miyelomda Klinik ve Laboratuvar Bulgular (32)

<b>Klinik/laboratuvar özellikler</b>	<b>Anormalliği olan hasta oranı (%)</b>
Anemi <12g/dl	72
Artmış $\geq$ %10 klonal kemik iliği plazma hücreleri	96
Serum protein elektroforezinde monoklonal protein	82
Serum protein immüfiksasyonunda monoklonal protein	93
Kemik lezyonları; litik lezyon, patolojik kırık, ciddi osteopeni	80
Böbrek yetmezliği; serum kreatinin $\geq$ mg/dl	19
Hiperkalsemi $\geq$ 11 mg/dl	13

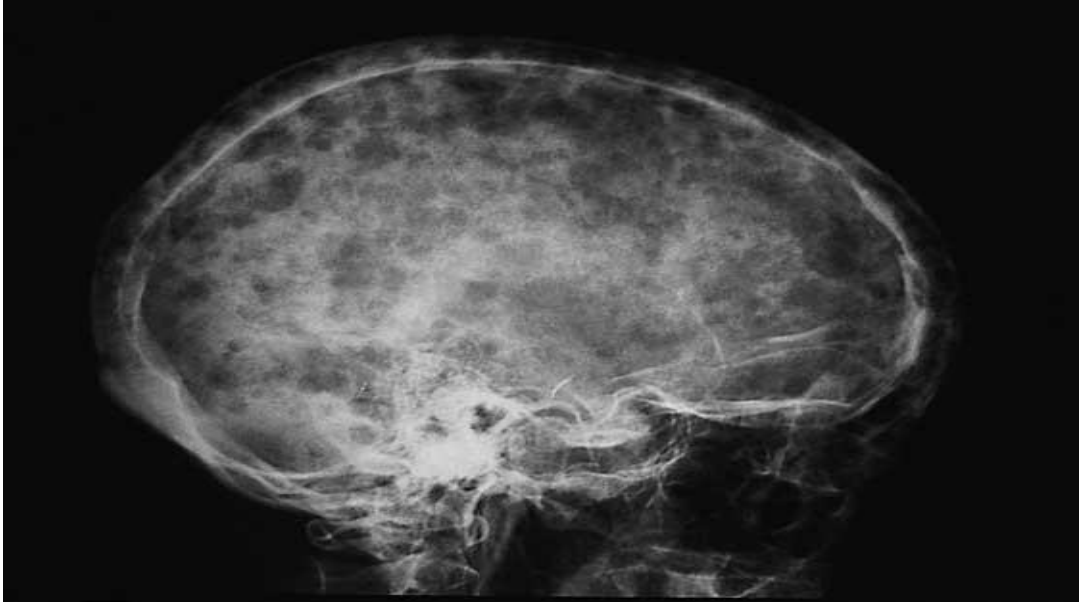
## **Anemi**

Anemi MM'da değişik düzeylerde görülebilir. Genellikle orta derecelidir ve normokrom normositerdir. Mayo Clinic'te yapılan çalışmada 1027 hastanın ortalama hemoglobin düzeyi 10.9 gr/dl'dir (32). Multiple Miyelomda aneminin çeşitli sebepleri bulunmaktadır; plazma hücreleri kemik iliğinde yayılım yaparak eritropoezi daraltır, kemik iliği endotel hücresi ve stromal hücrelerinden IL6

salınarak eritropoez engellenir. Renal yetersizlik gelişen hastalarda eritropoetin eksikliği de anemiye derinleştirir. Tedavi alan hastalarda kemik iliği süpresyonu bir başka nedendir. Demir, vitamin B 12, folik asit eksiklikleri gibi nutrisyonel nedenler ve otoimmün hemolizde bu hastalarda eşlik edebilir (6).

### **Kemik Lezyonları**

Kemik lezyonları yeni tanı konmuş hastaların neredeyse %80'inde görülür (23). Osteoblast ve osteoklast fonksiyonundaki dengesizlik kemik lezyonlarına neden olur. Wnt yolunun inhibisyonu osteoblastları baskımlarken RANK yolunun amplifikasyonu ve (MIP1- $\alpha$ ) aktivitesi osteoklastları aktive eder (23).



**Şekil 5.** Kafa grafisinde yaygın litik lezyonlar (34)

Kemikteki tutulum tanısız özellik taşıyır ve hastalığın prognozu ile ilgili bilgi verir. Tümör yükünü, organ hasarını gösterir, hastanın yaşam kalitesini etkiler. Hasarı tespit etmek için tüm vücut kemik tarama yapılmalıdır. Bu tarama direkt grafi, manyetik rezonans ve FDG PET-CT görüntüleri ile yapılabilir. Miyelom kemiklerde karakteristik olarak patolojik kırığa, osteopeniye ve litik lezyonlara neden olur (35). Hastalığın en tipik bulgusu olan kafa grafisinde yaygın litik lezyonlardır (34). Kemik



lezyonları özellikle vertebra, kafa kemikleri, kotsalar, sternum, proksimal humerus ve femurda yer alır (35).

### **Böbrek Yetmezliği**

Tanı sırasında MM'li hastaların dörtte birinde kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerinde artışı vardır. Miyelom hastalarının yaklaşık yarısında farklı derecelerde böbrek yetersizliği bulunmaktadır (35). Böbrek yetersizliği tanıda kullanılan ve takipte izlenen önemli bir bulgudur. Böbrek hasarının tedavi ile geri dönüşüm olasılığı >%50'dir. Böbrek yetersizliği erken evre olan hastaların prognozu daha iyidir (35). Hiperkalsemi, hiperürisemi, hafif zincir hastalığı, Ig D miyelom, dehidratasyon, nefrotoksik ilaç ve bifosfonat kullanımı böbrek yetersizliği gelişmesini tetikleyebilir. Hidrasyon, iyileşmeyi olumlu etkiler, erken tanı böbrek yetersizliğini önlemek açısından önemlidir (35).

### **Hiperkalsemi**

Hastaların %45'inde serum kalsiyumu artmıştır. Hiperkalsemi belirtileri arasında; polidipsi, poliüri, anoreksiya, kusma, kabızlık ve mental durumda bozulma yer alır. Hiperkalsemi böbrek yetersizliğine katkı sağlar (36).

### **Kemik iliği biyopsisi**

Kemik iliği biyopsisi, kemik iliğinden elde edilen doku örneklerinde klonal plazma hücrelerinin varlığını göstermek amacıyla yapılır. Multiple Miyelomlu olguların çoğunda yaygın ilik tutulumu tipik olarak tespit edilir ve monoklonal plazma hücre oranı çoğunlukla %10'nun üzerindedir (37).

### **Görüntüleme**

Multiple Miyelom tanısında biyokimyasal testlere ek radyolojik yöntemler kullanılır. Görüntüleme yöntemleri evreleme, komplikasyonların varlığını gösterme

ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı olur. Görüntülemeye direk grafiyle beraber manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve PET-CT kullanılmaktadır (38). MM diffüz kemik hastalığı olarak (miyelomatozis), kemiğin soliter plazmasitoması veya ekstraosseöz plazmasitoma olarak bulgu verebilir (39,40). Diffüz kemik hastalığında, miyelom tüm iskelet sistemini etkilemekte ve kemikte genellikle osteolitik lezyonlar oluşturmaktadır (39). İskelet sistem grafipleri ekstramedüller lezyonlarda, fokal kemik lezyonlarında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde düşük sensitiviteye sahiptir (41). BT, MRG ve moleküler görüntüleme gibi güncel görüntüleme yöntemleri MM'de prognostik gösterge sağlamaktadır. Ayrıca vasküler permeabilitenin değerlendirilmesini sağlayan dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG) miyelomagenesis geleceği açısından oldukça önemli bir yere sahiptir (42).

#### **2.1.7.Tanı- Evreleme ve Prognoz**

Semptomatik MM'nin en yaygın klinik belirtileri anemi, enfeksiyonlar, litik veya osteopenik kemik hastalığı veya böbrek yetmezliğidir. MM'li hastalar tesadüfen asemptomatik bir aşamada da teşhis edilebilir. Sırt ağrısı (özellikle yaşlı hastalarda) veya net olmayan anemisi olanlarda MM taraması yapılmalıdır. Standart tarama çalışması serum total proteini, albumin, serum ve idrar protein elektroforezi, serum ve idrarda immünofiksasyon, serumda immünoglobulin içermeyen hafif zincirlerin (FLC) tespiti ve ek parametreleri (tam kan sayımı, serum kreatinin ve kalsiyum, laktat dehidrojenaz ve  $\beta$ 2 mikroglobulin, elektrolitler) içermelidir (43).

#### **Tanı**

Hastaların önemli bir kısmında MM tanısı konulmasından önce MGUS varlığı kabul edilmektedir. MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom (SMM) ve tedavi gerektiren MM (aktif) olmak üzere sınıflandırılabilir. MM tanı kriterleri, 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group (IMWG)) tarafından revize edilmiştir (44).

## 2014 Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) MM Tanı Kriterleri (44)

- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı  $\geq$ %10 veya
- Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve

Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı:

- En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya
- En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

SLiM Kriterleri;

- (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı  $>$ %60,
- (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı  $>$ 100,
- (M) Tüm vücut MR’de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

CRAB belirti ve bulguları;

- (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL’nin üzerinde olması,
- (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk’nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL’nin üzerinde olması,
- (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL’nin altında olması,
- (B) Kemik lezyonları: Direk grafide, (MR) tüm vücut BT veya PET-BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

## SMM (Smoldering Multipl Myelom) Tanı Kriterleri (44)

- Kemik iliğinde plazma hücre oranı %10-60 ve
- Plazma M proteini  $\geq$ 3 g/dL veya
- İdrar M proteini  $\geq$ 500 mg/24 saat ve/veya
- Amiloidozun olmaması ve
- SLiM ve CRAB bulgularının olmaması

Tüm kriterlerin karşılanması gerekir.

#### **MGUS Tanı Kriterleri (44)**

- Klonal kemik iliği plazma hücreleri <% 10
- Serum M proteini (IgA, IgG veya IgM olsun) <3 g / dL
- Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilen litik lezyonların, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin (son organ hasarı) olmaması

Üç kriterin de karşılanması gerekir.

#### **Evreleme**

MM teşhisi konulduktan sonra tümörün yükünü amacıyla hastada ilk değerlendirme yapılır. İki ana evreleme sistemi mevcuttur: Durie-Salmon Evreleme Sistemi ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS).

Durie ve Salmon evrelemesi MM'de sıklıkla başvurulan evreleme sistemidir. Bu evrelemeye göre; kalsiyum düzeyi, kemik lezyonlarının varlığı/sayısı, M proteinin tipi ve düzeyi, hemoglobin düzeyi değerlendirilir (45).

#### **Tablo 2.** Durie ve Salmon evrelemesi (45)

---

Evre I: aşağıdakilerin hepsine sahip olan hastalar

- Genelleşmiş litik kemik lezyonu yok
  - İdrar monoklonal protein atılımı <4 g/gün
  - Düşük hücre kütlesi: <0.6 x 10<sup>12</sup> hücre/m<sup>2</sup>
  - Hgb > 10 g/dL
  - Serum IgG <5 g/dL
  - Serum IgA <3 g/dL
  - Normal serum kalsiyum
-

**Tablo 2.** Durie ve Salmon evrelemesi (45)(Devamı)

Evre II: Evre I'e ve evre III'e uymayan hastalar

Evre III: Yüksek hücre kütlesi'ne:  $>1.2 \times 10^{12}$  hücre/m<sup>2</sup>, aşağıdaki bir veya daha fazlasının eşlik etmesi

- Yaygın litik kemik lezyonları
- İdrar monoklonal protein atılımı  $> 12$  /gün
- Hgb  $<8,5$  g/dL
- Serum IgG  $> 7$  g/dL
- Serum IgA  $> 5$  g/dL
- Serum kalsiyum  $> 12$  mg/dL

Evre III, serum kreatininine göre IIIA veya IIIB olarak alt sınıflanmıştır

A. Serum kreatinin  $<2$  mg / dL (177  $\mu$ mol / L)

B. Serum kreatinin  $\geq 2$  mg / Dl

Bu evrelemeye göre hastalar 3 gruba ayrılır: Evre I hastalarda tümör yükü düşük, evre II hastalarda tümör yükü orta, evre III hastalarda tümör yükü yüksektir. Evre IA hastaların genel sağkalımı  $> 5$  yıldır, evre IIIB'de bu süre yaklaşık 15 aya inmektedir (45).

Dünya genelinde 17'den fazla kurumdan gelen miyelomlu tedavi görmemiş 10.750 hastaya dayanarak bir ISS geliştirilmiştir (46).

**Tablo 3.** Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (46)

○ Evre I - beta-2 mikroglobulin $<3,5$ mg/L ve serum albümini $\geq 3,5$ g/dL
○ Evre II - evre I ve evre III dışında kalanlar
○ Evre III - beta-2 mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/L

ISS evre I, II ve III olan hastalarda medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 62, 44 ve 29 aydır (46). Durie-Salmon evreleme sisteminin aksine, ISS tümör yükünün güvenilir bir göstergesi değildir; ISS'nin temelini oluşturan hem albümin, hem de

beta-2 mikroglobulin, böbrek yetmezliği ve komorbiditeler gibi hasta faktörlerinden de etkilenir.

Revize edilmiş ISS (R-ISS), MM hastalarında prognozu değerlendirmede ISS'den daha başarılıdır. R-ISS; ISS, FISH ve LDH ile ilgili verileri bulunan 11 uluslararası denemeden birine kayıtlı yeni tanı 3060 MM hastası temel alınarak geliştirilmiştir (47).

**Tablo 4.** R-ISS Evreleme Sistemi (47)

Evre 1. ISS evre 1 ve interfaz FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH (Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu)
Evre 2. R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
Evre 3. ISS evre 3'e ek olarak ya interfaz FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı (Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı)

### **Prognoz**

MM'li hastalarda prognozu etkileyen çok sayıda ve çeşitli parametreler bulunmaktadır. Yaş, performans durumu, eşlik eden komorbidite varlığı hastaya ait faktörlerdir. Tümöre bağlı özelliklerden; immatür morfolojinin varlığı, sitogenetik özellikler, immünofenotipik özellikler ve diğer moleküler özellikler sayılabilir. Hücre dinamiği, ilaç direnci ve miyelom hücresi-mikroçevre etkileşimi prognozla ilişkili diğer parametrelerdir. Proliferatif aktivite, ilaca karşı direnç olması, dolaşımdaki miyelom hücre yükü, plazma  $\beta 2$  mikroglobulin seviyesi, angiogenez ile ilgili belirteçler yine prognozu etkileyen faktörlerdir.

Multiple Miyelom hastalarında ortalama sağkalım süresi hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Hastaya bağlı faktörler, miyelom hücre biyolojisi ve mikroçevre özellikleri bu değişkenlikten sorumludur. Multiple Miyelom'lu hastaların prognozu tanı aldığı zamandaki hastalığın evresi ile ilişkilidir. SMM, MGUS,

semptomatik ve ağır miyelom süreçlerinden oluşan klinik bir spektruma sahiptir. MGUS'lu olgular genellikle iyi bir klinik seyir göstermekle birlikte bu olgularda her yıl %1 oranında klinik miyelom gelişme ihtimali vardır (28). Smoldering miyelomlu olgularda ise genellikle 2-3 yıl içinde klinik olarak belirgin miyelom ortaya çıkar (48).

Tek başına sağkalımı gösterebilen önemli bir belirteç serum  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyidir. Serum  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi  $<4\mu\text{g/dl}$  olanlarda ortalama sağkalım 43 ay olup  $>4\mu\text{g/dl}$  olanlarda ortalama sağkalım 12 aya geriler. Prognoza etki eden diğer faktörler; tümör hücrelerinin atipi düzeyi, immatür plazma hücreleri ve plazmoblastik morfolojik faktörlerdir. IL-6 düzeylerindeki yükselme ile daha kötü seyir alır. Kötü prognozu göstergeleri arasında; miyelom hücresi yüksek labeling indeks, plazma LDH seviyeleri ve timidin kinaz yüksekliği sayılabilir. Anjiogenezin miyelomda da prognostik önemi olduğu üzerinde durulmaktadır. Anjiogenez belirteci olan VEGF bağımsız prognostik değer taşır. Klonal plazma hücrelerinde, immünofenotipik olarak CD19 veya CD28 pozitifliği veya CD117 negatifliği, CD81 sunumunun kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir. İmmünofenotipi dolaşan plazma hücrelerinin belirlenmesinde de kullanılabilir ayrıca kök hücre nakli yapılacak hastalarda yüksek riski belirlemede faydalı olduğu gösterilmiştir. Uluslararası evreleme sistemi ile birlikte kullanıldığında, anormal bir serum serbest zincir oranı (free light chain ratio) prognostik bir göstergedir (48).

Miyelom hastalarının klinik prezentasyonu, plazma hücre klonunun biyolojik özellikleri ile yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler arasındaki etkileşime bağlıdır. Ciddi komorbiditesi olan hastalarda, miyelom hücre özellikleri iyi prognozla ilişkili olsa bile hastalık kötü seyir gösterecektir.

Hastaya bağlı kötü prognostik faktörler (33);

- Performans durumunun 3 veya 4 olması
- Serum albümini  $<3 \text{ g / dL}$
- Yaş  $\geq 70$  yıl
- Serum kreatinin  $\geq 2 \text{ mg / dL}$
- Trombosit sayısı  $<150.000 / \text{microL}$

- Beta 2 mikroglobulin > 4 mg / L
- Plazma hücre etiketleme endeksi  $\geq$ % 1
- Serum kalsiyum  $\geq$ 11 mg / dL
- Hemoglobin <10 g / dL
- Kemik iliği plazma hücresi yüzdesi  $\geq$  %50

Sitogenetik anormallikler miyelomda güçlü prognostik faktörlerdir. Interfaz FISH, tümörleri yüksek ve standart riskli hastalık olarak belirlemek için kullanılır (47);

- Yüksek risk t(14;20), 17p13 delesyonu, t(14;16), t(4;14), 1q kazanımı, LDH  $\geq$ 2 kez normalin üst sınırında ölçülmesi, primer plazma hücre lösemisinin özellikleri, yüksek riskli gen ekspresyon profilinin olması kötü sitogenetik özelliklerdir.
- Trizomiler (hiperdiploidi), t(11;14), t(6;14) dahil diğerleri standart riski gösterir.

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

MM ile klinik ve laboratuvar açısından benzer bulgular gösteren bazı hastalıklar (benign hastalıklar ve diğer plazma hücreli hastalıklar) vardır. Multiple miyelomun ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar; waldenström makroglobülinemisi, soliter plazmasitom, primer amiloidoz, POEMS sendromu ve metastatik karsinomdur.

MGUS'ta serum M proteini 3g/dl den az, kemik iliği plazma hücresi %10'dan az olur. MM'nin aksine MGUS da son organ hasarı (anemi, böbrek yetmezliği, kemikte litik lezyonlar) olmaz. MGUS % 1 oranında MM'a dönüşebilir (31).

Sessiz Multiple Miyelom'un MM'den farkı; klonal plazma hücresi % 10- 60 arasında olması, son organ hasarının (anemi, böbrek yetmezliği, kemikte litik lezyonlar) olmaması, hafif zincir oranının 100 ün üzerinde olmamasıdır (19).



Waldenström makroglobülinemisi, kanda bir IgM monoklonal gamopati ile kemik iliğinde lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) gösteren patolojidir. Klinik asemptomatik olabileceği gibi anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopati bulunabilir. Kandaki monoklonal IgM artışına bağlı olarak hipervizkozite, periferik nöropati, hemolitik anemi ve immün kompleks vaskülit görülebilir. Waldenström makroglobülinemisi ile MM klinik olarak farklı seyredir. Waldenström makroglobülinemisi'nde kemik iliğinde LPL görülür. MM'de görülen t(11;14), WM 'de görülmez. IgM MM'li hastalar, yüksek CD138 ve sitoplazmik immünoglobulin ekspresyonu ile plazmositik farklılaşma eğilimi gösterirken, WM CD20 ifade etme eğilimindedir (49).

Kemiğin soliter plazmositomu plazma hücre hastalıklarının %3-5'ini oluşturur. Hastaların başvuru şikayeti şiddetli bel ağrısı veya spinal kord basısı olabilir. Tutulum sıklıkla aksiyel iskelette olup torasik vertabralar daha fazla tutulur. Genel olarak hastalarda M-protein salınımı gözlenmemekle beraber, hastaların yaklaşık yarısında idrar veya kanda düşük oranda M-protein varlığı gösterilebilir. Klonal plazma hücresi içeren kemik tümörünün gösterilmesi, kemik iliğinde %10'dan fazla miyelom hücresi olmaması, diğer kemik bölgelerinde lezyon olmaması ve miyelom ilişkili doku organ hasarının bulunmamasıyla tanı konulur (50).

AL Amiloidoz monoklonal hafif zincirin aşırı üretimi ile giden proliferatif plazma hücreli hastalıktır. Bu hastaların yaklaşık %70'inde böbrek tutulum olup nefrotik düzeye varabilen proteinüri tespit edilebilir. EKG'de hipovoltaj, miyokarda kalınlaşma ve perikardial/plevral efüzyon, makroglossi, kolestatik karaciğer tutulumu, periferik nöropati, otonomik nöropati görülebilir. M protein açısından incelenen hastaların ancak yarısında serum protein elektroforezinde bulgu saptanabilirken hastaların %40 kadarında sadece hafif zincir sekresyonu olmaktadır. Kemik iliği, böbrek ya da rektum biyopsisinde amiloid gösterilerek tanı konur (51).

POEMS sendromu, bazalde var olan plazma hücre hastalığına bağlı gelişen paraneoplastik bir sendromdur. Genel olarak hastalık progresif nöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein ve motor bozuklukla seyredir. Hastaların birçoğunda osteosklerotik miyelom bulunmaz, bunula beraber bazı

hastalarda monoklonal %5 veya daha az oranda KI plazma hücresi vardır. Böbrek yetmezliği, anemi, hiperkalsemi sık görülmez. Kırık ve kemik ağrıları nadirdir. Hiperpigmentasyon, deride kalınlaşma, kızarma, akrosiyanoz, testiküler atrofi, jinekomasti, galaktore, alt ekstremitelerin ödemi, asit, plevral efüzyon, organomegali hastalarda görülebilen klinik özelliklerdir (51).

Metastatik karsinom, MM ile ayırıcı tanıya giren bir başka hastalık grubudur. Genellikle böbrek, meme ve küçük hücreli akciğer kanserlerinin kemiğe metastazı sonucu kemikte litik lezyonlar oluşabilir. MM'den ayırımında KI biyopsisi kullanılabilir.

### **2.1.9. Multiple Miyelomda Tedavi**

MM tedavisinde hastalığın evresi, hastanın genel performans durumu, eşlik eden komorbiditeler, hastanın yaşı değerlendirilerek uygun tedaviye karar verilir.

### **2.1.10. Yeni Tanı MM'de Tedavi**

Yeni tanı konan MM hastaları öncelikle otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılması açısından değerlendirilir. Yüksek doz kemoterapi ve OKHN genç hastalarda standart tedavidir. OKHN sayesinde tam remisyon oranları artar, progresyonsuz ve tüm sağkalım süresi uzar (7). Multiple Miyelom Batı'da (Avrupa ve Amerika'da) en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. "Genç hasta" ifadesi, 65 yaş ve altındaki hastaları temsil eder. Bunun yanında performans durumu iyi olan ve karaciğer, böbrek gibi hayati organlarının fonksiyonları yeterli olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir. Tanı anında nakil için uygun olmayan hastalar birkaç kür kemoterapi sonrası düzelebilir, organ fonksiyonlarında iyileşme gelişebilir ve hasta nakil için uygun hale gelebilir (9).

Nakil yapılması planlanan hastalara indüksiyon tedavisinde, melfalan kullanılmasından ve geniş alan kaplayacak şekilde radyoterapi yapılmasından uzak

durulmalıdır. Melfalan ve radyoterapikök hücre mobilizasyonunu engellemektedir (9).

Güncel tedavide transplantasyona uygun hastaların indüksiyon kemoterapisinde köklü değişiklikler yaşanmıştır. Eskiden en çok tercih edilen tedavi rejimi VAD (Vinkristin, Doksorubisin ve Deksametazon) idi. Vinkristin MM'de hem istenilen etkinliğe sahip değildir, hem de nörotoksik yan etkileri (YE) vardır. Nörotoksisite yan etkisinden dolayı yine bu yan etkiye sahip olan bortezomib ve talidomid gibi ilaçların kullanımını kısıtlar. Bu nedenle uluslararası myelom merkezlerinde vinkristin artık tercih edilmemektedir (9). Faz III çalışmalarında, indüksiyon tedavisinde yeni ilaçların kullanıldığı kombinasyonlar, VAD tedavisinden üstün bulunmuştur. Günümüzde uluslararası miyelom merkezlerinde indüksiyon tedavisinde bortezomibin dahil edildiği üçlü bir kombinasyon standart tedaviyi oluşturur (7,8). Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerini karşılaştıran faz III çalışmalarının meta-analizi, bortezomib temelli tedavilerin ortanca progresyonsuz sağkalımı, tam yanıt oranını ve 3 yıl sonraki sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermektedir (8).

Yapılan Faz III çalışmalarından birinde indüksiyon tedavisinde sadece bortezomib ve deksametazon (VD) içeren rejim, VAD ile kıyaslanmıştır (52). Kısa süreli tedaviden sonra, progresyonsuz sağkalım açısından VD'nin VAD'a üstün olduğu tespit edilse de, uzun süreli tedaviden sonra VD'nin VAD'a karşı anlamlı bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Daha etkili sonuçlar alabilmek için bortezomib bulduran üçlü bir tedavi rejimi tercih edilmelidir. Burada VCD (53,54), PAD (Bortezomib-Doksorubisin-Deksametazon) (55), VTD (Bortezomib- Talidomid- Deksametazon) (56) ve RVD (Lenalidomid- Bortezomib- Deksametazon) (57) gibi seçenekler vardır. Tedavi kararı alınırken hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditesi ve ilaçların YE profili dikkate alınmalıdır. 2015 yılında yayınlanan kök hücre nakli öncesi indüksiyonda VCD ve PAD verilen hastaların karşılaştırıldığı bir randomize faz III çalışmasında, VCD'nin en az PAD kadar etkili olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca VCD'nin bazı YE'lerinin daha az olduğu da gösterilmiş olup VCD pratik açıdan uygun bir tedavi seçeneğidir. Sitogenetik açıdan yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisine, bortezomib ve deksametazonun yanında bir

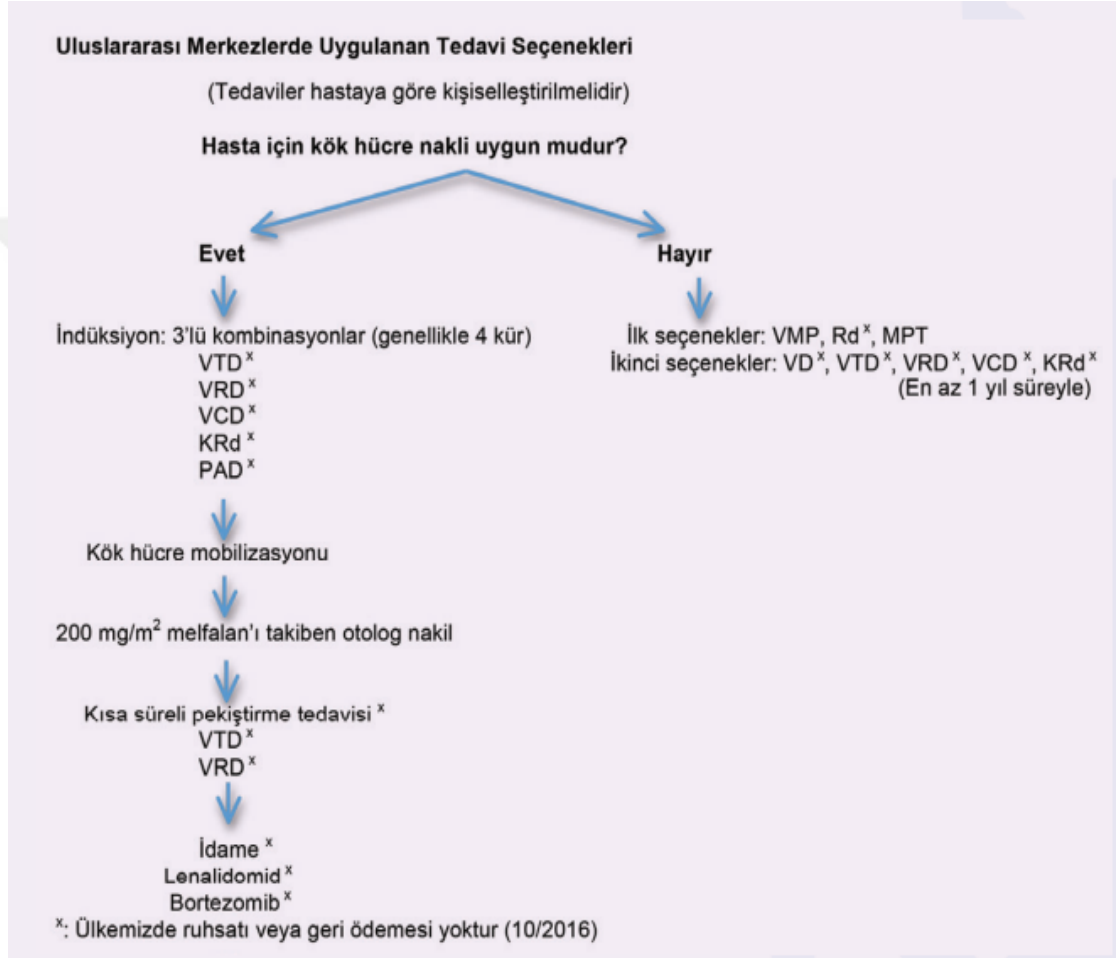
immünomodülatör (IMiD) ilaç (lenalidomid gibi) da eklenmesi iyi bir tedavi tercihidir (58).

Renal yetersizliğe sahip olan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir başlangıç tedavisi tercih edilmesi, hem yanıt oranını, hem de ortalama sağkalımı anlamlı derecede etkiler. Randomize bir çalışmada VAD ile PAD indüksiyonunu karşılaştırılmış, kemoterapi başlangıç anında kreatinin düzeyi  $\geq 2$  mg/dL olan hastalarda, 3 yıllık toplam sağkalım oranları açısından önemli ölçüde farklılık bulunmuştur: PAD ile ise %74, VAD ile %34 olduğu gösterilmiştir (59). Burdan yola çıkılarak yeterli böbrek fonksiyonuna sahip olmayan hastalarda VAD yerine bortezomib içeren bir rejim seçilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

İndüksiyon tedavisi genellikle 4 kür (3-6 kür) olarak uygulanır. Son dönemde yapılan birtakım çalışmalarda, çift transplantasyonun tek transplantasyona üstün olduğu gösterilmiştir (60). Çift OKHN yapılan hastalarda en büyük yarar, ilk OKHN sonrası tam remisyon elde edilemeyen hastalar ile sitogenetik bulguları t(4;14) veya del17p olan hastalarda görülmüştür (60).

Transplantasyondan sonra tedavisiz kalan miyelomluların genelinde nüks meydana geldiğinden, bazı uluslararası myelom merkezlerinde OKHN'den yaklaşık iki ay sonra başlayarak pekiştirme ve idame tedavisi verilmektedir. Verilen bu kısa süreli (2-3 ay) pekiştirme tedavisi, nakilli hastaların yanıt oranlarını arttırabilir ve hastalık kontrolünün daha iyi olmasına yardımcı olur (61). Konsolidasyonda 2 kür VRD ya da VTD rejiminin verilmesi moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranlarını arttırabilir (61). Yüksek risk grubuna (sitogenetik olarak) giren hastalarda tedavi süresinin uzun olması çok önemlidir (58,62). t(4;14) Translokasyonu olan kişilerde posttransplantasyon sürecinde bir süre daha bortezomib tedavisine devam etmek gerekir ki bu translokasyon kaynaklı yüksek riski önemli ölçüde azaltır. Seçilmiş kişilerde YE'leri değerlendirerek verilen bortezomib veya lenalidomid ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır (55). Ancak daha önce bir malignitesi olan ve alkilleiyici bir ajanla tedavi edilmiş kişilerde lenalidomid idame tedavisinden sonra sekonder malignitelerin arttırdığı tespit edilmiştir (63).

Allojeneik kök hücre nakli; hasta çok yüksek riskliyse, HLA uyumlu vericisi var ise ve hastanın yaşı genç ise yapılabilir (9). Transplantasyona uygun olmayan miyelomlularda, fiziksel durumlarına ve hastaya özgü komplikasyonlara bağlı olarak; böbrek yetmezliği olanlara bortezomib, nöropati öyküsü olanlara lenalidomid verilmesi gibi; farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. YE durumuna göre ilaçların doz ayarlaması yapılır. Bu hastalarda tedavi süreleri yeterince uzun olmalıdır (1 yıl).



**Şekil 6.** Yeni tanılı MM hastalarında uluslararası merkezlerde uygulanan tedavi seçenekleri (9)

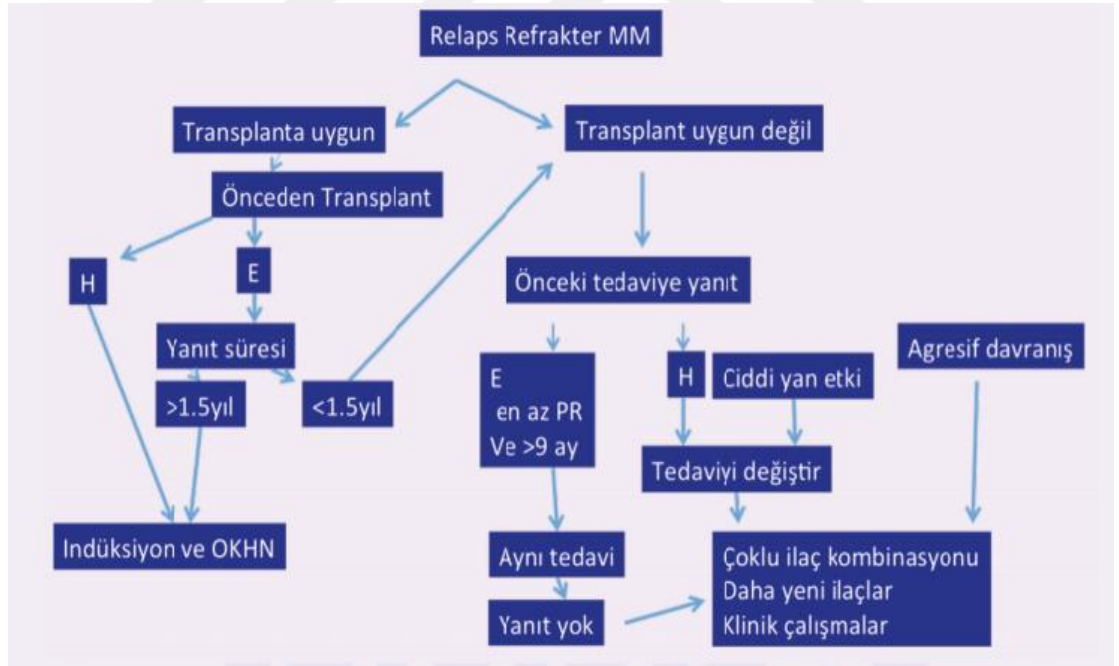
### 2.1.11. Relaps Refrakter MM'de Tedavi

MM hastalarında genellikle kür sağlanmaz. Hastaların önemli bir kısmı ikinci basamak ve diğer üst basamak tedavileri almaktadır.

- CRAB bulguları olan hastalar
- M protein miktarında hızlı artış (2 aydan kısa sürede ardışık 2 ölçümde M protein >1 g/dl, iFLC >20 mg/dl, idrar M protein >500 mg/24 h) olan hastalarda tedavi düşünülmelidir,

Birinci sıra tedavide OKHN yapılmamış ve relaps anında nakle uygun hastalarda OKHN düşünülebilir. Eğer daha önce OKHN yapılan biri ise relapsa kadar geçen süre önemlidir; 18 aydan uzunsa tekrar OKHN yapılması uygun olur. Bir yıldan erken relaps olan hastalarda OKHN düşünülmemelidir.

MM'de önceden verilen tedavi rejimi ile yeniden başarı sağlanabilir. Bu aşamada bu ilaçlara daha önceki alınan yanıt oranları ve ilaç kaynaklı yan etkiler önemlidir. Daha önceki yanıtın süresi (en az 6 ay tercihen 9 aydan uzun süre yanıt), derinliği (en az PR olmalı), YE'lerin derecesi ve geri dönüşümlü olup olmadığı değerlendirilmeli.



Şekil 7. Relaps Refrakter MM'de Tedavi Algoritması (9)

IMiD (9)

Talidomid: Güncel tedavide RR hastalıkta yeri sınırlıdır. Lenalidomid kullanan kişilerde etkinliği tam net olmamakla birlikte böbrek yetersizliği olan kişilerde kombinasyon tedavisinde verilebilir. KI baskılama etkisi düşüktür ve parenteral kullanılması avantajlarıdır. Nöropati, DVT yapabilir ve uzun süreli toleransı zordur.

Pomalidomid: Daha yeni jenerasyon bir IMID'dir. Lenalidomid refrakter hastalarda etkinliği vardır. Del(17p) hastalarda da etkilidir. Oral alınır. YE: Myelosupresyon, tromboz, raş ve konstipasyondur. Nöropati seyrekir.

Lenalidomid: Daha güçlü bir ilaçtır ve daha az toksiktir. Relaps refrakter MM'de (RRMM) etkinliği gösterilmiş, yeni nesil ilaçlarla kombinasyonda başarılı sonuçlar elde edilir. Halsizlik, yorgunluk, diyare, kas krampları, tromboz, myelosupresyon yan etkileridir.

### **Proteozom İnhibitörleri (9)**

Bortezomib: RR MM'de etkinliği vardır. Bortezomib ile tekrar tedaviden yarar sağlanabilir. Kombinasyon tedavileri ile yanıt oranları artırılabilir. Önemli YE nörotoksisitedir.

Karfilzomib: Daha önce tedavi almış nüks veya dirençli hastalarda deksametazon kombinasyonu veya lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile başarılı sonuçlar verir. Monoterapi olarak daha önce bortezomib ve IMID kullanan nüks ve dirençli hastalarda da kullanılabilir. YE: Myelosupresyon, hipertansiyon ve kardiyak yan etkiler.

### **Diğer İlaçlar(9)**

Bendamustin, alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, doksorubisin ve lipozomal doksorubisin kombinasyon rejimlerinde verilen ilaçlardır. İlavenen monoklonal antikoların (daratumumab, elotuzumab) ve ixazomib gibi oral proteozom inhibitörlerinin ve panobinostatın da RRMM'de etkili ilaçlar olduğu, tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde verilebileceği gösterilmiştir.

### 2.1.12. MM'de Yanıt Değerlendirme (64)

MM'de tedavi sonrası yanıt durumu IMWG kriterlerine göre değerlendirilir.

#### 1) Yanıt;

##### Tam yanıt (TY):

- Plazmada ve idrarda immünfiksasyon elektroforezinde negatiflik olması
- Kemik iliğinde plazma hücrelerinin yüzde 5'in altında olması
- Yumuşak dokuda plazmositom olmaması

##### Mkemmел tam yanıt (mTY):

- Tam yanıt kriterlerine ilaveten;
- Kemik iliğinde klonal hücre olmadığının immünhistokimyasal ya da immünofloresan yolla gösterilmesi
- Normal serbest hafif zincir oranı

##### Çok iyi kısmi yanıt (IKY):

- Plazma ve idrarda elektroforezle M proteini saptanmaması ancak immnofiksasyonda saptanabilmesi ya da
- Plazma M proteininde  $\geq 90$  azalma ve idrar M proteinin  $< 100$  mg/24 saat olması

##### Kısmi yanıt (KY):

- Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma
- Plazma M proteininde yüzde elli azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin yüzde doksan azalması veya  $< 200$  mg/24 saat olması
- İdrar veya plazma M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa



- M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az  $\geq$  %30 olması kaydı ile plazma hücre oranında  $\geq$ %50 azalma olması

### **Durağan (stabil) Hastalık (DH):**

- Remisyon ve progresif hastalık kriterlerini karşılamayan hastalık

## **2) Hastalık Progresyonu veya Nüks**

### **İlerleyici (Progresif) Hastalık; Elde edilmiş en derin yanıtla kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 artış varlığı;**

- Kemik iliği plazma hücre yüzdesinin  $>$ % 10 olması
- Serum M komponenti ve/veya (mutlak artış  $\geq$ 0,5 g/dL)
- İdrar M komponenti ve/veya (mutlak artış  $\geq$ 200 mg/24 saat)
- Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark: Mutlak artış 10 mg/dL üzerinde olmalı
- Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması
- Sadece proliferatif plazma hücre hastalığına bağlanabilen hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyumu  $>$ 11,5 mg/dL)

### **Klinik nüks; Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir;**

- Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı
- Hiperkalsemi ( $>$ 11,5 mg/dL)
- Hemoglobinde  $\geq$ 2 g/dL azalma
- Serum kreatininde 2 mg/dL veya fazla artış
- Yeni yumuşak doku plazmositomu veya kemik lezyonlarının gelişmesi
- Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır

### **Tam yanıtlı hastada nüks; Aşağıdakilerden herhangi birisi:**

- Kemik iliğinde %5 plazma hücrelerinin saptanması
- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması
- Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

### **2.1.13. MM'de Yeni İlaçlar İle Yan Etki Yönetimi**

#### **Proteazom İnhibitörleri (65)**

##### **Bortezomib**

**Periferik Nöropati:** yanma hissi, ağrı, parestezi ve uyuşma duygusu ile ilk etapta ayaklarda başlayan, duyuşsal nöropatinin ön planda olduğu bir nöropati gelişir. Çok sık olmamakla birlikte hastaların %13-%1'inde ağrı derece nöropati meydana gelir. Dördüncü derece nöropatinin %1'in altında bir oranda geliştiği bilinmektedir. İlaça ara verilmesi ya da ilacın dozunun azaltılmasıyla beraber nöropatide %79 oranında gerileme ya da düzelme gözlenir.

Bortezomib ile periferik nöropati riski artırabilecek durumlar;

- Nöropatiye neden olan beslenme eksiklikler,
- Diyabet varlığı, alkol alımının olması
- Hastalığın kendine bağlı gelişen nöropati,
- Daha önceden alınan tedaviye sekonder gelişen nöropati,
- Renal yetmezlik olması
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- İlaç metabolizması

Nöropati gelişen hastalarda;

- Evre 1'de müdahale edilmez

- Evre 2’de veya evre 1 olup ağrı olması durumunda: Bortezomib dozu 1,0 mg/m<sup>2</sup>/gün olarak azaltılır
- Evre 2 ve ağrı olması veya evre 3’te: semptomlar gerileyene kadar ilaca ara verilir.
- Evre 4’te: ilaç tamamen kesilir.

Bortezomib tedavisi seyrinde trombositopeni ve nötropeni gelişebilir. Trombositopeni kısa süreli ve siklik bir patern izler. Ayrıca ishal, kabızlık, kusma, hipotansiyon ve enfeksiyon da tedavi esnasında görülebilir.

### **Karfilzomib:**

Karfilzomib tedavisi alan hastalarda var olan kalp yetmezliğinde, miyokard iskemisinde, restriktif kardiyomyopati, kötüleşme ya da akut kalp yetmezliği gelişebilir. Akut respiratuvar distres sendromu, akut solunum yetmezliği, akut diffüz pulmoner hastalık ve pulmoner hipertansiyon, tedavi esnasında seyrek görülür. İlaç ilişkili pulmoner toksisite durumunda ilaç tedavisi kesilmelidir. Venöz tromboembolik hadiseler de meydana gelebilir. Tromboz profilaksisi hastanın klinik durumuna göre düzenlenmelidir.

### **İxazomib:**

Oral proteazom inhibitörüdür. Lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanımı, öncesinde en az bir tedavi protokolü almış ve nüks etmiş myelom olgularının tedavisinde endikedir. En önemli YE’leri, diyare, konstipasyon, trombositopeni, peripheral nöropati, bulantı, kusma, periferik ödem ve sırt ağrısıdır. Trombositopeni gelişebilmektedir.

### **İmmünomodülatuvar İlaçlar(65)**

#### **Talidomid:**

- Teratojenite en önemli yan etkilerindendir.
- Talidomid alan hastalarda periferik nöropati gelişebilir.
  - Periferik örtülü veya bariz periferik nöropatisi olan hastalar,

- Yaşlı hastalar,
  - Daha önceden talidomid kullanılmış hastalar,
  - Uzun süre talidomid kullanılmış hastalar periferik nöropati açısından risk altındadır.
- Talidomid ilişkili VTE riski tedavi başlangıcında yüksektir
  - Sedasyon, tremor, baş ağrısı, depresyon, konstipasyon, deri bulguları, senkop ve bradikardi diğer yan etkileridir.

### **Lenalidomid:**

Anemi, trombositopeni, nötrojeni hematolojik yan etki olarak görülebilmektedir. Ayrıca ağır derecede Steven-Johnson sendromu/toksik epidermoliz ile giden dermatolojik yan etkiler, kardiyak ve tiroid ilişkili yan etkiler görülebilmektedir.

### **Pomalidomid:**

YE'ler daha sık olarak pomalidomid ile tedavinin ilk 2 siklusu sırasında ortaya çıkma eğilimindedir. Enfeksiyon, en sık görülen hematolojik olmayan toksisitedir. Deksametazon ile kombinasyonunda pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık bildirilen enfeksiyonlardır. Deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomid kullanan hastalarda VTE olaylar ve arteriyel tromboembolik olaylar gelişmiştir. Antikoagülasyon tedavisi, kontrendike olmadıkça özellikle ilave trombotik risk faktörleri bulunan hastalar için önerilmektedir. Pomalidomid ile teratojenik bir etki beklendiğinden gebelikte kullanılmamalıdır. Nötrojeni ve trombositopeni hematolojik yan etkileridir.

### **İnsan CD38 Monoklonal Antikoru (65)**

#### **Daratumumab:**

İnsan CD38 monoklonal antikordur. En az 3 basamak tedavi almış (bir proteazom inhibitörü ve bir IMiD ya da bir proteazom inhibitörüne ve IMiD'e çift refrakter) myeloma hastalarının tedavisinde onay almıştır. En sık karşılaşılan advers olaylar; infüzyon ilişkili reaksiyonlar, yorgunluk, bulantı, sırt ağrısı, anemi,

nötropeni ve trombositopenidir. İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar olguların yaklaşık yarısında bildirilmiştir ve %90'ı ilk infüzyon sırasında gelişmiştir. Bronkospazm, hipoksi, dispne, hipertansiyon gibi ciddi reaksiyonlar gelişebilir.

## **2.2. Nöropatik Ağrı**

### **2.2.1. Tanım**

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP), 1994 yılında nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır (66). Bu tanımın diyagnostik spesifisitesi düşüktür, anatomik lokalizasyonu belirlemede kısıtlıdır. Treede ve arkadaşlarının yaptığı tanıma göre; nöropatik ağrı somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır (10). Bu tanımlama günümüzde daha çok kullanılmaktadır. Somatosensoryel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir (11).

Bu özel ağrı tipi, genel olarak genel olarak 50 yaşın üzerindeki hastalarda genel popülasyonun yaklaşık%7-10'unu etkiler (11). Nöropatik ağrının birçok nedeni tanımlanmıştır. Yaşlanan dünya nüfusu, artmış diyabetes mellitus insidansı ve kemoterapi sonrası kanserden sağkalımın artması nedeniyle nöropatik ağrı insidansının artması beklenmektedir.

### **2.2.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri**

Nöropatik ağrının pek çok sebebi olup hasarlanma bölgesine göre periferik ve santral olarak iki ana başlık altında toplanır. Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Nöropatik Ağrı Nedenleri (67)

<b>Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri</b>
- Metabolik bozukluklar; Diyabet, hipotiroidizm, üremi, amiloidoz, Fabry sendromu
- İnfeksiyöz; HIV enfeksiyonu, postherpetik nevralji
- Beslenme bozuklukları; Alkolik/B vitamini eksikliği, tiamin eksikliği
- Toksinler; İzoniazid (piridoksin eksikliği), vinkristin, nitrofurantoin, arsenik, talyum
- Maligniteler; Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomalar, lenfoma), paraproteinemi (MM, WM)
- Kalıtsal; HSAN Tip I
- İnflamatuvar; Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain-Barré)
- İdiyopatik; Kriptojenik duyuşal polinöropati, idiyopatik trigeminal nevralji, fibromiyalji, tuzak nöropatiler
<b>Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri</b>
1. İnme sonrası nöropatik ağrı
2. Siringomiyeli
3. Spinal kord yaralanması
4. Multipl skleroz
<b>Mikst Tip Ağrı</b>
1. Kök ağrısı (radiküler ağrı)
2. Post-mastektomi ağrısı
3. Post-torakotomi ağrısı
4. Fantom ağrısı
5. Kompleks bölgesel ağrısındromu

### 2.2.3. Nöropatik Kanser Ağrısı

Kanserli hastalarda ağrı çok önemli bir sorundur, birçok nedene bağlı olabilir. Nöropatik ağrı, kanserli hastalarda sık görülen bir durumdur. Nöronal hasarların çoğu klinik olarak önemli bir ağrıya yol açmaz, ancak bazen düşük derecede bir doku hasarı bile şiddetli ağrıya neden olabilir. Kanserli hastalarda görülen nöropatik ağrının mekanizmaları tam anlaşılmamış olup başlıca nedenleri arasında tümör ile ilişkili pleksus kompresyonu, tümörün sinir dokusuna invazyonu, tümörün spinal korda invazyonu, kemoterapiye bağlı nöropati ve radyasyonun indüklediği sinir hasarı, tedavi amaçlı geçirilmiş cerrahi operasyonlar ve immünsüprese hastalarda sık olarak ortaya çıkan post-herpetik nevralji sayılabilir (12,13). Kanserli hastaların üçte birinde nöropatik ağrı görülmekte ve genellikle geleneksel analjeziklere daha az yanıt vermektedir (68).

### 2.2.4. Semptomlar

Nöropatik ağrıda görülen başlıca semptomlar şunlardır (11);

- Spontan Ağrı: Zonklayıcı, yanıcı, keskin karakterde ve bir uyarandan oluşmayan ağrıdır.
- Parestezi: İğnelenme, karıncalanma, uyuşukluk gibi subjektif yakınmaların olduğu kendiliğinden veya bir uyarandan meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duylardır. Paresteziye duyu kaybı eşlik edebilir.
- Dizestezi: Sinir trasesi boyunca yanma hissi, daha önce ağrısız olan dokunma ve sıkmalarda ağrı, karıncalanma ve algılamada farklılık olmasıdır.
- Hiperalezi: Normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevap olarak tanımlanabilir.
- Allodini: Normal şartlarda ağrı oluşturmayan uyarıların ağrıya neden olabilmesidir. Oluşumunda santral sensitizasyon rol alır.
- Hipoestezi: Özel duylar haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

### 2.2.5. Nöropatik Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Nöropatik ağrının tanı ve takibinde dünya genelinde çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs ağrı ölçeği (LANSS), diğerlerinden farklı olarak, nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanır. Ağrı ile ilgili 5 değerlendirme sorusu, 23 numara injektör iğnesiyle uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik testten oluşur. Aşağıda bu ölçeklerden isim olarak bahsedilmiştir (67). Biz bu çalışmamızda LANSS, pain detect ve DN4 testlerini uyguladık.

1. LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)
2. PAIN DETECT
3. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions)
4. VAS (Visual Analogue Scale)
5. SF-36 (Short Form 36)
6. NPS (Neuropathic Pain Scale)
7. NPQ (Northwick Park Neck Pain Questionnaire)
8. ID-Pain
9. Michigan Nöropati Tarama Sorgusu (Michigan Neuropathy Screening Instrument)
10. BPI (Brief Pain Inventory)

### 2.2.6. Tedavi

Nöropatik ağrının yönetimi genellikle semptomların tedavisine odaklanır, çünkü ağrının nedeni nadiren tedavi edilebilir. Nöropatik ağrısı olan hastalar genellikle asetaminofen, NSAID'ler veya kodein gibi zayıf opioidler gibi



analjeziklere cevap vermezler. Nöropatik ağrısı olan bir hastanın tedavisine geleneksel yaklaşım konservatif farmakolojik ve tamamlayıcı tedavilerle tedaviyi başlatmaktır, yanıt alınamayan hastalarda sinir blokları ve nöromodülasyon gibi girişimsel stratejilere başvurulabilir. Bununla birlikte, ilaçların sınırlı etkinliği, yaşlanan hasta popülasyonu, yaşlı hastalarda polifarmasi ve opioid ilişkili yan etkiler, girişimsel tedavilerin kullanımının artmasına neden olmuştur (11).

Pregabalin, gabapentin, duloksetin ve çeşitli trisiklik antidepresanlar periferik ve merkezi nöropatik ağrı için ilk basamak tedaviler olarak önerilir. Yüksek konsantrasyonlu kapsaisin yamaları, lidokain yamaları ve tramadol sadece periferik nöropatik ağrı için ikinci basamak tedavi olarak verilebilir. Güçlü opioidler ve botulinum toksini üçüncü basamak tedaviler olarak kullanım için zayıf önerilere sahiptir. Kronik nöropatik ağrı için farmakolojik tedaviler hastaların <% 50 etkilidir (11).

### **2.2.7. Multiple Myelom ve Nöropatik Ağrı**

Plazma hücre hastalıklarına tanı anında veya tedavi sürecinde nöropatik ağrı sıklıkla eşlik edebilir. En sık periferik sinirler etkilenir ve periferik nöropati meydana gelir. Nöropatik ağrı geçmiş yıllarda daha çok hastalığın kendisiyle ilişkili iken günümüzde daha çok tedavi ile ilişkilidir (14). Nedeni bilinmeyen periferik nöropatili hastaların yaklaşık %10'unda monoklonal gammapati saptanmıştır (15). Monoklonal gammapatili hastaların %30'u semptomatik olmak üzere %58'inde klinik bulgular ve elektrofizyolojik incelemeler ile periferik nöropati saptanmıştır (69). IgM tipi paraproteinemide IgG ve IgA'ya göre nöropati gelişimi açısından daha yüksek risk taşır. IgM'li hastaların %80'inde periferik nöropati saptanırken, IgG paraproteinemili hastalarda %28, IgA paraproteinemili hastalarda %17 periferik nöropati belirlenmiştir (70).

Klinik olarak, MM ile ilişkili periferik nöropati; simetrik, distal duyusal veya sensorimotor nöropatidir. Hastalar sıklıkla parestezi/dizestezi ve genellikle elleri-ayakları tutan uyuşukluk/karınalanma tanımlar (14). Genellikle hafif derecede,

derece 1 düzeyinde duysal periferik nöropati şeklindedir. Myeloma eşlik eden periferik nöropati klinik olarak ciddi bir sorun teşkil etmez. Ancak tedavide kullanılan vinkristin ve yeni ajanlar olan talidomid ve bortezomibin (2000'li yıllarda bu ajanlar sayesinde myelom tedavi yaklaşımı tamamen değişti) en sık ve hastanın yaşamını olumsuz etkileyen yan etkisi periferik nöropatidir. Günümüzde MM hastalarında kemoterapiye bağlı gelişen nöropatik ağrı yan etki yönetiminde oldukça önemlidir (16).

**Vinkristin İlişkili Nöropati:** Vinkristinin doz sınırlayıcı yan etkisi periferik nöropatidir. Küçük duysal liflerin aksonal hasarı ile duysal ve motor nöropati yapabilir. Alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde kayıp, düşük el/ayak parestezilere ek olarak gelişebilir. Kranial sinir tutulumu ve otonomik disfonksiyon da eşlik edebilir. Tedavi kesildikten sonra nöropatik semptomlar birkaç ayda geriler (14).

**Talidomid İlişkili Nöropati:** Talidomid çoğunlukla bilateral simetrik duysal, nadiren motor nöropatiye yol açar (71). İlk etkilenen sinirler en uzun sinirlerdir bu sebeple ekstremitelerin uç kısımlarından, ayak, bazen el parmaklarında iğnelenme, uyuşma gibi parestetik semptomlar ile başlar. Zaman içinde yukarı doğru yayılır (71,72). Tremor ve sonrasında ilerleyici denge bozukluğu, yürümede bozukluk yaratacak şekilde derin duyu ve vibrasyon duyu bozukluğu gelişir. Motor nöropati daha az sıklıkla, genellikle ağır duysal nöropati gelişen hastalarda görülür (72). Günlük dozun 150 mg'ın üzerinde olduğunda nöropati gelişme riski artar (73). Talidomid kalıcı sinir hasarı yapar (72).

**Bortezomib İlişkili Nöropati:** Bortezomib ilişkili periferik nöropati baskın olarak duysaldır; küçük lifleri etkileyen aksonal duysal nöropati olarak tanımlanır. El ve ayaklarda hipersetezi, hipoestezi, parestezi ve ısı duyarlılığında değişiklikler meydana gelir. Klinik olarak nöropatik ağrı, üst ekstremitelerden daha sık olarak alt ekstremitelerde distal duysal kayıp, derin tendon reflekslerinin kaybı ve derin duyu değişikliklerinden oluşan semptom yelpazesi vardır (74). Ağrı, eldiven-çorap tarzı duysal semptomlar ve derin duyu değişiklikleri genellikle tedavi kürleri arasında gerilemez, hastaların günlük yaşamsal aktivitelerini etkileyebilir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Populasyonu**

Çalışmamız Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji ve Nöroloji Bilim Dalları tarafından gözlemsel ve kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Hematoloji kliniğimizde MM tanısı ile takip edilen 50 hasta ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette 50 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya engelliler, gebeler ve imza yetkisi olmayanlar dahil edilmedi. Multiple Myelom hastalarımız ve kontrol grubunu oluşturan bireyler 39-87 yaş aralığındaydı.

#### **3.2. Anket Çalışmaları**

Hasta ve kontrol grubuna nöropatik ağrıyı değerlendirmek için LANSS, Pain Detect ve DN4 ağrı anketleri uygulandı ve bu anketler Nöroloji Bilim Dalı tarafından değerlendirildi.

##### **3.2.1. LANSS Ağrı Anketi**

LANSS ağrı anketi nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırımında kullanılabilen bir ankettir. İlk 5 soru ağrı semptomlarını sorgular, son 2 soru duysal muayeneyi sorgular, toplam 7 soru içerir. İlk 5 soru 16 puan, son 2 soru 8 puan olmak üzere toplam 24 puan üzerinden değerlendirilir. Toplamda 12 ve üstü puanlarda nöropatik ağrı varlığını gösterir.

### **3.2.2. Pain Detect Nöropatik Ağrı Anketi**

MM hastalarımızda nöropatik ağrı varlığının değerlendirilmesi için kullandığımız diğer anket paindetect nöropatik ağrı anketi (PD-Q)'dir. Bu anket, kronik bel ağrısı hastalarında nöropatik ağrı bileşenlerini saptamak için geliştirilmiştir. PD-Q dört ana bölümden oluşur. İlk bölüm, analog uçta ağrı yoğunluğunu temsil eden renk derecelendirme ölçeğinin yanı sıra ölçek uçlarında çapa terimleri olan 11 noktalı Likert ölçek biçimine sahip üç öge içerir (0 = acı yok, 10 = maksimum ağrı). İlk bölüm ağrının varlığını teşhis etmek için kullanıldı. İkinci bölümde, hastalardan ağrı düzenlerini en iyi tanımlayan dört grafikten birini işaretlemeleri istenir. Üçüncü bölüm, homunculus'u temsil eden duyuşal bir haritanın yanı sıra ağrı bölgesini işaretlemeyi soran sorular, yayılan ağrının varlığı ve bir okla yayılan ağrının yönünü gösteren iki maddeli bir öge içerir. Son bölümde, homunculus üzerinde işaretlenen duyumun yoğunluğunu soran yedi Likert tipi öge bulunmaktadır. Bu son bölüme 0-35 puan arasında puan verilmektedir. Son skor, son üç bölümün skorlarını toplam -1 ila 38 arasında bir skorla toplayarak elde edilir. Toplam anket skoru 12 ve altında olan hastalarda nöropatik ağrı bileşeninin olmadığı kabul edilir. Toplam skorun 13-18 aralığında olması durumunda sonuç belirsiz olmakla birlikte nöropatik bileşenin bulunabileceği, 19 ve üzerindeki skorlarda ise nöropatik ağrı bileşeninin olduğu kabul edilmektedir.

### **3.2.3. DN-4 Nöropatik Ağrı Anketi**

DN4, klinisyen tarafından uygulanan bir ankettir ve semptomlarla ilgili 7 madde ve klinik muayeneye ilgili 3 madde içermektedir. Her pozitif maddeye 1 puan, her negatif maddeye 0 puanı verilir. Toplam puan 10 maddenin toplamı olarak hesaplanır; 10 üzerinden 4 veya daha fazla toplam puan NPA olduğunu gösterir.

### **3.3. Laboratuvar alışmaları**

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızdan ve kontrol grubundan hemogram, AST, ALT, BUN, kreatinin, LDH, albümin, total protein, glukoz, vitamin B12, CRP değerleri ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda veriler % 95 güvenle SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı ölçülerde sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median ve standart sapma kullanıldı. Kategorik veriler için frekans yüzde değerleri kullanıldı. Normallik incelemesi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Aykırı değerler box-plot grafiği ile incelendikten sonra çok aşırı değerler çalışmadan çıkarıldı. Çalışmamızda Student-t Testi, Mann Whitney U testi, Pearson ve Likelihood ratio ki-kare testleri kullanıldı. Bütün testler için anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

### **3.5. Etik ve Hasta Onayı**

Çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı ve alışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onam alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda 50 kontrol ve 50 MM hastası olmak üzere toplam 100 birey incelenmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $64,79 \pm 9,16$  yıl ve hasta grubunun yaş ortalaması  $63,48 \pm 11,08$  yıl idi ( $p=0,522$ ). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet homojen dağılmıştır ( $p=0,189$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

		Cinsiyet		p
		Kadın	Erkek	
Kontrol	N	29	20	0,189
	%	59,2	40,8	
Hasta	N	23	27	
	%	46,0	54,0	

Hasta grubunda hemoglobin ortalaması  $11,07 \pm 1,88$  g/dl olup kontrol grubunda hemoglobin ortalaması  $13,71 \pm 1,38$  g/dl'dir. Hasta grubu anemik olup kontrol grubuyla hemoglobin ortalamaları istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p=0,001$ ). WBC ve platelet değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür (her biri için  $p=0,001$ ). Glukoz değerleri hasta grubunda  $104,68 \pm 32,36$  mg/dl, kontrol grubunda  $93,12 \pm 7,86$  mg/dl idi ve istatistiksel olarak farklı tespit edildi ( $p=0,02$ ). Vitamin B12 ortalaması hasta grubunda  $475,97 \pm 292,68$ , kontrol grubunda  $506,97 \pm 280,83$  olup istatistiksel olarak farklı değildi ( $p=0,169$ ).

Total protein seviyesi myelomlu hastalarda ortalama  $6,38 \pm 0,80$  g/dl ve kontrol grubunda ortalama  $6,97 \pm 0,529$  g/dl'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ). Normalde MM'de total protein düzeyinin daha yüksek olması beklenir ancak hastalarımız tedavi altında ve/veya remisyonda olduğu için total protein değerleri de normal sınırlarda saptandı. Albümin düzeyleri hasta grubunda  $3,85 \pm 0,51$  g/dl, kontrol grubunda  $4,28 \pm 0,32$  g/dl ortalamaya sahiptir, aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Total protein ve albümin hastalığın tanısında ve tedavinin takibinde kullanılan önemli parametrelerdir.

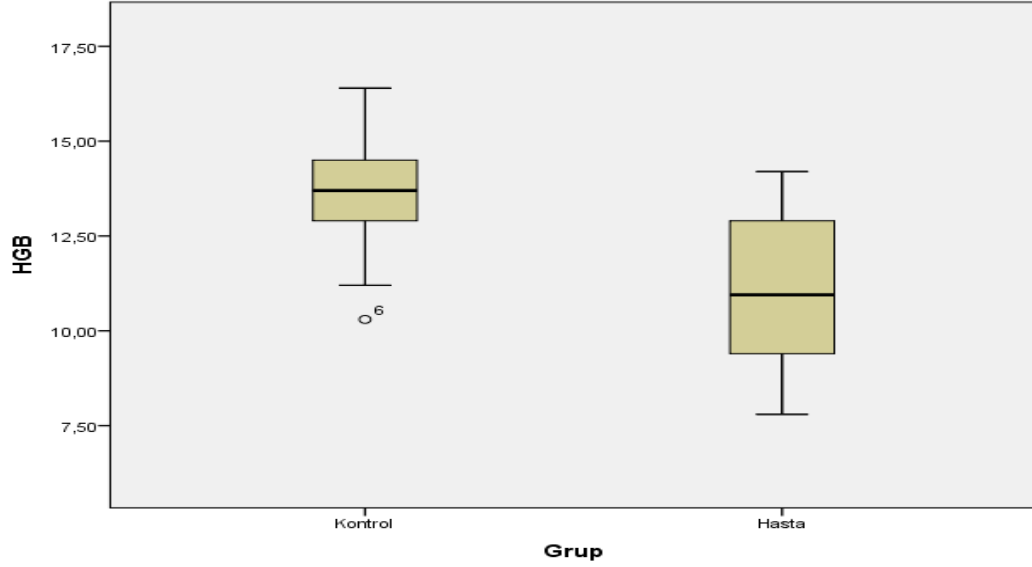
Hastaların BUN ve kreatinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,017 ve p=0,010).

**Tablo 7.** Hasta ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Parametreleri

	Kontrol		Multiple Myelom		p
	Ort ± SS	Min – Max	Ort ± SS	Min – Max	
Hb (11-15 g/dl)	13,71±1,38	10,30-16,40	11,07±1,88	7,80-14,20	<b>0,001*</b>
WBC (4-10 10 <sup>3</sup> /μl)	7430,20±2515,37	4190–19050	5640,4±2501,09	1020-14600	<b>0,001*</b>
PLT (150-450 10 <sup>3</sup> /μl)	256551,02±7748 1,19	135000- 424000	196038±105944 ,16	22400- 712000	<b>0,001*</b>
Gluko z (74-106 mg/dl)	93,12±7,86	80–114	104,68±32,36	64-265	<b>0,02*</b>
Vit. B12	506,97±280,83	219–1843	475,97±292,68	99-1450	0,169* *
LDH (120-246 U/L)	209,83±51,47	127–282	218,9±126,07	59-1014	0,674*
Total protein (5,7-8,2 g/dl)	6,97±0,529	5,50-7,60	6,38±0,80	4,10-8,00	<b>0,001*</b>
Albumi n (3,5-5 g/dl)	4,28±0,32	3,09-4,80	3,85±0,51	2,50-4,70	<b>0,001*</b>
CRP (0-5 mg/l)	3,98±1,60	3,00-10,00	9,50±14,17	3,00-67,00	0,073* *
AST (5-34 U/L)	20,41±4,53	9,00-28,00	19,71±13,00	6,00-98,00	<b>0,046*</b>
ALT (10-49 U/L)	18,74±6,51	7,00-36,00	21,26±10,75	10,00-77,00	0,335*
BUN (6-20 mg/dl)	14,32±3,72	7,20-22,70	19,91 ± 15,24	6 -83,00	0,017*
Kreatin in (0,5-1,1 mg/dl)	0,73±0,17	0,40-1,12	1,04 ± 0,77	0,30 – 4,70	0,01**

\*: Student-t test, \*\*: Mann Whitney U Test

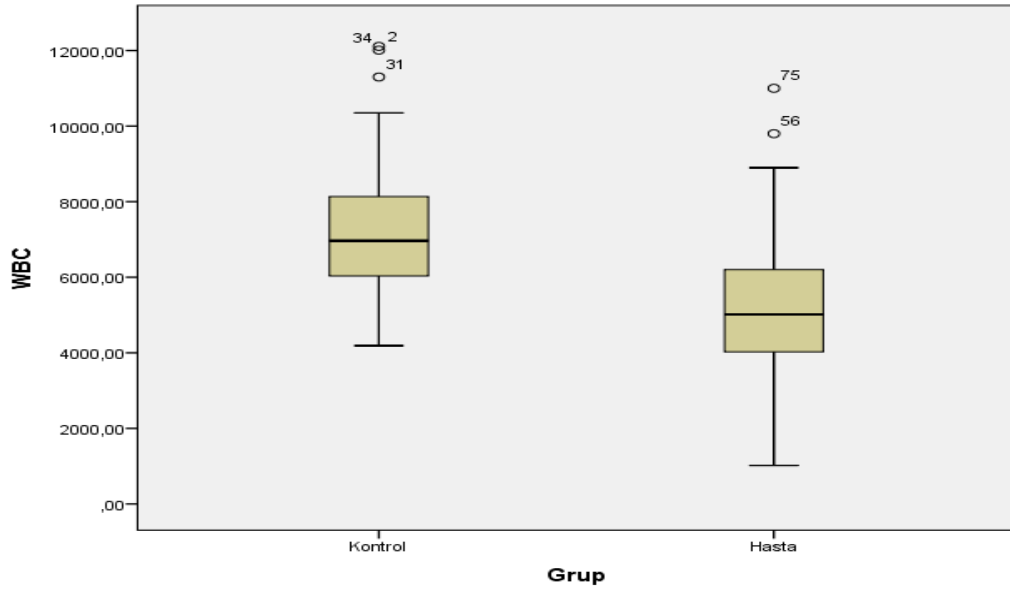
AST hasta grubunda  $19,71 \pm 13,00$  U/L ve kontrol grubunda  $20,41 \pm 4,53$  U/L ortalamaya sahiptir ve her iki gruptaki AST değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklı bulundu ( $p=0,046$ ). ALT, CRP, LDH değerlerinde iki grup arasında farklılık bulunmadı (Tablo 7).



**Şekil 8.** Hasta ve Kontrol Grubunda Hemoglobin Düzeyleri

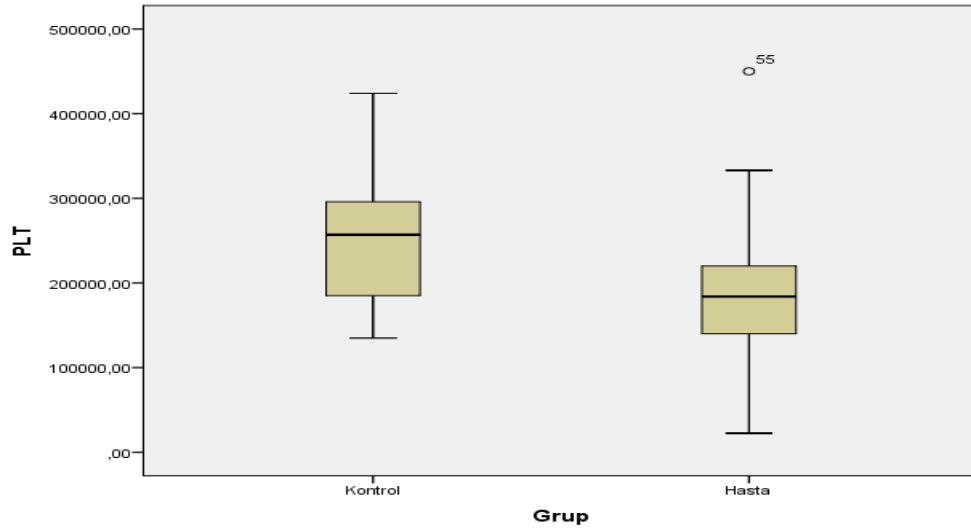
Şekil 8'de hasta ve kontrol grubunun hemoglobin değerleri gösterilmektedir. Hasta grubu daha anemik kişilerden oluşmaktadır, kontrol grubunun hemoglobin seviyeleri normaldir. İki grup arasında hemoglobin düzeyleri istatistiksel olarak farklı saptandı ( $p=0,001$ ). Anemi MM'de beklediğimiz bir durumdur.





**Şekil 9.** Hasta ve Kontrol Grubunda WBC Düzeyleri

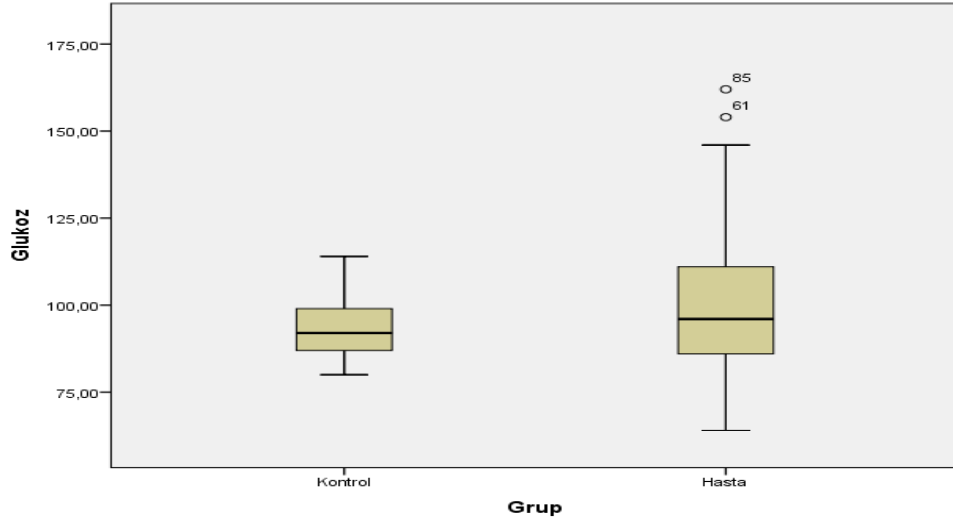
Şekil 9’da hasta ve kontrol grubunda WBC düzeyleri gösterilmiştir. Her iki grupta da WBC seviyeleri normal aralığa yakın olmakla birlikte kontrol grubunda hafif lökositoz saptandı. Gruplar arasında WBC düzeylerinde istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,001$ ).



**Şekil 10.** Hasta ve Kontrol Grubunda Platelet Düzeyleri

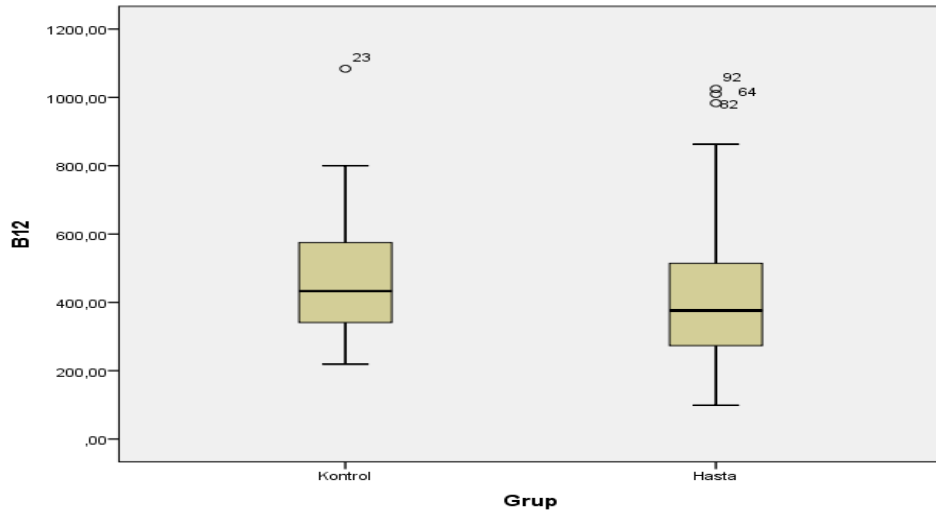
Hem hasta, hem kontrol grubunda platelet seviyeleri normal aralıkta bulundu ( $150-450 \cdot 10^3/\mu l$ ). Ancak sayısal ortalamaları kontrol grubunda hastalardan daha

yüksek ölçüldü. İstatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,001$ ). Şekil 10’da platelet dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 11.** Hasta ve Kontrol Grubunda Glukoz Düzeyleri

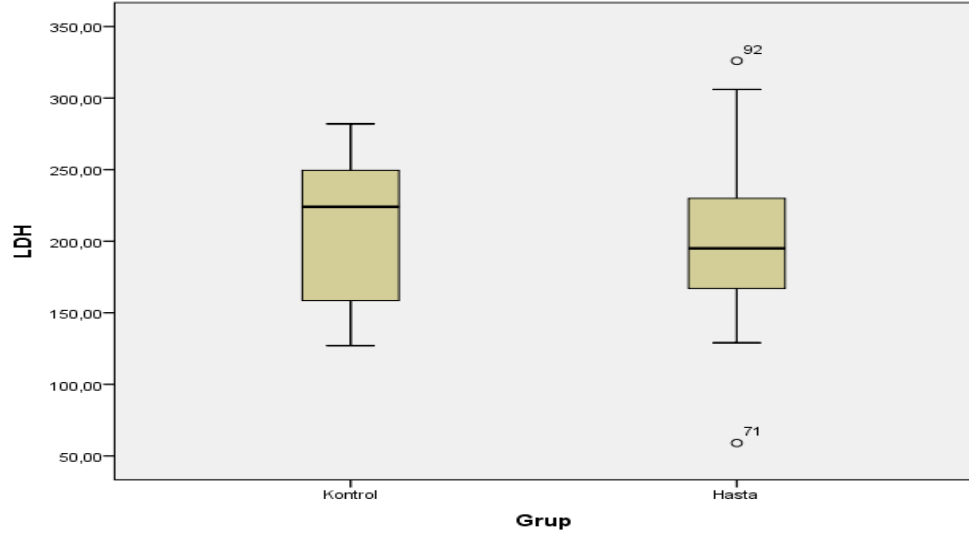
Şekil 11’de hasta ve kontrol gruplarında glukoz düzeyleri gösterilmiştir. Kontrol grubunda diabetes mellitus dışlama kriterleri arasında olup bu grubun glukoz değerleri normal aralıktadır (74-106 mg/dl). Hasta grubunda glukoz seviyeleri yüksek hastalar bulunmakla birlikte her iki grubun glukoz seviyelerinde istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,02$ ).



**Şekil 12.** Hasta ve Kontrol Grubunda Vitamin B12 Düzeyleri

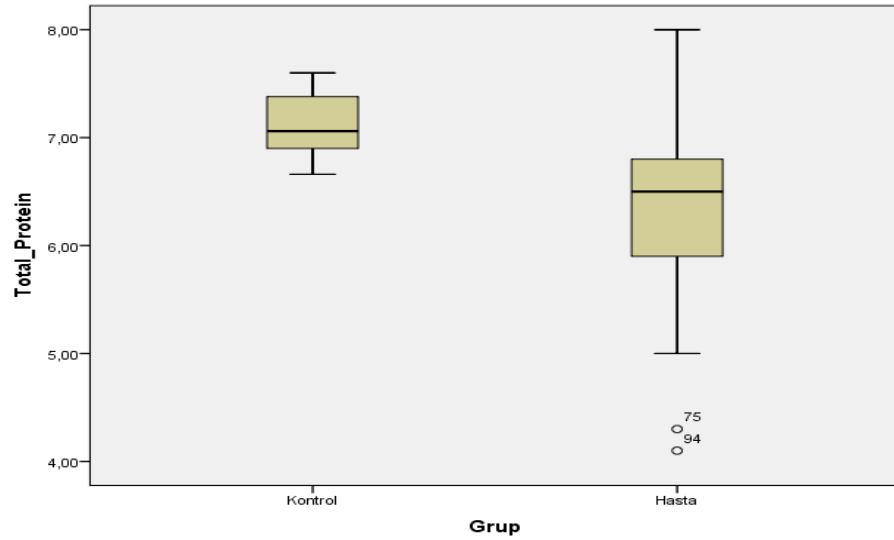
Vitamin B12 eksikliği nöropati yapan sebeplerden biridir. Şekil 12’de hasta ve kontrol gruplarımızda vitamin B12 seviyeleri gösterilmiştir. Gruplarımızda B12

düzeleleri normal sınırlarda saptandı ve istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p=0,169$ ). Bu bulgu, nöropati saptadığımız hastalarda ve kontrol grubunda vitamin B12 eksikliğinin etkisinin olmadığını gösterir.



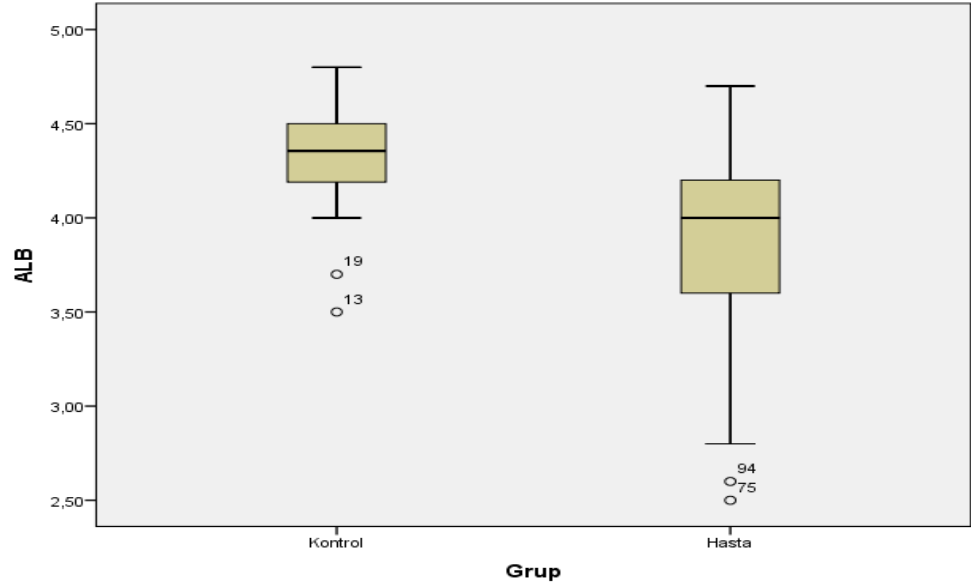
**Şekil 13.** Hasta ve Kontrol Grubunda LDH Düzeyleri

LDH hematolojik malignitelerde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Şekil 13'te MM hastaları ile kontrol grubunda LDH düzeyleri gösterilmiştir. Her iki grupta da LDH düzeyleri normal aralıktadır ve istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ( $p=0,674$ ).



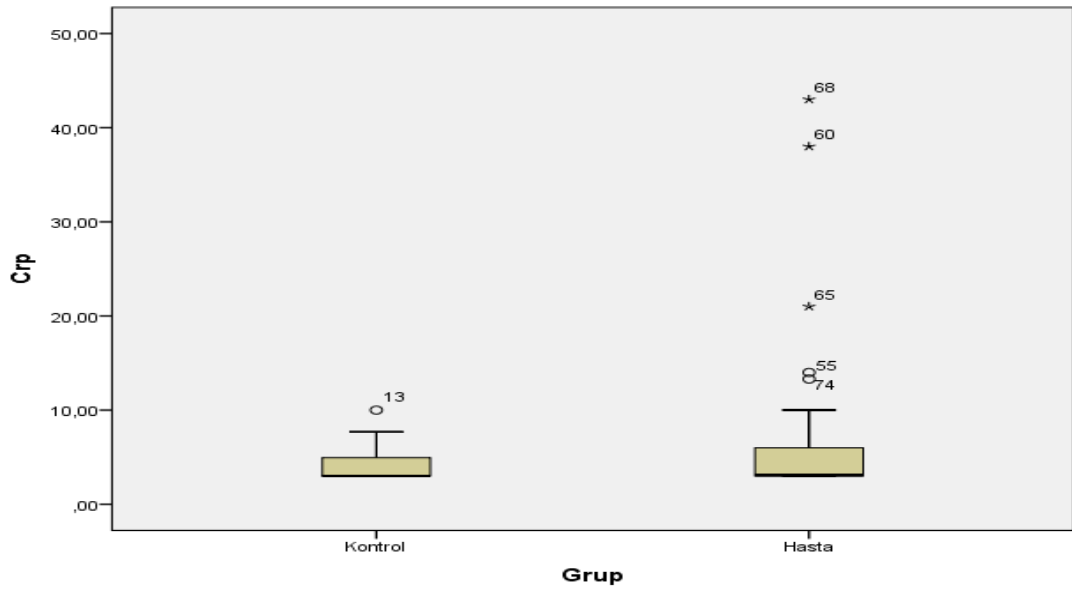
**Şekil 14.** Hasta ve Kontrol Grubunda Total Protein Düzeyleri

Şekil 14’te hasta ve kontrol grubunda total protein düzeyleri gösterilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük total protein seviyeleri saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ).



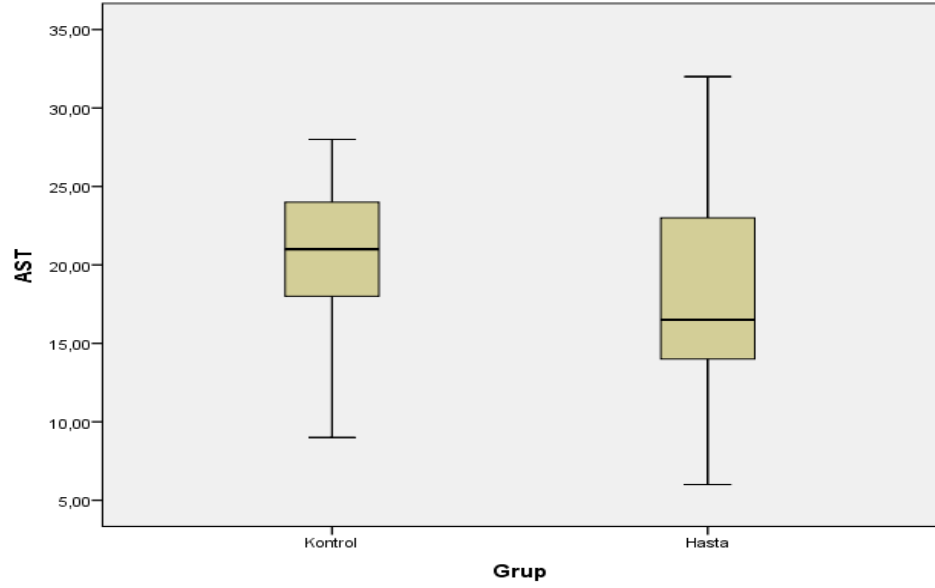
Şekil 15. Hasta ve Kontrol Grubunda Albumin Düzeyleri

Şekil 15’te hasta ve kontrol gruplarında albumin düzeyleri gösterilmiştir. Hasta grubunda albümin kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptandı ( $p=0,001$ ).



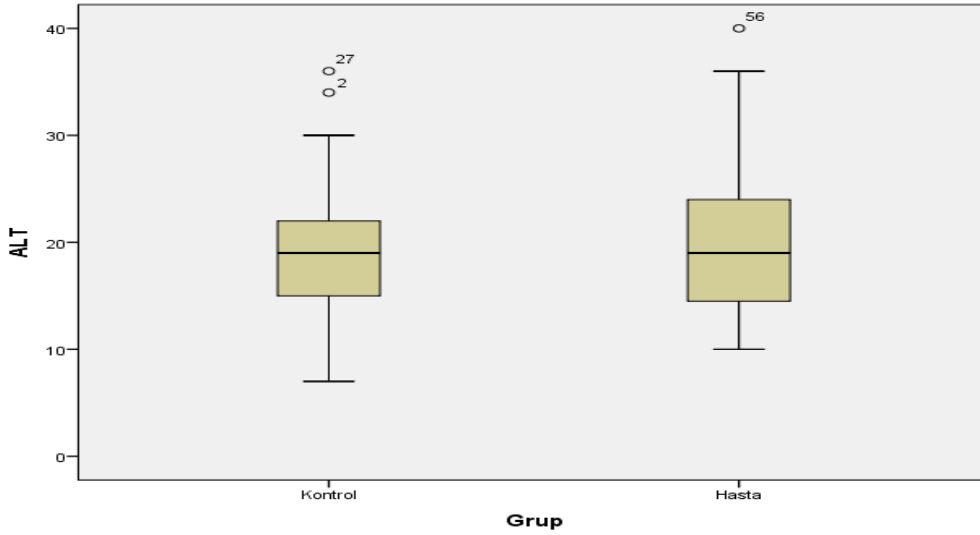
Şekil 16. Hasta ve Kontrol Grubunda CRP Düzeyleri

Şekil 16'da hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri gösterilmektedir. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,073$ ).



**Şekil 17.** Hasta ve Kontrol Grubunda AST Düzeyleri

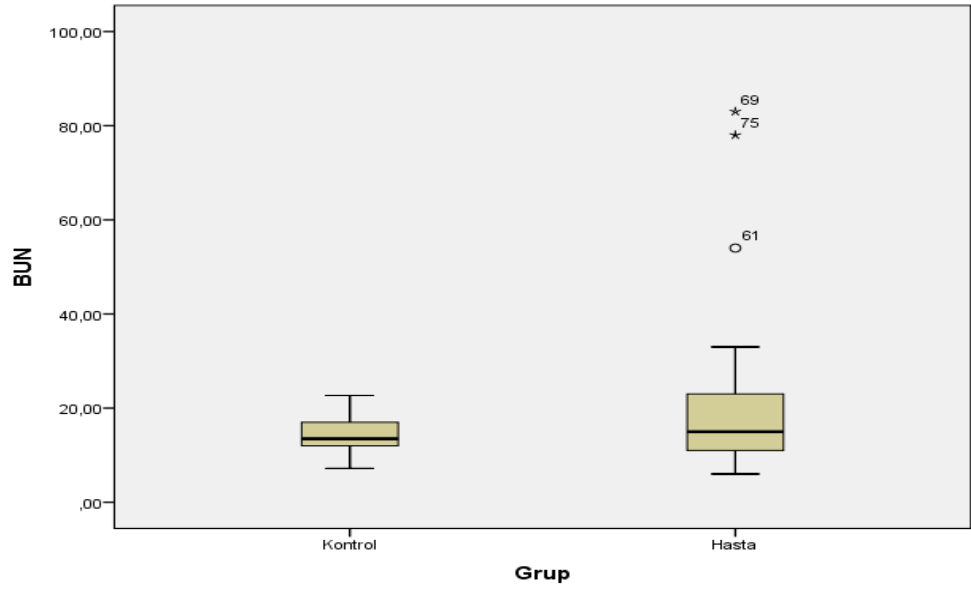
Hasta ve kontrol gruplarında AST değerleri normal aralıkta olmasına rağmen iki grup arasında farklılık tespit edildi ( $p=0,046$ ) (şekil 17).



**Şekil**

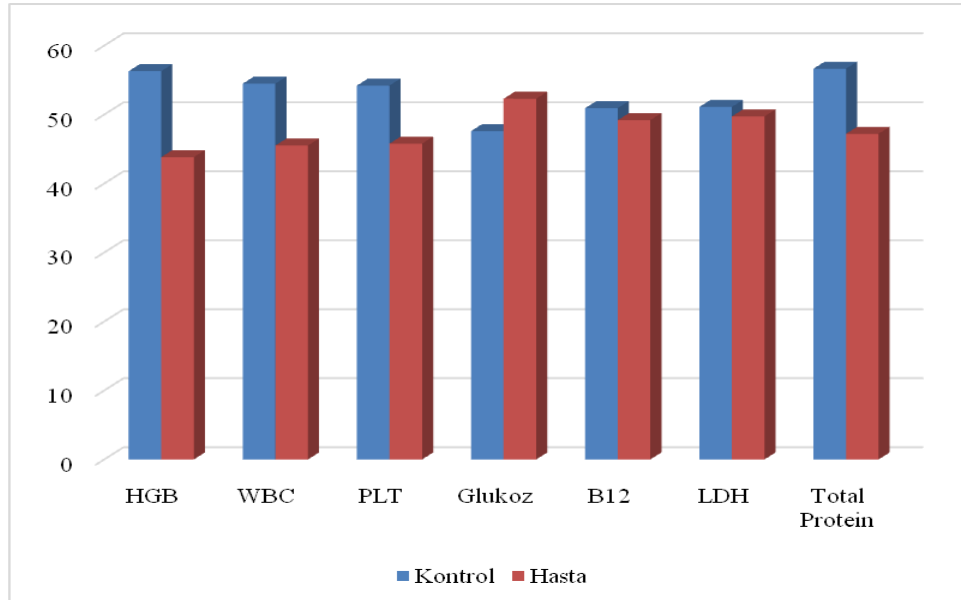
**18.** Hasta ve Kontrol Grubunda ALT düzeyleri

Şekil 18'de kontrol ve hasta grubunda ALT düzeyleri gösterilmiştir. Her iki grupta da ALT düzeyleri normal aralıktaydı ve gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ( $p=0,335$ ).

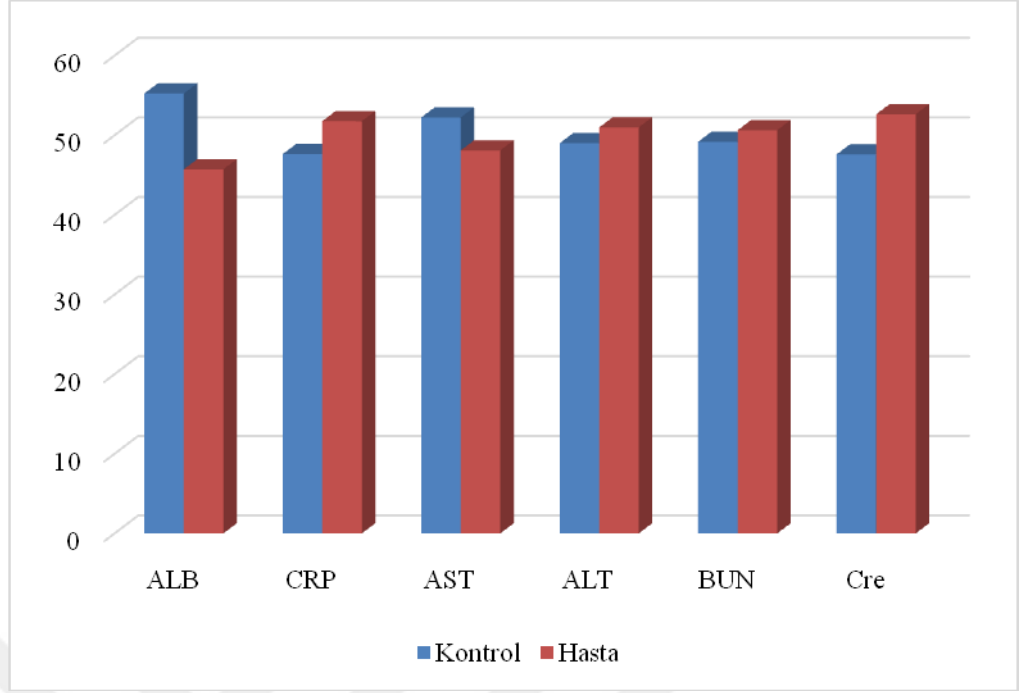


**Şekil 19.** Hasta ve Kontrol Grubunda BUN Düzeyleri

Şekil 19’da hasta ve kontrol grubunda BUN düzeyleri gösterilmiştir. hastaların BUN değerleri kontrolden daha yüksek olup istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,017$ ).



**Şekil 20.** Hasta ve Kontrol Grubunda Hemogram, Biyokimya Değerlerin Oranları



**Şekil 21.** Kontrol ve Hasta Grubunda Biyokimyasal Değerlerin Oranları

Tablo 8’de hasta ve kontrol grubunda LANSS, DN-4, Pain Detect Skalalarının puansal karşılaştırılması gösterilmiştir. LANSS, DN-4, Pain Detect Skalaları nöropatiyi saptamada kullanılan anketlerdir. LANSS için  $\geq 12$  puan, DN-4 için  $\geq 4$  puan ve PDQ için  $\geq 19$  puan NPA varlığını gösterir. Ayrıca PDQ için 13-18 puan aralığı ara değerdir ve bu değerlere sahip olan hastalarda da nöropati bulunabilir. Hasta ve kontrol grubu arasında her üç anket için de puansal ortalamalarda farklılık saptandı (her biri için  $p=0,001$ ). Hasta grubunun puan ortalaması beklenildiği gibi MM hastalarından düşük bulundu.

**Tablo 8.** Hasta ve Kontrol Grubunda LANSS, DN-4, Pain Detect Skalalarının Puansal Karşılaştırılması

Grup	Kontrol			Hasta			p
	Ort±SS	Median	Min-Max	Ort±SS	Median	Min-Max	
LANSS	2,54±4,09	0,00	0,00-19	7,36-6,77	6,00	0,00-24	0,001*
DN-4	1,32±1,99	0,00	0,00-7,00	2,94-2,43	3,00	0,00-8,00	0,001*
Pain Detect	3,00±4,97	0,00	0,00-23	6,66-6,86	5,50	0,00-26	0,001*

\*\* : Mann Whitney U Test

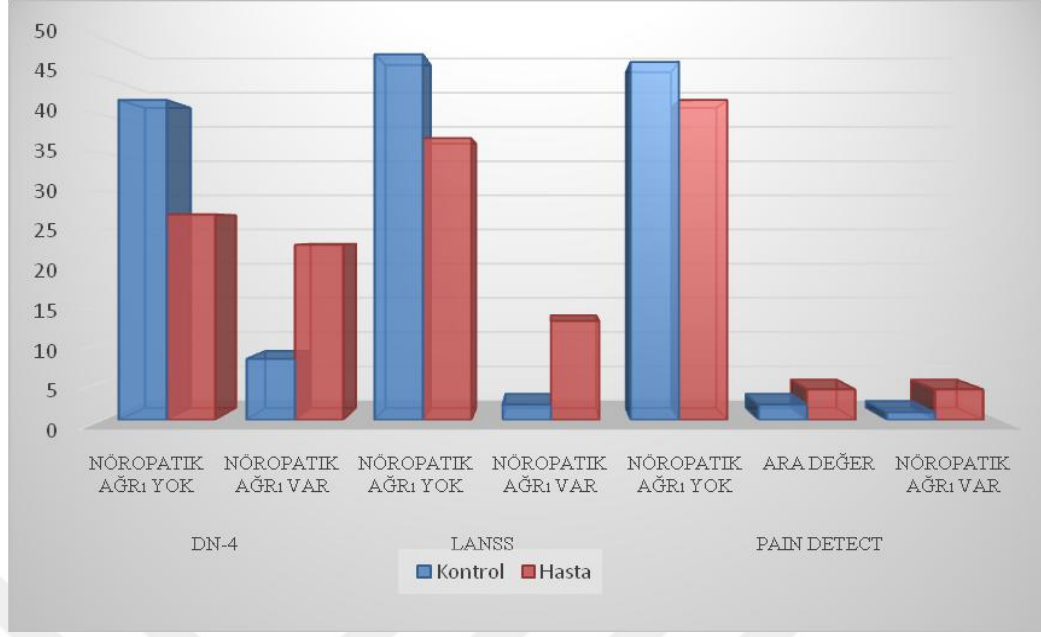
Tablo 9’da LANSS, PDQ, DN-4 anketleri NPA varlığına göre karşılaştırıldı. LANSS skalasına göre MM hastalarının %26’sında (13 hastada) ve kontrol grubunun %4’ünde (2 hastada) NPA saptandı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,002$ ). DN-4 skalasına göre hastaların %46’sında (23 hastada), kontrol grubunun %16’sında (8 hastada) NPA saptandı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ). PDQ skalasına göre hastaların %8’inde (4 hasta) NPA saptandı, %8’inde (4 hastada) ara değer bulundu, %84’ünde (42 hastada) NPA saptanmadı. PDQ’ya göre hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ( $p=0,236$ ).

**Tablo 9.** Hasta ve Kontrol Grubunda Nöropatik Ağrı Anketleri

Ağrı Anketleri	Ağrı Durumu		Kontrol	Hasta	p
DN-4	Nöropatik	n	42	27	0,001*
	Ağrı Yok	%	84,0	54,0	
	Nöropatik	n	8	23	
	Ağrı Var	%	16,0	46,0	
LANSS	Nöropatik	n	48	37	0,002*
	Ağrı Yok	%	96,0	74,0	
	Nöropatik	n	2	13	
	Ağrı Var	%	4,0	26,0	
Pain Detect	Nöropatik	n	47	42	0,236**
	Ağrı Yok	%	94,0	84,0	
	Ara Değer	n	2	4	
		%	4,0	8,0	
	Nöropatik	n	1	4	
	Ağrı Var	%	2,0	8,0	

\*: Pearson Ki-kare, \*\*: Likelihood Ratio Ki-kare Test





**Şekil 22.** Hasta ve Kontrol Grubunda DN-4, LANSS, Pain Detect Ağrı Anketleri

Şekil 22’de hasta ve kontrol grubunun NPA durumları gösterilmiştir. Hasta grubunda NPA kontrol grubundan daha çok görülmüştür.

Multiple Myelom hastalarımız aldıkları kemoterapi ajanlarına göre; VCD (Bortezomib- Siklofosfamid- Deksametazon), VCD+RD (Bortezomib- Siklofosfamid- Deksametazon+ Lenalidomid- Deksametazon) ve diğer ilaçlar (Vinkristin, Karfilzomib, Talidomid, Pomalidomid, Adriamisin bazlı protokoller) olmak üzere gruplara ayrıldı. Nöropatik ağrı anketleri bu üç grup arasında kıyaslandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte nöropatinin en az görüldüğü grup, LANSS’e göre, VCD alan gruptu. VCD+RD alan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı VCD alan hastalara göre daha sıklı; 12 hastadan LANSS’e göre 3’ünde, DN-4’e göre 7’sinde ve PDQ’ya göre 1’inde NPA olduğu ve 1 kişide de ara değer olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; 0,411; 0,436; 0,930). Diğer ilaçları alan hasta grubunda NPA sıklığı LANSS ve PDQ’ya göre en fazla idi (Tablo10).

**Tablo 10.** Kemoterapötik Ajanlarla Nöropatik Ağrı İlişkisi

		Kemoterapi türü			p	
		VCD	VCD+RD	Diğer İlaçlar		
DN-4	Nöropatik	N	14	5	8	0,436**
	Ağrı Yok	%	63,6	41,7	50	
	Nöropatik	N	8	7	8	
	Ağrı Var	%	36,4	58,3	50	
LANSS	Nöropatik	N	18	9	10	0,411**
	Ağrı Yok	%	81,8	75,0	62,5	
	Nöropatik	N	4	3	6	
	Ağrı Var	%	18,2	25,0	37,5	
Pain detect	Nöropatik	N	19	10	13	0,930**
	Ağrı Yok	%	86,4	83,3	81,3	
	Ara Değer	N	2	1	1	
		%	9,1	8,3	6,3	
	Nöropatik	N	1	1	2	
	Ağrı Var	%	4,5	8,3	12,5	

\*\* : Likelihood Ratio Ki-kare Test

Multiple Miyelom hastalarımızdan 12 kişiye kök hücre nakli yapılmış, 37 kişiye yapılmamıştı. Kök hücre nakli olan ve olmayan hastalarda NPA kıyaslaması yapıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmamakla birlikte kök hücre nakli olmayan kişilerde NPA'nın daha sık olduğu görüldü (Tablo 11).

**Tablo 11.** Kök Hücre Nakli İle Nöropatik Ağrı İlişkisi

		Kök Hücre Nakli olmuş		Kök Hücre Nakli Olmamış	p
		n	%		
DN-4	Nöropatik Ağrı	n	7	20	0,796**
	Yok	%	58,3	54,1	
	Nöropatik Ağrı	n	5	17	
	Var	%	41,7	45,9	
LANSS	Nöropatik Ağrı	n	8	29	0,665**
	Yok	%	66,7	78,4	
	Nöropatik Ağrı	n	4	8	
	Var	%	33,3	21,6	
Pain detect	Nöropatik Ağrı	n	8	33	0,224**
	Yok	%	66,7	89,2	
	Ara Değer	n	2	2	
		%	16,7	5,4	
	Nöropatik Ağrı	n	2	2	
	Var	%	16,7	5,4	

\*\* : Likelihood Ratio Ki-kare Test

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda merkezimizde takip edilen MM hastalarında NPA sıklığını belirlenmesi ve hastaların almakta oldukları kematerapötiklerle olan ilişkisini değerlendirilmesi hedeflendi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hematoloji Bölümü'nde takip edilen 50 MM hastası, İç Hastalıkları Bölümü'ne başvuran diyabeti ve vitamin B12 eksikliği olmayan 50 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubuna LANSS, PDQ, DN-4 anketleri uygulanarak NPA varlığı ve sıklığı değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 63 yıl idi, %54'ü erkek, %46'sı kadınlardan oluşmaktaydı. Literatürde de erkek üstünlüğü olduğu görülmüştür. RDW'nin MM'de prognozla ilişkisinin araştırıldığı, 146 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların yaşlarının ortanca değeri 61 yıl olarak saptanmış. Hastaların %62'si erkeklerden, %38'i kadınlardan oluşmuştur (75). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan 2287 hastanın dahil edildiği popülasyon temelli bir kohort çalışmasında talidomid ile lenalidomidin MM hastalarında etkinliği ve nöropati yan etkisi karşılaştırılmış. Hastaların yaş ortalaması 60 yıl (55-74 yaşları arasında) olarak saptanmıştır (76). Yine bu çalışmada hastaların %60'ı erkek, %40'ı kadınlardan oluşmuştur. ABD'de yapılan başka bir kohort çalışmasında yeni tanı MM hastalarında otolog kök hücre nakli sonrası sadece lenalidomid kullanımı ile nakil sonrası sağlık kaynaklarının kullanımı arasındaki ilişki araştırılmış; 1493 hasta verilerine ulaşılmış, bunlardan 488 hastaya ilk etapta otolog kök hücre nakli yapılmış (77). Nakil sonrası hastalar idame tedavisi almayanlar, sadece lenalidomid alanlar ve başka tedavi rejimleri alanlar olarak gruplandırılıp karşılatılmış. Bu çalışmada Hastaların yaş ortalaması 60 yıl olarak saptanmış ve %60'ı erkek hastalardan oluşmuştur. Hastalarımızın yaş ve cinsiyet ortalaması literatür ile uyumludur.

Hastalarımızın hemoglobin değerleri ortalama 11 g/dl (7,8-14 aralığında) olarak saptandı. Kök hücre nakli sonrası yüksek riskli hastalarda kombinasyon

tedavisinin ortalama sağ kalım süresine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastalara lenalidomid, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu verilmiş (62). Toplam 45 yüksek riskli hasta ortalama 26 ay takip edilmiş. Hastaların otolog kök hücre nakli sonrası hemoglobin ortalamaları 10,20 (7,7–12,9) g/dl olarak saptanmış. Kök hücre nakli öncesi indüksiyon tedavisinde kullanılan tedavi rejimlerinden bortezomib+deksametazonun, vinkristin+ doksorubisin+ deksametazona (VAD) üstünlüğünün araştırıldığı, 482 hastanın katıldığı faz 3 çalışmasında hastaların ortalama hemoglobin değerleri 10,9 g/dl'dir (52). RDW'nin MM'de prognozla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada hemoglobin ortalaması 10,7 g/dl olarak saptanmış (75). Çalışmamızda da hastalarda anemi saptanmış olup literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

MM hastalarımızdan 22 kişi VCD (Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon), 12 kişi VCD+RD (Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon+ Revlimid/Lenalidomid, Deksametazon) ve 16 kişi diğer ilaçları (Vinkristin, Karfilzomib, Talidomid, İmnovid, Adriamisin bazlı protokoller) alan hastalardan oluşmaktadır. Nöropatik ağrı anketleri bu üç grup arasında kıyaslandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Nöropatinin en az görüldüğü grup sadece VCD alan gruptu. LANSS ve PDQ'ya göre diğer ilaçları alan hasta grubunda NPA sıklığı en fazla idi; toplam 16 hastadan 6 hastada LANSS'e göre, 8 hastada DN-4' göre ve 2 hastada PDQ'ya göre nöropatik ağrı varlığı saptandı, 1 hastada PDQ'ya göre ara değer tespit edildi. Hastalarımızdan 5 tanesi VAD almış olan hastalardı. VAD alan kişilerin 3'ünde LANNS ve DN-4'e göre, 1'inde ise PDQ'ya göre NPA tespit edildi.

Periferik nöropati proteozom inhibitörlerinden bortezomibin doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Literatüre bakıldığında; indüksiyon tedavisi olarak bortezomib alan 55 hasta ile nüks veya progresyonda bortezomib alan 70 hastanın alındığı bir çalışmada periferik nöropati gelişme sıklığı araştırılmış (78). Periferik nöropati insidansı ve şiddeti açısından daha önce tedavi edilmiş ve tedavi edilmemiş hastalar arasında fark bulunmamış. Nöropatik ağrı ise daha önce tedavi almamış hastalarda daha düşük saptanmış. Bu çalışmada periferik nöropati gelişimi ile talidomid, vinkristin ve sisplatin gibi potansiyel olarak nörotoksik ilaçlara maruz kalma arasında bir ilişki

bulunmamıştır. Yine bu çalıma göre yaş, periferik nöropati için ana risk faktörü olarak tespit edilmiş.

Bortezomib ile tedavi edilen MM hastalarında NPA sıklığının ve günlük yaşamsal aktivitelere etkisinin araştırıldığı ve 22 kişinin katıldığı bir çalışmada, hastalara bizim çalışmamızla benzer şekilde LANSS ve DN-4 ağrı anketleri uygulanmış (79). Hastaların %50'sinde NPA saptanmış. Nöropatik ağrının en çok ellerde ve ayaklarda olduğu görülmüş, dinlenme süresince ve gece boyunca kendiliğinden ortaya çıktığı ve ilerleyici olduğu, pozitif semptomların ön planda olduğu gösterilmiş. Hastalarda NPA'nın tüm günlük yaşamsal aktiviteleri etkilediği saptanmış. Bizim çalışmamızda nöropati sıklığı bu çalışmadan daha az idi; hastaların LANSS'a göre %26'sında, DN-4'e göre %46'sında ve PDQ'ya göre %8'inde NPA saptandı. LANSS ve DN-4 anketlerine göre hasta grubunda daha fazla NPA varlığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,002 ve 0,001). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde duysal semptomlar ön plandaydı ve en çok etkilenen bölgeler eller ve ayaklardı. Hastalarımız en sık yanma, batma, karıncalanmadan şikayetçi idi. Bizim çalışmamız bu çalışmaya göre daha kapsamlı hasta sayısına ve ek olarak kontrol grubuna sahipti. Ayrıca LANNS, DN-4'e ilave olarak PDQ anketinden de faydalanıldı.

ABD'de yapılan 2287 hastanın dahil edildiği popülasyon temelli bir kohortta, talidomid ile lenalidomidin sağkalım ve nöropati yan etkisinin karşılaştırılmış (76). Talidomid ve lenalidomidin sağkalım sonuçları açısından eşdeğer olduğu ancak nörotoksisite açısından farklı olduğu saptanmış. Talidomid alan hastalarda lenalidomide göre daha fazla periferik nöropati görülmüştür. Kliniğimizde hastalarımız daha çok lenalidomid almakta olup çalışmaya katılan hastalarımızdan 1 kişi talidomid almıştır. Bu hastamızda da nöropati saptanmadı.

Kök hücre nakli sonrası yüksek riskli hastalarda kombinasyon tedavisinin ortalama sağ kalım süresine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastalara lenalidomid, bortezomib ve deksametazon (RVD) kombinasyonu verilmiş (62). Toplam 45 yüksek riskli hasta ortalama 26 ay takip edilmiş. RVD bakımının başlatılmasının ardından, hastaların %51'inde sıkı bir tam yanıt elde edilmiş. Ortalama sağ kalımda artış olduğu gösterilmiştir. Bu rejim, ileri derece nöropati (3/4

nöropati) olmadan iyi tolere edilmiştir. Bizim çalışmamızda VCD ve sonrasında lenalidomid alan hastalarımızın (n=12) LANSS'e göre %33'ünde, DN-4'e göre %58,3'ünde ve PDQ'ya göre %8'inde nöropati varlığı gösterilmiştir. Lenalidomid alan hastalarımızda sadece bortezomib ve deksametazon alan hastalarımızdan daha çok nöropati saptanmıştır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kök hücre nakli öncesi indüksiyon tedavisinde, bortezomib+ deksametazonun, vinkristin+ doksorubisin+ deksametazondan daha üstün olduğunun gösterildiği faz 3 çalışmasında bortezomib alan hastalarda periferik nöropati, derece 2 ağırlıklı olmak üzere, daha çok görülmüştür (52). Bu çalışmaya göre bortezomib+ deksametazon standart bakım olarak kabul edilmiştir.

Daha önce tedavi almamış ve kök hücre nakline uygun MM'li hastalarda yapılan bortezomib temelli olan ve olmayan rejimlerin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalarından elde edilen verilerin analiz edildiği metaanalizde (n=1572); bortezomib alan hastalarda, bortezomib almayan hastalara göre OKHN sonrası sağ kalım oranları ile tam yanıt ve tama yakın yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8). Buna karşın indüksiyon tedavisi sırasında periferik nöropati görülme oranı bortezomib alan hastalarda bortezomib almayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

İtalya'da yapılan bir çalışmada yeni tanı alan MM hastalarında hem indüksiyonda, hem de çift OKHN sonrası konsolidasyonda talidomid+ deksametazon (TD) alanlar ile bortezomib+ talidomid+, deksametazon (VTD) alanlar karşılaştırılmış (56). VTD alan 236 hastadan 73'ünde, TD alan 238 hastadan 27'sinde tam yanıt ya da neredeyse tam yanıt alınmıştır. Bunun yanı sıra VTD alanlarda yan etki TD alanlara göre daha fazla görülmüştür. En sık görülen yan etkinin; VTD alanların 23'ünde, TD alanların 5'inde olmak üzere, periferik nöropati olduğu gösterilmiştir.

Bortezomib, MM tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır ancak literatürde de görüldüğü gibi periferik nöropati görülme sıklığını da arttırmıştır. Bu sebeple sağ kalımı artıran hastalarda hayat kalitesini düşürmemek hatta yükseltmek için nöropatiye karşı önlemler alınmalı, hastalara düzenli aralıklarla tarama yapılmalıdır. Bu konuda geliştirilen anketler hem uygulama kolaylığı sunar, hem de hastaların uyum

sağlamasını kolaylaştıran zahmetsiz ve ucuz testlerdir. Alanında deneyimli sağlık personeli tarafından yapıldığında doğruluk oranı artar. Öte yandan ağrı subjektif bir durumdur ve NPA diğer ağrılardan daha zor tanımlanan bir durumdur. Hasta kendi ağrısını tarif etmekte zorlanabilir. Bu nedenle NPA anlaşılması zor ve kompleks bir durumdur.

OKHN sonrası konsolidasyon tedavisi tedaviye alınan yanıt oranlarını artırır ve hastalısız geçirilen süreyi uzatır (7). Bu tedavi, minimum toksisiteye sahip yüksek verimli ajan veya ajan kombinasyonlarından oluşmalıdır.

ABD’de yapılan bir kohort çalışmasında yeni tanı MM hastalarında otolog kök hücre nakli sonrası sadece lenalidomid kullanımı ile nakil sonrası sağlık kaynaklarının kullanımı arasındaki ilişki araştırılmış; 488 hastaya OKHN yapılmış (77). Nakil sonrası hastalar idame tedavisi almayanlar, sadece lenalidomid alanlar ve herhangi bir bakım tedavisi alanlar olarak gruplandırılıp karşılaştırılmış. OKHN sonrası 180 kişiye sadece lenalidomid verilmiş, 76 kişiye başka rejimler uygulanmış ve 165 kişi tedavisiz izlenmiş. Lenalidomid alan hastalarla herhangi bir bakım alan hastalarda tedavisiz izlenen hastalara göre progresyonsuz sağkalımın ve ortalama sağkalımın uzadığı görülmüştür. Herhangi bir bakımın alınması, 1. yıl boyunca NPA kesici ilaçların kullanımının önemli ölçüde azalması ile ilişkili bulunmuş.

Çalışmamıza katılan hastaların 12’sine daha önce OKHN yapılmıştı ve bu hastalar OKHN sonrası çeşitli ajanlarla konsolidasyon tedavisi alan hastalardı. OKHN’li hastalarımızdan; LANSS’e göre 4’ünde (%33), DN-4’e göre 5’inde (%41,7), PDQ’ya göre 2’sinde (%6,7) NPA saptandı. OKHN yapılan hastalarla yapılmayan hastalar arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamakla birlikte LANSS ve PDQ’ya göre OKHN yapılanlarda nöropati daha sık görülmekteydi. Merkezimizde kök hücre nakli yapılmamaktadır ve bu hastalarımıza dış merkezde nakil yapılmıştır. Bu sebeple nakilli hasta sayımız azdır.

Lietratürde de görüldüğü gibi periferik nöropati MM’de özellikle yeni geliştirilen tedavilerle görülme sıklığı artan bir durumdur. Kemoterapötik ilaçların hangi mekanizmalarla nöropati yaptığı net bilinmemekle birlikte bir dizi mekanizmadan şüphelenilmektedir. Birçok yeni antimiyelom ilacı önceden var olan

nöropatiyi tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceği için bir hastanın nörolojik durumunu bilmek önemlidir.

Yeni geliştirilen tedavilerden, MM'da kilit tedavi seçenekleri olan, talidomid ile indüklenen (TİPN) ve bortezomib ile indüklenen periferik nöropati (BİPN) örnek olarak verilebilir. TİPN genellikle duysal ve sensorimotor iken BİPN tipik olarak duysaldır. MM'de kemoterapiye bağlı nörotoksisite mekanizmaları iyi bilinmektedir; talidomid, antianjiyojenik özellikleri sayesinde periferik nöropatiyi indüklerken bortezomib nörotoksisitesi bozulmuş kalsiyum homeostazı ile bağlantılıdır. TİPN insidansı %25- %75 arasında değişmektedir, prevalansı ve şiddeti doza bağımlı görünmektedir. BİPN insidansı neredeyse %40'tır ve doz bağımlıdır. TİPN kalıcıdır, BİPN vakaları çoğunlukla geri dönüşümlüdür (% 64 (80)).

Stewart ve arkadaşları relaps refrakter MM'li hastalarda (n=792) karfilzomibin sağkalıma etkisini araştırmışlardır (81). Karfilzomib+ lenalidomid+ deksametazon alan hastalar, lenalidomid+ deksametazon (kontrol grubu) alan hastalarla karşılaştırılmış. Progresyonsuz sağ kalımın karfilzomib alan hastalarda önemli derecede arttığı gözlenmiş (medyan 26,3 ay, kontrol grubunda 17,6 ay). Karfilzomib ve kontrol gruplarındaki hastaların sırasıyla %83.7 ve %80.7'sinde derece 3 veya daha yüksek yan etkiler (kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, dispne, hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği) bildirilmiştir; Olguların %15.3'ü ve %17.7'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmış. Periferik nöropati insidansı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış (karfilzomib grubunda %17.1 ve kontrol grubunda % 17). Bizim çalışmamızda karfilzomib alan 1 hastamız vardı ve bu hastamızda nöropati saptanmadı.

Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada relaps refrakter MM'li hastalarda lenalidomid+ deksametazon kullanımının sağ kalıma etkisi araştırılmış (82). Lenalidomid grubuna 177 hasta ve plasebo grubuna 176 hasta alınmış. Lenalidomid grubunda 108 hastada ve plasebo grubunda 35 hastada tam yanıt, tama yakın yanıt veya kısmi yanıtlar meydana gelmişve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Progresyona kadar geçen ortalama süre; lenalidomid grubunda 11.1 ay ve plasebo grubunda 4.7 ay olarak tespit edilmiş. Lenalidomid+ deksametazon, nüks veya



refrakter multipl miyelomlu hastalarda plasebo+ deksametazondan üstün bulunmuştur. Derece 3 veya 4 advers olay lenalidomid grubunun %85.3'ünde ve plasebo grubunun%73.1'inde bildirilmiştir; bu olaylar sırasıyla %19.8 ve %10.2'de çalışmanın kesilmesine neden olmuştur. En sık bildirilen hematolojik olmayan yan etkiler yorgunluk, uykusuzluk, ishal, kabızlık, kas krampları ve enfeksiyon olmuştur. Lenalidomid alan 3 hastada (%1,7) ve plasebo alan 2 hastada (%1) grade 3 periferik nöropati geliştiği görülmüş. Nöropati açısından anlamlı farklılık bulunmamış. Bizim çalışmamızda lenalidomid+ deksametazon alan 12 hastamız vardı. Bunlardan; LANSS'a göre 3 hastada, DN-4'e göre 7 hastada ve PDQ'ya göre 1 hastada nöropati tespit edildi. Diğer hastalarımızla arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı (p değerleri sırasıyla; 0,411, 0,436; 0,930).

Periferik nöropati, MM hastalarının sağkalım süresi uzadıkça hematologların ve nörologların ilgilenmesi gereken önemli hastalıklardan biri olmaya devam edecektir. Hastaların günlük yaşamsal aktivitelere katılımının sağlanması, hayat kalitesinin düşürülmemesi hekimlere düşen önemli bir görevdir. Bu sebeple MM hastalarında hastalığı tedavi ederken gelişebilecek yan etkilerden hastayı olabildiğince korumak ve ihtiyaç durumunda bunları tedavi etmek gerekir. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen MM hastalarında kontrol grubuna göre LANSS ve DN-4 ağrı anketlerine göre daha fazla NPA olduğu saptandı. Bu hastalar aldıkları kemoterapi rejimlerine göre karşılaştırıldığında, kemoterapötik ilaçlar arasında NPAgörülme sıklığı açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları ise hasta sayısının az olması ve aynı hastada tedavi öncesi ve sonrası NPA karşılaştırması yapılamamış olmasıdır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hematoloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen MM hastalarında nöropatik ağrısıklığı ve bunun kemoterapötik ajanlarla ilişkisi değerlendirildi.
2. Hasta popülasyonu; 50 MM'li hasta ile bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu 50 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 100 kişiyi içermekteydi.
3. Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyet ortalaması literatürle uyumlu olup çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı.
4. Nöropatik ağrıyı değerlendirmek için LANSS, DN-4 ve PDQ anketleri uygulandı. Hasta ve kontrol grubu arasında nöropatik ağrı varlığı açısından LANSS ve DN-4 anketlerine göre anlamlı farklılık saptandı (p LANSS=0,002, p DN-4=0,001); MM hastaları kontrol grubuna göre daha fazla nöropatik ağrıya sahipti. PDQ anketine göre anlamlı farklılık saptanmadı ancak puansal değerlendirme yapıldığında hasta grubunun kontrolden daha yüksek puan aldığı tespit edildi.
5. Alınan kemoterapötik ajanlar açısından hasta grubu kendi içinde karşılaştırıldığında NPA sıklığı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.
6. Çalışmamızda OKHN yapılan hastalarla yapılmayan hastalar arasında nöropatik ağrı sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Yeni kemoterapötik ajanlar sayesinde MM'de sağkalım artmış olup bu hastalarda nöropatik ağrı daha sık görülmeye başlanmıştır. Hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve ağrı ile geçen sürenin azaltılması için nöropatik ağrının erken tespit edilmesi önemlidir.
8. Çalışmamıza katılan hasta sayısı sınırlı olup bu konuda daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kariyawasan CC1, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. QJM. 2007;100(10):635-40.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
3. Türk Hematoloji Derneği Hematolog 2013: 3-1 Multipl Miyelom Epidemiyoloji ve Etyoloji s: 2-5.
4. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. B Cells and Antibodies 1551-1561, The Generation of Antibody Diversity 1562-1568, Chapter, 2008, Molecular Biology of the Cell, Fifth Edition, New York, Garland Science Taylor & Francis Group.
5. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Bladé J, González M, García-Sanz R, López Berges C, Moro MJ, Hernández J, Escribano L, Caballero D, Rozman M, San Miguel JF. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. Am J Pathol 1998;152:1655-1665.
6. Türk Hematoloji Derneği Hematolog 2013: 3-1. Multipl Miyelomda Klinik Özellikler, s:28-34.
7. Moreau P, Attal M, Facon T. Blood. 2015;125(20):3076-84. Frontline therapy of multiple myeloma.
8. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. J Clin Oncol. 2013;31(26):3279-87.
9. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Ekim 2016 syf.9-17.

10. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008.
11. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
12. Christo PJ, Mazloomdost D. Cancer Pain and Analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1138:278-298.
13. Farrar JT, Portenoy RK. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology* 2001; 15:1435-45
14. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol* 2008;26:55-65.
15. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981;31:1480-1483.
16. Türk Hematoloji Derneği, *Hematolog*, 2013: 3-1. Plazma Hücre Hastalıklarında Nöropati ve Ağrı Tedavisi, s:166-170.
17. Blattner WA, Jacobson RJ, Shulman G. Multiple myeloma in South African blacks. *Lancet* 1979;1:928-9.
18. Bowden M, Crawford J, Cohen HJ, Noyama O. A comparative study of monoclonal gammopathies and immunoglobulin levels in Japanese and United States elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:11-4.
19. Türk Hematoloji Derneği *Hematolog* 2013: 3-1. Plazma Hücreleri ve İmmünoglobulinler, s:8-16.
20. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Possinger K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using

- flowcytometric characteristics of plasmacells. *Haematologica* 2001;86:837-843.
21. Rasmussen T, Haaber J, Dahl IM, Knudsen LM, Kerndrup GB, Lodahl M, Johnsen HE, Kuehl M. Identification of translocation products but not K-RAS mutations in memory B cells from patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2010;95:1730-1737.
  22. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process. *Blood* 1998;91:3-21.
  23. Antonio Palumbo, M.D. and Kenneth Anderson, M.D. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
  24. Altieri A, Chen B, Bermejo JL, Castro F, Hemminki K. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1661-1670.
  25. Chesi M, Robbiani DF, Sebag M, Chng WJ, Aff er M, Tiedemann R, Valdez R, Palmer SE, Haas SS, Stewart AK, Fonseca R, Kremer R, Cattoretti G, Bergsagel PL. AID-Dependent Activation of a MYC Transgene Induces Multiple Myeloma in a Conditional Mouse Model of Post-Germinal Center Malignancies. *Cancer Cell* 2008;13:167-180.
  26. Broderick P, Chubb D, Johnson DC, Weinhold N, Försti A, Lloyd A et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet* 2011;44:58-61.
  27. Landgren O, Kyle RA, Pfeiff er RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412-5417
  28. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin CancerRes.* 2009;15(18):5606-8.
  29. Aydın Y. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maliniteler Sempozyum Dizisi No:45. Kasım 2005: s. 249-262.

30. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonalgammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354:1362–1369.
31. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010;24:1121-1127.
32. Rajkumar SV. Preventive strategies in monoclonalgammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma. (commentary). Am J Hematol 2012;87:453-454.
33. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
34. <http://hematolojiatlasi.com/>.
35. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Ekim 2013 s:6.
36. A. Victor Hoffbrand I Paul A.H. Moss Hoffbrand'ın Temel Hematolojisi Yedinci Baskı s.229-235.
37. Türk Hematoloji Derneği Hematolog 2013: 3-1 Multipl Miyelom Olgularında Kemik İliği İncelemesi, Akış Sitometrik Ve Sitogenetik Değerlendirme s.39-40.
38. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Ekim 2016 s.7-8.
39. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2004;351:1860–1873.

40. Kapadia SB. Multiple myeloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:380-392.
41. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA, Durie BG; IMWG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545–1556.
42. Tan E, Weiss BM, Mena E, Korde N, Choyke PL, Landgren O. Current and future imaging modalities for multiple myeloma and its precursor states. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1630-1640.
43. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-208.
44. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
45. 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.
46. Greipp PR1, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
47. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
48. Türk Hematoloji Derneği Hematolog 2013: 3-1. Multipl Miyelomda Evreleme ve Prognostik Faktörler, s:60-67.

49. Morie A, Gertz. Waldenström Macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* Volume87, Issue5, 2012 Pages 503-510.
50. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-57.
51. Türk Hematoloji Derneği Hematolog 2013: 3-1 Miyelom Dışı Plazma Hücre Hastalıkları, s:180-185.
52. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-9.
53. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, Stewart AK, Turturro F, Rifkin R, Wolf J, Estevam J, Mulligan G, Shi H, Webb IJ, Rajkumar SV. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012;119(19):4375-82.
54. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015;29(8):1721-9.
55. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55.
56. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-85.



57. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-7.
58. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015;126(13):1536-43
59. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*. 2014;99(1):148-54.
60. Cavo M, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti BA, Mancuso K, Zamagni E. Role of consolidation therapy in transplant eligible multiple myeloma patients. *Semin Oncol*. 2013;40(5):610-7.
61. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D et al; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19.
62. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, Casbourne D, Saxe D, Boise LH, Lonial S. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28(3):690-3.
63. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):333-42.

64. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Ekim 2016 s.18-19
65. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Ekim 2016 s.24-37
66. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994
67. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu Nöropatik Ağrı Platformu Editör: Prof. Dr. Ersin Tan 1. Baskı, İstanbul 2009 s.14-16
68. Abrahm JL. Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med. 1999;131:37-46
69. Vrethem M, Cruz M, Huang W, Malm C, Holmgren H, Ernerudh J. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. J Neurol Sci 1993;114:193-199.
70. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, Barbieri S, Carpo M, Cro L, Cesana B, Damilano I, Maiolo AT. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and Waldenstrom's macroglobulinemia: a frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. Am J Hematol 1994;45:25-31.
71. 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;95:311-319.
72. Sonneveld P, Jongen JL. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:423-430.

73. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Malerba L, Mele A, Olivieri A, Brunori M, Catarini M, Candela M, Capelli D, Montanari M, Rupoli S, Leoni P. Common and rare side effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. *Eur J Haematol* 2004;72:403-409.
74. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112:1593-1599.
75. Lee H, Kong SY, Sohn JY et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145619.
76. Luo J, Gagne JJ, Landon J, Avorn J, Kesselheim AS. Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2017;70:22-33.
77. Rifkin RM, Jagannath S, Durie BGM, Narang M, Terebelo HR, Gasparetto CJ. Treatment Outcomes and Health Care Resource Utilization in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide-only Maintenance, Any Maintenance, or No Maintenance: Results from the Connect MM Registry. *Clin Ther*. 2018;40(7):1193-1202.e1.
78. Corso A, Mangiacavalli S, Varettoni M, Pascutto C, Zappasodi P, Lazzarino M. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comparison between previously treated and untreated patients. *Leuk Res*. 2010;34(4):471-4.
79. Expósito Vizcaíno S, Casanova-Mollà J, Escoda L, Galán S, Miró J. Neuropathic pain in cancer patients treated with bortezomib. *Neurologia*. 2018;33(1):28-34.

80. Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients. *Hematol Oncol*, 33 (4), 113- 2015.
81. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–152.
82. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA et al. Lenalidomide Plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* 357 (21), 2133-42, 2007.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

20 Haziran 1989 yılında Hatay'ın Antakya ilçesinde dünyaya geldim. İkinci Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda ilköğretimimi aldım. Lise eğitimimi Atatürk Lisesi'nde aldım. 2006 Yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2013 yılında tıp fakültesi eğitimimi tamamlayarak buradan mezun oldum. Adıyaman'ın Besni ilçesi Devlet Hastanesi'nde 9 ay mecburi hizmet yaptım. Ocak 2016'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak göreve başladım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.

## 9. EKLER

EK-1

### LANSS Ağrı Skalası

#### The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

#### A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

<b>1</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.
<b>2</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.
<b>3</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.
<b>4</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.
<b>5</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

#### B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

<b>Allodini</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).
<b>Pin Prick</b>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	EVET, - Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): \_\_\_\_\_ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

## 4 Soru Nöropatik Ağrı Anketi (Douleur Neuropathique 4 Questions [DN4])

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Görüşme		Evet	Hayır
<b>1</b>	Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?		
	<input type="checkbox"/> Yanma hissi	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
	<input type="checkbox"/> Ağrı veren soğukluk hissi	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
	<input type="checkbox"/> Elektrik şokları	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>2</b>	Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?		
	<input type="checkbox"/> Karıncalanma	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
	<input type="checkbox"/> Çivi - iğne batma hissi	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
	<input type="checkbox"/> Uyuşma	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
	<input type="checkbox"/> Kaşıntı	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

Muayene		Evet	Hayır
<b>3</b>	Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?		
	<input type="checkbox"/> Dokunma hipoestezisi	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
	<input type="checkbox"/> İğne hipoestezisi	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>4</b>	Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

Pain. 2005 Mar;114(1-2):29-36. Epub 2005 Jan 26. Comparison of pain syndromes associated with ... (DN4). Bouhassira D Attal N, Alchaar H, Boureau F

**Toplam Puan (0-10):** \_\_\_\_\_ (>4 Puan: Nöropatik Ağrı)



www.fronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Selbağ 2018

painDETECT		AĞRI ANKETİ			
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:		
Ağrınızı <b>şimdi</b> , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
Geçtiğimiz dört hafta boyunca <b>en şiddetli</b> ağrınız ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız <b>ortalama</b> ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
<b>Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:</b>					
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	<input type="checkbox"/>			
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	<input type="checkbox"/>			
	Aralarda tamamen düzleştiği olduğu ağrı atakları	<input type="checkbox"/>			
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	<input type="checkbox"/>			
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz					
Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?					
evet <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/>					
Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.					
<b>İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırğan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektrikleme gibi)?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
(Doktor tarafından doldurulacaktır)					
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =
Toplam puan			35 puan üzerinden		



Tarih: \_\_\_\_\_ Hasta: Adı: \_\_\_\_\_ Soyadı: \_\_\_\_\_

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.  
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

İşaretili ise veya



Aralarda tamamen düzelmeyen olduğu ağrı atakları

+1

İşaretili ise veya



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

İşaretili ise



Yansıyan ağrı?

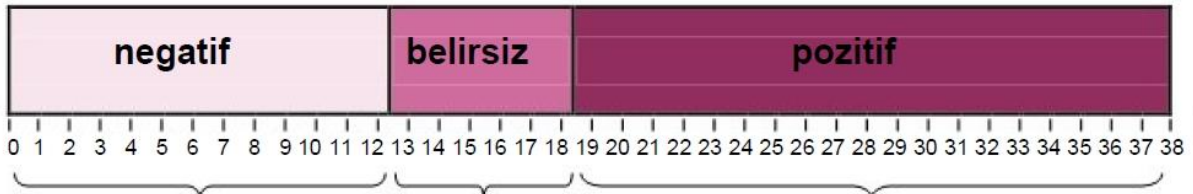
+2

Evet ise

Son puan

**Tarama sonucu**

Son puan



Nöropatik ağrı bileşeni olası değil (< 15%)

Sonuç belirsiz, ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir

Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

**Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.  
Bu anket nöropatik ağrı bileşeninin varlığını taramak amacıyla kullanılır.**