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

YENİ TANI MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLE DEĞİŞEN PERFORMANS, GERİATRİK DEĞERLENDİRME ve KIRILGANLIK TESTi SONUÇLARININ ANALİZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRA DURMUŞ DEMİREL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT

ANKARA
EKİM 2020

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

YENİ TANI MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLE DEĞİŞEN PERFORMANS, GERİATRİK DEĞERLENDİRME ve KIRILGANLIK TESTi SONUÇLARININ ANALİZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRA DURMUŞ DEMİREL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT

ANKARA
EKİM 2020

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Kübra DURMUŞ DEMİREL
Baba Adı	Rıza
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 25.02.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	21.07.2015 / 000986
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 52
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Yeni tanı multipl myelomlu hastalarda indüksiyon tedavisi ile değişen performans, geriatrik değerlendirme ve kırılganlık testi sonuçlarının analizi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Kübra DURMUŞ DEMİREL'in 'Yeni tanı multipl myelomlu hastalarda indüksiyon tedavisi ile değişen performans, geriatrik değerlendirme ve kırılganlık testi sonuçlarının analizi' isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir. Kübra DURMUŞ DEMİREL uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT

ÜYE
Prof.Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

ÜYE
Doç.Dr. Merih KIZIL ÇAKAR

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, bilgi, birikim, sabır ve özenleriyle yeterli donanım ile yetişmemde her zaman yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yetkin ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Gerek tez çalışmam gerekse uzmanlık eğitimim boyunca her zaman destekleyici, bilgi ve tecrübesiyle yol gösterici olan, bu zorlu süreci kolay hale getiren çok kıymetli tez danışman hocam Prof.Dr.Zübeyde Nur Özkurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en önemli role sahip olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama, her zaman yanımda olan abime, varlığıyla bana güç ve huzur veren sevgili eşim Ertuğrul Demirel'e, tekmeleriyle hayatıma şimdiden renk katan kızım İpek'e teşekkür ederim.

Kübra DURMUŞ DEMİREL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Multipl Myelom 3
2.1.1. Tanım, etyoloji ve epidemiyoloji 3
2.1.2. Klinik bulgular 3
2.1.3. Tanı ölçütleri 4
2.1.4. Evreleme ve prognoz 6
2.1.5. Tedavi 9
2.1.5.1. OKHN adayı olan hastalarda tedavi 11
2.1.5.2. OKHN adayı olmayan hastalarda tedavi 14
2.1.6.Tedavi yan etkileri 15
2.1.6.1. Nörolojik yan etkiler 15
2.1.6.2. Hematolojik yan etkiler 16
2.1.6.3. Tromboembolik yan etkiler 16
2.1.6.4. Enfeksiyonlar 17
2.1.6.5. Gastrointestinal yan etkiler 17
2.1.6.6. Kardiyovasküler yan etkiler 18
2.1.6.7. Dermatolojik yan etkiler 19
2.1.7. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi 19
2.2. Komorbid Durum, Performans Durumu Değerlendirmesi ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Kırılganlığın Belirlenmesi 21
2.2.1. Komorbid durum değerlendirmesi 22
2.2.2. Performans durumu değerlendirmesi 22
2.2.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme 23
2.2.3.1. Bilişsel durum değerlendirmesi 24

2.2.3.2. Fonksiyonel durum değerlendirmesi 25
2.2.3.3. Duygudurum değerlendirmesi 25
2.2.3.4. Beslenme durumu ve sarkopeninin değerlendirmesi 26
2.2.3.5. Kırılganlığın değerlendirilmesi 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1. Çalışma tasarımı 29
3.2. Hasta Seçimi 29
3.3. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmeler 30
3.3.1. ECOG ve Karnofsky performans skalaları 30
3.3.2. Komorbidite skalaları 31
3.3.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme 32
3.4. Kemoterapi yan etkilerinin değerlendirilmesi 37
3.5. İstatistik 40
4. BULGULAR 41
4.1. Hastaların genel özellikleri 41
4.2. İndüksiyon tedavisi öncesi değerlendirmede performans durumu, komorbidite skorlaması ve geriatrik testler 44
4.3. İndüksiyon tedavisi sonunda performans durumu, komorbidite skorlaması ve geriatrik testler 47
4.4. İndüksiyon tedavisi yan etkileri 49
4.5. İndüksiyon tedavisi yanıtı 51
4.6. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorları ve geriatrik testlerinin karşılaştırılması 52
4.7. Performans, komorbidite skorları ve geriatrik testlerin indüksiyon tedavi yan etkisi ile ilişkisi 55
4.7.1. Performans skorları 55
4.7.2. Komorbidite skorları 55
4.7.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme 56
4.7.3.1. Bilişsel durum ve duygu-durum değerlendirmesi 56
4.7.3.2. Fonksiyonel durum değerlendirmesi 56
4.7.3.3. Beslenme durumu ve sarkopeninin değerlendirmesi 56
4.7.3.4. Kırılganlığın değerlendirilmesi 57

4.8. İndüksiyon tedavisi sonunda performans düzelmesine etkili faktörler 59
4.8.1. Yaş, cinsiyet ve tedavi yanıtı 59
4.8.2. Komorbidite skorları ve geriatrik değerlendirmeler 59
4.8.3. Hedef organ tutulumu ve komorbidite için kullanılan ilaç sayısı 62
5.TARTIŞMA 63
5.1. Tanı Anı ve İndüksiyon Tedavisi Sonunda Performans Durumu, Komorbid Durum Değerlendirmesi ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmeler 64
5.1.1. Performans durumu değerlendirmesi sonuçları 64
5.1.2. Komorbidite değerlendirmesi sonuçları 65
5.1.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme 66
5.1.3.1. Bilişsel durum ve duygudurum değerlendirme sonuçları 66
5.1.3.2. Fonksiyonel durum değerlendirme sonuçları 66
5.1.3.3. Beslenme ve sarkopeni değerlendirme sonuçları 67
5.1.3.4. Kırılganlık değerlendirme sonuçları 68
5.2. İndüksiyon tedavisi yan etkileri ve tedavi yanıtları 69
5.3. Performans, komorbidite skorları ve kapsamlı geriatrik testler ile indüksiyon tedavisi yan etkileri arasındaki ilişkiler 70
5.4. İndüksiyon tedavisi ile performans değişikliği ve bu değişime etkli faktörler 73
5.4.1. Yaş ve cinsiyet 74
5.4.2. Tedavi öncesi komorbidite durumu ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin etkisi 74
5.4.3. Komorbidite için kullanılan ilaç sayısı 76
5.4.4. Hedef organ tutulumu 77
5.4.5. İndüksiyon tedavi yanıtı 78
6. SONUÇ 80
7.ÖZET 82
8.SUMMARY 84
9.KAYNAKLAR 86
10.ÖZGEÇMİŞ 95
Etik Kurul 96

KISALTMALAR

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BIA: Biyoimpedans analizi
BMI: Beden kitle endeksi
BT: Bilgisayarlı tomografi
CD-4: Cluster of differentiation 4
CIRS-G: Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği-geriatrik
CR: Tam yanıt
CRASH: Yaşlı hastalar için kemoterapi risk değerlendirme ölçeği
CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version
CyBorD: Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon
Dara-VMP: Daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon
Dara-VTD: Daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon
DM: Diyabetes mellitus
DS: Durie-Salmon
ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans skoru
EGYTA: Enstrumental günlük yaşam aktivite skalası
EWGSOP: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, Low weigh
G-CSF: Granülosit koloni stimülan faktör
GDS: Geriatrik değresyon skalası
GTYA: Günlük temel yaşam aktivite testi
HCT-CI: Kök hücre transplantasyonuna özel komorbidite indeksi
IMWG: Uluslararası Myelom Calışma Grubu
ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi
KPS: Karnofsky performans skoru
KRD: Karfilzomib-lenalidomid-deksametazon
KT: Kemoterapi
LDH: Laktat dehidrogenaz
MM: Multipl myelom
MMSE: Mini mental test
MNA: Mini nütrisyonel test
MNA-SF: Mini nütrisyonel test-kısa
MP: Melfalan-prednizon
MPT: Melfalan-prednizon-talidomid
MR: Manyetik rezonans
mSMART: Multipl Myelom için Mayo Kliniği Risk Sınıflandırması
mTOR: Mechanistic target of rapamycin
NCI: ABD Ulusal Kanser Enstitüsü
NF-κB: Nükleer faktör kappa B
OAF: Osteoklast Aktivatör Faktör
OKHN: Otolog kök hücre nakli
PAD: Bortezomib-deksametazon-doksorubisin
PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PR: Kısmi yanıt
RD: Lenalidomid-deksametazon
R-ISS: Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
R-MCI: Myeloma özgü komorbidite indeksi
RT: Radyoterapi
RVD: Bortezomib-deksametazon-lenalidomid
SMI: İskelet kası göstergesi
SMM: İskelet kas kütlesi
VAD: Vinkristin-doksorubisin-deksametazon
VCD: Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon
VD: Bortezomib-deksametazon
VGPR: Çok iyi kısmi yanıt
VMP: Bortezomib-melfalan-prednizon
VRD: Bortezomib-lenalidomid-deksametazon
VTD: Bortezomib-talidomid-deksametazon

TABLOLAR

Tablo 1. Durie-Salmon (DS) evrelendirme sistemi 7
Tablo 2. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) 7
Tablo 3. Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) 7
Tablo 4. Multipl Myelom için Mayo Kliniği Risk Sınıflandırması (mSMART) 9
Tablo 5. Bortezomib-deksametazon bazlı indüksiyon tedavilerinin Faz 2 çalışmaları 12
Tablo 6. IMWG Multipl Myelom Yanıt Ölçütleri 19
Tablo 7. ECOG performans skalası 30
Tablo 8. Karnofsky performans skalası 30
Tablo 9. CIRS-G komorbidite indeksi 31
Tablo 10. HCT-CI komorbidite indeksi 32
Tablo 11. Mini mental test 33
Tablo 12. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) 34
Tablo 13. Katz günlük temel yaşam aktivite testi (GTYA) 34
Tablo 14. Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite skalasi (EGTYA) 35
Tablo 15. Mini nütrisyonel test (MNA-SF) 36
Tablo 16. Fried kırılganlık indeksi 36
Tablo 17. İMWG kırılganlık skorlaması 37
Tablo 18. NCI yan etki skorlaması 37
Tablo 19. Hastaların tamamında demografik özellikler ve indüksiyon tedavileri 42
Tablo 20. Hastaların komorbiditeleri ve kullanmakta oldukları ilaç sayıları 43
Tablo 21. Tedavi öncesi performans durumu, komorbidite skoru ve geriatrik test skorları 45
Tablo 22. Tedavi öncesinde yaş gruplarına göre performans, komorbidite ve geriatrik değerlendirme sonuçları 45
Tablo 23. 65 yaş altı ve üzeri hastaların tedavi öncesi performans, komorbidite ve geriatrik değerlendirmesi 46
Tablo 24. 65 yaş altı ve üzeri hastaların tedavi öncesi performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması 47

Tablo 25. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçları 49
Tablo 26. İndüksiyon tedavisi sonrası yan etki sınıflaması..... 50
Tablo 27. İndüksiyon tedavi yanıtı..... 51
Tablo 28. 65 yaş altı ve üstü hastaların indüksiyon tedavisi sonrası yanıtları 52
Tablo 29. Hastaların tamamında indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması..... 53
Tablo 30. 65 yaş altı hastaların tedavi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması..... 54
Tablo 31. 65 yaş ve üzeri hastaların tedavi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması..... 54
Tablo 32. Tedavi öncesi performans, komorbidite ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin indüksiyon tedavi yan etkileriyle ilişkisi 58
Tablo 33. Yaş, cinsiyet ve indüksiyon tedavi yanıtının performans durumunda değişiklik ile ilişkisi 59
Tablo 34. Tedavi öncesi performans, komorbidite ve geriatrik değerlendirmenin performans durum değişikliğiyle ilişkisi..... 60
Tablo 35. İlaç sayısına göre duyarlılık ve özgünlük değerleri 61
Tablo 36. Hedef organ tutulumunun performans durum değişikliğiyle ilişkisi 62

ŞEKİLLER

Şekil 1. Multipl myelomda tedavi etkenleri ve etki mekanizmaları (34)..... 11
Şekil 2. Yaş dağılımına gore hasta sayıları..... 43
Şekil 3. İlaç sayısı ve performans değişikliği ilişkisi..... 61

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myelom (MM), serumda monoklonal protein sentezleyen plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması sonucu oluşan hematolojik bir malignitedir. Kemik ağrısı ve patolojik kırıklar, renal yetmezlik, enfeksiyona yatkınlık, anemi ve hiperkalsemi sık belirti ve bulguları arasındadır. Hastalar ortanca 65 yaşta tanı alır, 45 yaş altında rastlanma olasılığı düşüktür. MM sık hematolojik maligniteler arasındadır (1). Toplumların yaşlanması ve yaşam süresinin uzaması ile yaşlı MM hastalarının sayısı ve etkin tedavi beklentisi de giderek artmaktadır.

Multipl myelom tedavisinde otolog kök hücre nakli (OKHN) desteği ile yüksek doz kemoterapi (KT) sağ kalımı belirgin uzatmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır (2). Yüksek doz KT içeren hazırlık rejimi, ciddi komorbiditesi olmayan, dinç ve 65 yaş altı hastalara standart olarak önerilmektedir. Yaşın kesim değeri klasik olarak 65 olsa da, hangi hastanın OKHN'ye uygun olduğu konusunda farklı görüşler mevcuttur (3). Otolog kök hücre naklinin sağ kalım avantajı nedeniyle son yıllarda kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş ve dinç hasta kavramının üzerinde durulmaktadır (4). Ayrıca KHN adayı hastanın yeni tanı aşamasında belirlenmesi, kemoterapi seçimi ve süresinin baştan belirlenmesi için gereklidir (5, 6).

Multipl myelomda, yeni tanı sırasında anemi, kemik ağrısı, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi gibi sistemik sonuçları olan patolojiler performansa dayalı testlerin kullanımını sınırlandırmakta, başlangıç kemoterapiler ile bazı hastaların performansının da hızla iyileştiği gözlemlenebilmektedir. Bu bulguların aksine kronolojik yaşa ve performansa göre KHN adayı olarak değerlendirilen kimi hastaların da başlangıç kemoterapileri almasıyla 'dinç' kategorisinden birkaç ay

içinde çıkabildiği izlenebilmektedir (2-7). Hangi hastanın ne yönde değişeceği ise geriatrik yaş grubunda önceden tahmin edilememektedir (4).

Yaşlı kanserli hastaların kırılganlık profillerini tanımlamak için spesifik değerlendirme stratejileri gereklidir. Kanser hastaları için tedavi kararlarına rehberlik etmek için kırılganlık ve kapsamlı geriatrik değerlendirme kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar yaş, fonksiyonel durum, komorbiditelerin bir araya getirilerek hesaplanan kırılganlık puanının, sağkalım ve yan etki ile ilişkili olduğunu ve multipl myelom hastalarının tedavisi seçiminde yararlı olabileceğini ortaya koymuştur (8, 9). Geriatrik skorlamaların yeni tanı aşamasında yapılması ve indüksiyon tedavisi sonunda tekrarlanması OKHN adayı hastaların seçilmesi ve tedavinin buna göre şekillenmesinde yol gösterici olabilir.

Bu çalışmada elli yaş üstü yeni tanı multipl myelom hastalarında indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası yapılan performans ve kapsamlı geriatrik değerlendirmelerin farklı olup olmadığı, bu değerlendirmelerin kemoterapi yan etkileri ile olası ilişkileri ve indüksiyon tedavisi ile değişen performans durumuna etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Myelom

2.1.1. Tanım, etyoloji ve epidemiyoloji

Multipl Myelom, kemik iliğinde plazma hücrelerinin malign proliferasyonu, kan veya idrardaki monoklonal protein varlığı ve hedef organ hasarının olduğu bir plazma hücre hastalığıdır. Tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve en sık ikinci hematolojik malignitedir. Her yıl dünyada yaklaşık 86.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır (10). Hastaların %60'ından fazlası tanı sırasında 65 yaşın üzerindedir (1, 11).

Myelomun etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik zemin karmaşık olmakla birlikte temel olarak hiperdiploidi, immunglobulin ağır zincir translokasyonları ve çeşitli kromozom delesyonları önemli rol oynamaktadır. Radyasyon maruziyeti, kimyasal maruziyet, viral enfeksiyonlar ve otoimmun hastalıkların da myelom insidansını arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12, 13).

2.1.2. Klinik bulgular

Tipik olarak bel-sırt ağrısı, vertebral kırık, kemiklerde litik lezyonlar, sitopeniler (anemi, trombositopeni, nötropeni), böbrek hasarı ve enfeksiyonlar ile kendini gösterir (14). Kemik patolojileri %80'den fazla hastada görülür ve hastaların %50-60'ında patolojik saptanır. Tümör hücre proliferasyonu, myelom hücrelerinin indüklediği Osteoklast Aktivatör Faktör (OAF) artışı sonucu osteklast aktivasyonu ve osteoblast inhibisyonu kemik lezyonlarına yol açar (15).

Monoklonal protein artışına bağlı diğer gamaglobulinlerin üretiminde azalma sonucu hipogamaglobulinemi oluşur. Ölçümlerde T hücre fonksiyonu normal olmasına karşın CD-4 (cluster of differentiation 4) subgrubunda ve granülosit migrasyon hızında azalma saptanır. Tüm bunlar myelom hastalarında kompleman fonksiyonunda değişime ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yatkınlığa yol açmaktadır (16).

Anemi, artan sitokinlerin eritropoezi baskılaması sonucu ve böbrek hasarına bağlı gelişir. Tanı sırasında hastaların %65'ten fazlasında görülür. Hastaların hemoglobin düzeyleri genellikle 8 -10 g/dL arasındayken %10 hastada ise hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında saptanır (17).

Renal hasar %25'e yakın hastada görülmektedir. Hiperkalsemi renal hasarın en sık nedeni olmakla birlikte hafif zincir depo hastalığı, hiperürisemi, glomerüllerde amiloid birikimi, tekrarlayan enfeksiyonlar, ağrı palyasyonu için nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı, myelom hücrelerinin renal infiltrasyonu gibi diğer nedenler de etyolojide rol oynamaktadır (16).

Hastalar, yüksek miktarda M proteinine bağlı hiperviskozite ilişkili nörolojik bozukluklar, görme problemleri, kanama eğilimi, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve başağrısı gibi belirtilerle de başvurabilir (18).

2.1.3. Tanı ölçütleri

Tanı ölçütleri 2014'te Uluslararası Myelom Calışma Grubu (IMWG) tarafından belirlenmiştir (31).

Multipl myelom tanısı, kemik iliğinde %10 veya daha fazla plazma hücresi veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve aşağıdaki myelom için tanımlayıcı olaylardan bir veya birden fazlasının varlığını gerektirir.

Myelom tanımlayıcı olaylar:

Altta yatan plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının kanıtı:

-Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması

-Serum kalsiyumunun üst limitin 1 mg/dL üzerinde veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL üzerinde olması

-Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması

-Direkt grafi, MR (manyetik rezonans), BT (bilgisayarlı tomografi) ve PET-BT (Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi)'den herhangi birinde bir veya birden fazla osteolitik lezyon varlığı

Malignite biyo-belirteçlerinden bir veya birden fazlasının varlığı:

-Kemik iliği klonal plazma hücre oranının %60'ın üzerinde olması

-MR görüntülemede bir veya birden fazla 5 mm veya üzerinde lezyon varlığı

-Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması (etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalı)

2.1.4. Evreleme ve prognoz

1970'lerin başlarında hemoglobin, kalsiyum, monoklonal protein, kemik lezyonlarının sayısı ve kreatinin gibi çeşitli değişkenlerin kullanıldığı Durie/ Salmon (DS) sistemi (Tablo 1) MM evrelemesi için kullanılmaya başlanmıştır. Etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte değerlendirmenin gözlemciye bağlı olması, litik kemik lezyonlarının değerlendirilmesindeki karmaşıklık ve zorluk gibi çeşitli problemler nedeniyle yeni bir evreleme sistemi ihtiyacı ortaya çıkmıştır (19). Buna karşın DS evreleme sistemi hem myelom tümör kitlesini hem de prognozu etkin bir şekilde belirlediğinden halen kullanılmaktadır.

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (Tablo 2) 2005 yılında tanımlanmış, serum albümini ve β2-mikroglobulin düzeyinin baz alındığı bir risk sınıflandırmasıdır. En az DS kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Daha sonra LDH (laktat dehidrogenaz) ve FISH (Floresan in situ hibridizasyon) ile belirlenen sitogenetik anormallikleri de kapsayan Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) (Tablo 3) geliştirilmiştir (19-21).

Tablo 1. Durie-Salmon (DS) evrelendirme sistemi (22)

Evre	
I	Aşağıdakilerin tümü: -Hemoglobin düzeyi >10g/dL -Normal serum kalsiyumu -Kemik röntgeninde normal kemik yapısı veya sadece soliter kemik plazmasitomu -Düşük M-bileşeni üretim hızı: IgG değeri <5 g/dL IgA değeri <3 g/dL İdrar hafif zincir <4g/24 saat
II	Evre I ve III'e uymayan bulguların varlığı
III	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası: -Hemoglobin düzeyi <8,5 g/dL -Serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dL -Yüksek M-bileşeni üretim hızı: IgG değeri >7 g/dL IgA değeri >5 g/dL İdrar hafif zincir >12g/24 saat
Alt sınıflama: A: serum kreatin düzeyi <2 mg/dL B: serum kreatin düzeyi ≥2 mg/dL	

Tablo 2. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (20)

Evre		Ortanca genel sağkalım
I	Serum β2 mikroglobin düzeyi <3,5 mg/L ve serum albümin düzeyi ≥3,5 g/dL	62 ay
II	ISS evre I ve evre III ölçütlerinin sağlanmaması	44 ay
III	Serum β2 mikroglobin düzeyi ≥5,5 mg/L	29 ay

Tablo 3. Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) (20)

Evre		Ortanca genel sağkalım
I	ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH	Ortanca sağkalıma erişilememiş
II	R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması	83 ay
III	ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler (del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı) ya da yüksek LDH varlığı	43 ay

Avrupa'da yapılan bir çalışmada, MM/ plazmositom hastalarında 5 yıllık sağkalımın 1997-1999'da %29.8 iken, 2006-2008'de %39.6'ya yükseldiği gösterilmiştir. Sağkalımda görülen olumlu gelişmelere rağmen tedaviye yanıt kişiler arası farklılık göstermeye devam etmektedir. Tedavi edilen bazı hastalarda 10 yıla kadar progresyonsuz sağkalım görülürken, hastaların %10'u tanının ilk yılında çeşitli nedenlerle kaybedilmektedir. Mortalite genellikle myelom ilerlemesine, kötü sitogenetik etkiye veya komorbid faktörlerin olumsuz etkilerine bağlanır (23).

Yaş ve kırılganlık tedavi prognozunda etkili faktörler arasındadır. Yaşın 50'nin üzerinde olması ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) yaşam kalitesi indeksinin 2 ve üzeri olması mortalite için bağımsız birer risk faktörüdür. IMWG tarafından geliştirilen kırılganlık skoruna göre kırılgan saptanan hastaların ortalama sağkalımı %57 iken, dinç kategoride yer alan hastaların ortalama sağkalımı %84 bulunmuştur. Ekstramedüller tutulum, prognoza etkisi olduğu düşünülen bir diğer faktör olup ekstramedüller tutulumu olan hastaların, olmayanlara göre ortalama sağ kalımlarının daha kısa olduğu gösterilmiştir (24).

ß2-mikroglobulinin plazma hücre kitlesi ve böbrek fonksiyonunu yansıtmakta olup prognozu belirlediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperdiploidi ve translokasyon t(11,14) iyi prognozu gösterirken hipodiploidi, t(4,14), t(14,16), 17q delesyonu ve 13q delesyonu kötü prognoz göstergesidir (19, 24, 25). Mayo Klinik, MM hastalarında sitogenetiğe göre hastalık riskini belirleyen mSMART sınıflamasını geliştirmiştir (Tablo 4) (26).

Tablo 4. Multipl Myelom için Mayo Kliniği Risk Sınıflandırması (mSMART) (26)

Standart risk	trizomiler t(11,14) t(6,14)
Orta risk	t(4,14) 1q amplifikasyonu
Yüksek risk	t(14,16) t(14,20) delesyon 17p

2.1.5. Tedavi

Multipl myelom tedavisinde öncelik, hastanın OKHN adayı olup olmadığının belirlenmesidir. Nakil adayı olan hastalarda genellikle üç ilacı içeren indüksiyon rejimi sonrası OKHN tercih edilirken, nakil adayı olmayan hastalar melfalanı da içerebilen ikili veya üçlü kombinasyon rejimleriyle tedavi edilmektedir. Melfalan, hematopoetik kök hücreye toksik olması nedeniyle nakil planlanan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (27). Otolog kök hücre naklinin, 1990'larda yapılan bir dizi randomize çalışmada, 65 yaşından genç yeni tanı MM hastalarında geleneksel kemoterapiye göre sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (28, 29). Ancak yaşlı ve kırılgan hastalar ve klinik olarak anlamlı komorbiditesi olan hastalar genellikle bu tedavi için uygun değildir.

Myelom tedavisinde immünmodulatör ajanlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), monoklonal antikorlar (daratumumab, elotuzumab), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, melfalan), histon deasetilaz inhibitörü (panobinostat), antrasiklinler (doksorubisin) ve steroidler (deksametazon, prednizolon) kullanılmaktadır. Son 10

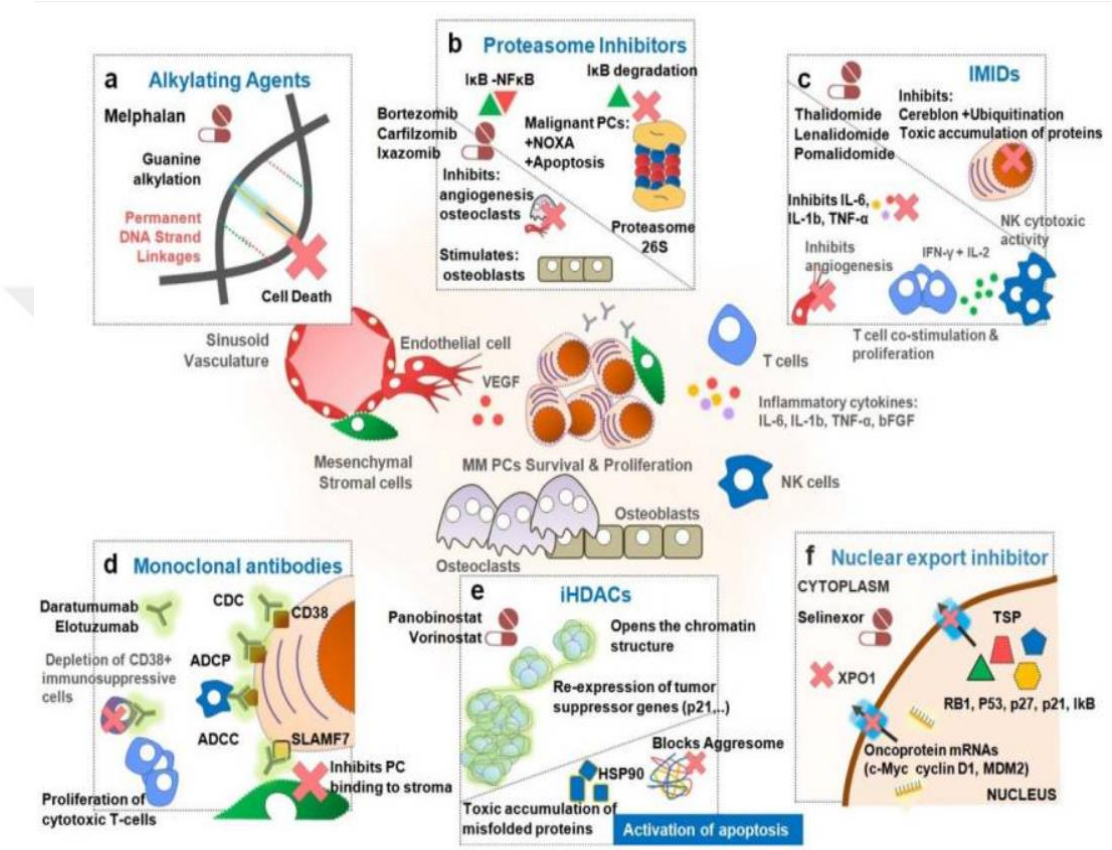
yıla kadar antrasiklin ve alkilleyici ilaçlarla sınırlı seçenekler kullanılırken yeni ajanların bulunuşuyla tedavi rejimlerinde önemli değişiklikler olmuştur (30).

İmmünmodülatör ajanlar glutamik asit sentetik türevi olan talidomid analoglarıdır. Tümör nekrozis faktör α'yı (anti-TNF α) inhibe etmeleri sonucu anti-anjiyogenik ve anti-inflamatuar etki gösterirler. Ayrıca immünmodülatör ajanların tümör spesifik T helper 1'i uyardığı ve tümör-mikroçevre etkileşimini engellediği de gösterilmiştir (31).

Tümör hücrelerinin proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiş olan NF-κB (Nükleer faktör kappa B), bir transkripsiyon faktörü olup, hücre proliferasyonununu artıran ve apoptozu engelleyen birçok geni uyarır. 26S proteozom, NF-κB'yi inhibe eden proteinin yıkımından sorumlu olup proteozom inhibisyonu sonucunda NF-κB düzeyinde azalma gerçekleşmektedir. Proteozom inhibitörlerinin NF-κB'yi azaltmasının yanında hücre adezyonunu, anjiogenez ve hücre migrasyonunu engellediği saptanmıştır (32).

Myelom tedavisinde kullanılan bir diğer ajan histon deasetilaz inhibitörleri, histonların asetile formda kalmasına yol açarak gen ifadelerini değiştirir. Birçok kanser hücresinde apoptozu tetikleyip kanser hücrelerinin proliferasyonununu durdurduğu gösterilmiştir (33). Tedavide kullanılan diğer bir ajan olan alkilleyici ajanlar, deoksiribonükleik asit molekülüne bir alkil grubu ekleyerek çift sarmalın yapısını bozar ve kanser hücrelerinin apoptozuna yol açar. Monoklonal antikorlar MM hücrelerinin spesifik yüzey antijenlerine bağlanarak antikor ve komplemana bağımlı hücresel sitotoksisiteyi veya antikora bağlı fagositoz yoluyla hücre ölümünü sağlar (34). Myelom tedavisinde hemen her bileşende yer alan steroidler myelom hücrelerinde IL-6 inhibisyonuna, kaspaz 9 aktivasyonuna, mTOR (mechanistic target

of rapamycin) inhibisyonuna ve dolayısıyla mRNA translasyonunda inhibisyona yol açar. Birçok mekanizmayla kanserli hücre apoptozunu indükler (35). Tedavi ajanlarının etki mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Multipl myelomda tedavi etkenleri ve etki mekanizmaları (34)

2.1.5.1. OKHN adayı olan hastalarda tedavi

Nakil adayı olan hastalarda en uygun tedavi ve kür sayısı kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte başlangıçta genel olarak bir immünmodülatör ilaç, proteozom inhibitörü ve steroid bileşenini içeren 3-6 kür indüksiyon tedavisi tercih edilir. Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD), bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRD), bortezomib-talidomid-deksametazon (VTD) günümüzde sık

kullanılan indüksiyon tedavisi rejimleridir. Proteozom inhibitörü, immünmodülatör, deksametazon rejiminin; proteozom inhibitörü, siklofosfamid, deksametazon rejimine göre daha iyi yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiş olmakla birlikte immünmodülatör ajanın temin edilemediği durumlarda siklofosfamid de kullanılabilmektedir. Karfilzomib-lenalidomid-deksametazon (KRD) ve iksazomib-lenalidomid-deksametazon kullanılabilecek diğer tedavi rejimleri arasındadır. Kök hücre toksisitesi ve mobilizasyona olumsuz etkileri nedeniyle OKHN adayı hastalarda, melfalan ve uzun süreli immünmodülatör ajan kullanımından kaçınılmalıdır. (26, 27, 30, 36-38).

Geçmiş yıllarda standart tedavi rejimi olan vinkristin-doksorubisin-deksametazon (VAD) ile indüksiyonun ardından tam yanıt % 15 iken, bortezomib-deksametazon (VD) bazlı üçlü tedaviler kullanıldığında yanıtların %70'e yükseldiği gösterilmiştir. Bortezomib-deksametazon'a üçüncü bir ajan ilave edilmesi (örn: talidomid (VTD), doksorubisin (PAD), lenalidomid (RVD) veya siklofosfamid) tek başına VD kombinasyonuna göre daha iyi yanıtla sonuçlanır (Tablo 5) (39, 40).

Tablo 5. Bortezomib-deksametazon bazlı indüksiyon tedavilerinin Faz 2 çalışmaları (40)

Rejim	Hasta sayısı	**İndüksiyon sonrası**		**OKHN sonrası**	
		CR+PR, %	CR/≥VGPR, %	CR+PR, %	CR/≥VGPR, %
VD	48	66	NR (21) * / 31	90	NR (33) * / 55
VCD	391	85.4	NR (15) * / 37	NR	NR
VTD	49	100	(29) * / 69	100	(50) * / 87

VD: bortezomib-deksametazon, VCD: bortezomib-siklofosfamid-deksametazon, VTD: bortezomib-talidomid-deksametazon, OKHN: otolog kök hücre nakli, CR: tam yanıt, PR: kısmi yanıt, VGPR: çok iyi kısmi yanıt, NR: rapor edilmemiş, *: CR'ye yakın

İndüksiyon yanıtı OKHN sonrası sağkalımı etkilememekte olup hastalar indüksiyon tedavisi sonrası yanıt durumlarından bağımsız olarak OKHN'ye yönlendirilmelidir. MM'da OKHN tek nakil veya 6 ay içinde iki kez (tandem nakil) olarak uygulanabilir. Tandem nakil rutin olarak önerilmemekte olup yüksek riski mevcut olan hastalarda uygulanabilir (37).

OKHN nakli öncesi kök hücrelerin mobilizasyonunda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) veya kemo-mobilizasyon uygulanır. İki yöntem arasında sağkalım açısından anlamlı fark gösterilmemiştir. Mobilizasyonda en az iki nakle yetecek hücre toplanmaktadır. Hedef kök hücre sayısı kilogram (kg) başına $2x10^6$ olup ideal kök hücre sayısı $3x10^6$/kg'dir. Kök hücreler kemik iliği aspirasyonuyla veya periferik kana kök hücre mobilizasyonu sonrası afarez yapılarak toplanır. Genelde 1-2 afarez seansı yeterli olup her seansta 10-20 litre kan işlenir. Kök hücreler gerektiğinde tekrar kullanılmak üzere dondurularak saklanır. Donduruluran kök hücrelerin uzun süre canlılığını koruduğu gösterilmiştir. OKHN hazırlık rejiminde, yaş, performans durumu ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak tam doz (200 mg/m^2) veya azaltılmış doz (140 mg/m^2) melfalan ve 24-48 saat sonra otolog kök hücre intravenöz olarak hastaya verilir. (37, 41).

Nakil sonrası yanıt derinliğini artırmak amacıyla pekiştirme tedavisi uygulanabilir. Pekiştirme tedavisinin progresyonsuz sağkalımı artırdığı ancak genel sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Rutin olarak önerilmemekle birlikte idame tedavisi alamayacak veya yüksek riskli hastalarda en az iki döngü pekiştirme tedavisi verilmesi düşünülebilir. Standart sitogenetik riske sahip hastalarda Dara-VTd (daratumumab-VTd), VRd, VTd; yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda KRd, VRd pekiştirme tedavisi olarak kullanılan rejimlerdir. (30, 37).

Myelomlu hastalarda idame tedavisi standart olup hastalık ilerlemesine kadar lenalidomid kullanılması önerilmektedir. Lenalidomid idame tedavisinin en az iki yıl kullanımının daha iyi sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lenalidomid alamayacak hastalarda bortezomib alternatif bir ajandır. Yüksek riskli hastalarda proteozom inhibitörlerinin lenalidomid ile veya tek başına kullanılması önerilmektedir (30).

2.1.5.2. OKHN adayı olmayan hastalarda tedavi

Yaş, performans yetersizliği ve komorbiditeler nedeniyle nakil adayı olamayan hastalarda tedavi kararı verilirken yaş, sitogenetik anomali, hastanın komorbiditesi ve performans durumu gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İlk tedavide immünmodülatör ilaç veya proteozom inhibitörü ile steroidi içeren ajanlar tercih edilmelidir. İlk tercih olarak üçlü tedaviler önerilmekteyken, üç ajanı tolere edemeyecek kırılgan hastalar için ikili tedavileri tercih edilir. 9-12 kür sonrası idame tedaviye geçilmesi önerilir (30, 37).

Otolog KHN için uygun olmayan dinç hasta grubunda VRD, daratumumab-lenalidomid-deksametazon ve VRD'ye ulaşılamayan veya renal fonksiyon bozukluğunun mevcut olduğu durumlarda VCD tercih edilecek rejimlerdir. Daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon (Dara-VMP), iksazomib-lenalidomid-deksametazon, karfilomib-lenalidomid-deksametazon alternatif rejimler arasındadır. Üçlü ajanların daha iyi ve derin yanıt sağladığı gösterilmiş olmakla birlikte üçlü ajanlar için uygun olmayan kırılgan hastalarda lenalidomid-düşük doz deksametazon (Rd), bortezomib-deksametazon gibi ikili kombinasyonlar uygulanmaktadır. Rd alan hastalarda progresyona kadar tedaviye devam edilebilir. Steroidin yol açacağı yan

etkileri önlemek için deksametazonun 9. kürden sonra kesilmesi önerilmektedir (30, 37, 38, 42). OKHN adayı olmayan hastalarda tedaviyi kesmeyen bir yan etki ve myelom ilerlemesi olmadığı sürece 1 yıla kadar indüksiyon tedavisi ardından tek/ikili ajan idame tedavileri önerilmektedir (31, 38,39).

2.1.6.Tedavi yan etkileri

Tedavide verilen ajana, veriliş dozuna ve süresine bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Bunların bir kısmında tedavi ajanının kesilmesi gerekirken bir kısmında doz azaltımıyla sorun giderilebilmektedir. Tedavi rejimine karar verilirken gelişebilecek yan etkilerin göz önünde bulundurulması, gerekli birincil korumanın sağlanması açısından önemlidir (43-46).

2.1.6.1. Nörolojik yan etkiler

Multipl myelomlu hastalarda periferik nöropati hastalığa ait belirti olarak ortaya çıkabilmekle birlikte bortezomib, talidomid ve vinkristin gibi ajanların yan etkisi olarak da görülebilir (47). Nörolojik yan etkilere ait belirtiler şiddet ve süre bakımından farklılık gösterir. Akut, kronik, geçici veya tedavi kesilmesine rağmen kalıcı olabilen sinir hasarı olmak üzere farklı kliniklerle kendini gösterebilmektedir (48). Vinkristin, önemli sayıda hastada dozun azaltılmasına veya tedavinin kesilmesine yol açan ağrı, uyuşukluk ve paresteziye neden olabilir. Ayrıca kabızlık ve paralitik ileus da görülen yan etkiler arasındadır. Bortezomib ile tedavisi sonrası nöropati %29 ile %64 arasında görülmektedir. Nörolojik yan etki nedeniyle doz azaltılması ihtiyacının %12 ile %19 arasında hastada görüldüğü bildirilmiştir. (43, 44). Bortezomib, vakaların yaklaşık %10'unda ortostatik hipotansiyona neden olur.

Talidomid ilişkili nörolojik yan etkiler %80'e yakın vakada, genellikle duyusal, doza bağlı, periferik nöropati olarak kendini göstermektedir. Bunlara ek olarak uyku hali, yorgunluk, baş dönmesi, titreme, konfüzyon ve koordinasyon bozukluğu gibi yan etkiler de görülebilmektedir (44, 49).

2.1.6.2. Hematolojik yan etkiler

Lenalidomide bağlı trombositopeni ve nötropeni sık görülmekle birlikte bu hastalarda doz ayarlamasının yapılması gerekir. Bortezomib ilişkili trombositopeni, nötropeniye göre daha sıktır (45). Talidomid kullanan hastaların %15-25'inde hafif nötropeni gelişebilmekle birlikte nadir olarak mikrositer anemi, lökositoz, trombositopeni ve eozinofili görülebilmektedir. (49). Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib ile trombositik mikroanjiyopatiler bildirilmiştir (50). Melfalan bazlı tedavi rejimlerinde, bortezomib bazlı rejimlerle karşılaştırıldığında, anemi, nötropeni ve trombositopeni riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (51). Glukokortikoid kullanımı ile lökositoz, polimorfonükleer hücre sayısında artış beklenirken buna lenfosit sayısında azalma da eşlik edebilmektedir (52).

2.1.6.3. Tromboembolik yan etkiler

Lenalidomid/ talidomid ve yüksek doz deksametazon ile tedavi edilen hastalarda venöz tromboembolik olay riski artmıştır. Bortezomib kullanımıyla da görülmekte olup talidomid ve türevlerine göre daha nadirdir. Bu nedenle bu tedavileri alan hastalara aspirin tedavisi veya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon önerilir (45, 46).

2.1.6.4. Enfeksiyonlar

Deksametazon T-hücresini baskılayıp immunsüpresyona yol açarak enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bortezomibin miyelotoksik etkisi nadir ve önemsenmeyecek düzeydedir ancak T hücreleri üzerindeki güçlü immünosüpresif etkilere aracılık etmeleri nedeniyle herpes zoster enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Talidomidin myelotoksik etkisi nadirdir. Enfeksiyon riski çok yüksek değildir ancak enfeksiyon ve pnömoni insidansının melfalan-prednizon (MP) alan gruba göre melfalan-prednizon-talidomid (MPT) alan grupta daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53).

İndüksiyon kemoterapisinin ilk 2 ayında bakteriyel enfeksiyon riski, sonraki aylara göre iki kat artmıştır. Yüksek doz steroid verilen hastalarda yeni saptanan veya reaktive olan viral ve orofaringeal-özofageal kandidiyazis başta olmak üzere mantar enfeksiyonlarına yatkınlık artmıştır. Gram negatif bakteriler ve Staphylococcus aureus kemoterapiye bağlı nötropenide sık görülen bakteriyel etkenlerdir. Seçilmiş hastalarda antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksi verilmesi önerilmektedir (46).

2.1.6.5. Gastrointestinal yan etkiler

Gastrointestinal yan etkiler bortezomib, lenalidomid ve talidomid ile oldukça yaygındır, ancak genelde ağır seyretmez. Lenalidomid alan hastalarda hem kabızlık hem de ishal görülebilmektedir (54). Talidomid alan hastaların yaklaşık %80'inde hafif ve orta şiddette kabızlık ve hafif miktarda bulantı görülür. Vinkristin alan hastalarda da kabızlık görülmekte olup iki ajanda da kabızlık etyolojisinde otonom nöropati suçlanmaktadır. Talidomid alan hastaların %10'unda etyolojisi henüz

belirlenememiş olan ağız kuruluğu görülmektedir (49, 55). İksazomib ile bildirilen en yaygın yan etkiler bulantı, kusma, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır (50). İntravasküler bortezomib ile bulantı, kusma, dirençli ishal/ kabızlığı içeren gastrointestinal yan etkiler sık görülürken, subkutan uygulamalarda bu yan etkiler daha az beklenir. Karfilzomib alan hastalarda ishal, bulantı ve kusmayı içeren gastrointestinal semptomlar %70'e yakın hastada görülür (56). Siklofosfamid 1,5 g/m^2 üzeri dozları yüksek ematojenikken, altındaki dozları orta düzeyde emotojenik etkiye sahiptir. Vinkristin, melfalan ve pomalidomid en az ematojenik ajanlardır (55).

2.1.6.6. Kardiyovasküler yan etkiler

Kardiyovasküler yan etkiler kalp yetmezliği, iskemik hastalıklar ve kardiyak ritm bozuklukları olarak üçe ayrılabilir (45). Talidomid ilişkili kardiyak yan etkiler arasında bradikardi, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, periferik vasküler yetmezlik ve periferik ödem bulunur. Hafif periferik ödem hastaların yaklaşık %15'inde görülürken, fonksiyonu sınırlayan ve tedaviye cevap vermeyen şiddetli ödem hastaların %3'ünden daha azında görülür. Hipotansiyon muhtemel otonom nöropati ilişkilidir (46). Karfilzomib alan hastaların yaklaşık %20'sinde hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bortezomibin ciddi kardiyak yan etki riski bulunmazken, karfilzomib alan %7 ile %11 hastada kalp yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (45, 57). Siklofosfamid vasküler endotele doğrudan zarar verir, ardından toksik metabolitin transüdasyonu ve buna bağlı olarak miyositlerde interstisyel kanamaya, ödem ve iskemik miyokard hasarına yol açar ve genellikle 1,5 g/m^2 üzeri dozlarda görülür. Kardiyak yan etki, ilk siklofosfamid dozu

uygulandıktan sonraki 1-10 gün içinde ortaya çıkan akut başlangıçlı kalp yetmezliği ve/veya miyokardit ile kendini gösterir (58).

2.1.6.7. Dermatolojik yan etkiler

Talidomid ilişkili döküntü, atrofik lezyonlar, kuru cilt ve ağız, nadiren toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu görülebilmekle birlikte en sık cilt lezyonu gövdeden başlayıp sırt ve proksimal uzuvlara uzanan pruritik makülopapüler döküntüdür. Lenalidomidle de kuru ağız, kuru cilt ve döküntü gibi yan etkiler görülebilir (54, 59). Bortezomib ile daha nadir dermatolojik yan etki bildirilmiş olup %5'ten daha az hastada beklenir (54).

2.1.7. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

IMWG MM yanıt ölçütleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. IMWG Multipl Myelom Yanıt Ölçütleri (61)

Sıkı tam yanıt	Tam yanıt ölçütlerine ek olarak; hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve kemik iliğinde immünhistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi hastalar
Tam yanıt	Negatif serum ve idrar immünfiksasyon ve yumuşak doku plazmasitomalarının kaybolması ve kemik iliğinde ≤ %5 Plazma hücresi
Çok iyi kısmi yanıt	Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünofiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteininin <100 mg/24 saat olması
Kısmi yanıt	Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık ölçütlerini taşıyor ise Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya Eğer Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık ölçütlerini taşımıyor ise M proteini ölçütü yerine tutulu hafif

	zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık ölçütlerini taşımıyor ise M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda %50 veya daha fazla azalma
Minimal yanıt	Serum M proteininde ≥%25-≤%49 azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde >%50- <%90 azalma olması ve Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda %50 veya daha fazla azalma
Dirençli hastalık	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve ilerleyici hastalık ölçütlerine uymayan hastalık
İlerleyici Hastalık	Aşağıdaki ölçütlerden bir veya daha fazlasında elde edilen en düşük yanıt değerinden% 25 artış: Serum M-proteini (mutlak artış ≥0,5 g/dL) veya idrar M-proteini (mutlak artış ≥200 mg/24 saat) Serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥10 mg/dL) Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış ≥%10) Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması Hastalığın tek ölçüsüyse minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış
Klinik Nüks	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Altta yatan klonal plazma hücresi proliferatif bozukluğu ile ilişkili artan hastalık ve / veya uç organ disfonksiyonunun (CRAB özellikleri) doğrudan göstergeleri. Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış Hiperkalsemi (>11,5 mg/dL) Hemoglobinde ≥2 g/dL azalma (Tedavi veya diğer myelom dışı sebeplere bağlanamayan)

	Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (Myeloma atfedilebilen) veya Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite
Tam yanıtlı hastada nüks	Aşağıdakilerden herhangi birisi: İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması Herhangi bir diğer klinik nüks ölçütünün varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi
MRD (minimal rezidü hastalık) negatifliğinden nüks	Aşağıdakilerden herhangi birisi: İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması Kemik iliğinde %5 veya üzeri plazma hücresinin saptanması Başka herhangi bir progresyon belirtisinin ortaya çıkması (yani yeni plazmasitoma, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) MRD negatif durum kaybı

2.2. Komorbid Durum, Performans Durumu Değerlendirmesi ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Kırılganlığın Belirlenmesi

Hastaların tedavi başında nakil adayı olup olmadığının belirlenmesi, tedavi seçimi açısından önem taşımaktadır (26, 27). Otolog kök hücre nakline uygunluk hasta yaşı, performans durumu, tıbbi komorbiditeler, aile destek yapısı, sosyoekonomik uygulanabilirlik ve öz bakımda yeterlilik gibi bir dizi değişkene bağlı olup karar sürecinde merkezlere göre farklı yaklaşımlar görülebilmektedir (60).

2.2.1. Komorbid durum değerlendirmesi

Komorbid durum değerlendirmesinde sık kullanılan ölçütler kök hücre transplantasyonuna özel komorbidite indeksi (HCT-CI) ve kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği (CIRS)'tır (61, 62).

Kök hücre transplantasyonuna özel komorbidite indeksi gastrointestinal hastalık, koagülopati, endokrin hastalıkları, hipertansiyon, aritmi, inflamatuar bağırsak hastalığı, diyabet, serebrovasküler hastalık, romatizmal hastalık, peptik ülser, kalp kapağı hastalığı, obezite, psikiyatrik hastalık ve enfeksiyon varlığı, pulmoner, hepatik ve renal hastalık ve daha öncesinde solid tümör varlığı ölçütlerini içerir. Sorror komorbidite indeksi olarak da adlandırılır (61). Bunlar düşük (0), orta (1-2) ve yüksek risk (≥ 3) olarak kategorize edilir (63). Otolog nakil uygulanan hastalarda, >2 olan HCT-CI'nin son zamanlarda artmış yan etki riskini tahmin ettiği ancak daha düşük sağkalımı öngörmediği gösterilmiştir (60).

Kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği, organ sistemlerindeki bozuklukları 0'dan 4'e kadar derecelendirerek kapsamlı bir komorbidite değerlendirilmesi yapar. Bu ölçek ağırlıklı olarak yaşlı hastalarda sık görülen problemleri yansıtmak amacıyla revize edilmiş ve kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği (CIRS-G) olarak yenilenmiştir (62).

2.2.2. Performans durumu değerlendirmesi

Karnofsky performans skorlaması kanserli hastanın fonksiyonel durumunu ölçmek için en sık kullanılan yöntemdir ve hastaları sınıflandırmak için güvenilir bir araç olarak kabul edilir. Hastanın rutin aktiviteleri gerçekleştirebilme yetisine göre

skorlama yapılır. Yüksek puan, yani 100, hastanın günlük aktiviteleri gerçekleştirme kabiliyetini temsil ederken, sıfır ise hastanın ölümü anlamına gelir (64, 65). Günlük klinik uygulamada alternatif bir puan, ECOG yaşam kalitesi endeksidir. Sıfırla beş arasında skorlama yapılmakta olup 0 tamamen aktif olan ve hastalık öncesine göre performansında değişiklik olmayan hastayı tariflerken 5 ölümü temsil eder (64, 66). Performans skorlamaları kanserli hastaların tedavi öncesi değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.2.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme

Nüfusun yaşlanması ile tüm dünyada geriatrik hasta popülasyonu artmaktadır. Yaşla birlikte sistem fizyolojilerindeki değişikliklerinden dolayı yaşlı hastaların farklı bir bakış açısıyla değerlendirilmesi gerekmektedir. Demans ve kırılganlık iki büyük problem olup ikisi de fonksiyonel ve bilişsel durumdan etkilenebilmektedir (67).

Geriatri Uluslararası Onkoloji Derneği kapsamlı geriatrik değerlendirmenin, tedavi yan etkilerini, bazı tümörlerde hayatta kalmayı ve tedavi kararlarını etkileyebileceğini desteklemektedir. Yaşlı kanser hastasının değerlendirilmesinde de kapsamlı geriatrik değerlendirmenin kullanılmasını önermektedir (68).

Hastanın fizyolojik durumundan psikososyal durumuna kadar kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bilişsel fonksiyon, duygudurum, işitme, görme, fonksiyonel, psikolojik ve sosyal durumu, beslenmesi, polifarmasi ve inkontinans durumu geriatrik değerlendirmede bulunması gereken unsurlardır (69).

Hastanın bilişsel durumunu değerlendirirken Mini mental durum değerlendirme testi (MMSE, mini mental status examination), saat çizme testi ve 3 kelime hatırlama kullanılır. Duygudurum değerlendirme amacıyla Yesavage geriatrik depresyon

skalası kullanılır. İleri incelemelerde “Hamilton depresyon ölçeği de kullanılabilir. Fonksiyonel durum için Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite skalası (EGTYA), Katz günlük temel yaşam aktiviteleri testi (GTYA), beslenmenin değerlendirilmesi için Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA, mini nutritional assessment), antropometrik ölçümler kullanılabilir (69).

Geriatrik hastalarda hastane yatışı, fonksiyonel durum ve mortaliteyi etkilemesi nedeniyle kırılganlığın değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Kırılganlık Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Fried Kırılganlık İndeksi ve FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, Low weigh) ölçeği ile değerlendirilebilmektedir (70).

2.2.3.1. Bilişsel durum değerlendirmesi

İlk olarak Folstein ve arkadaşlarınca 1975’te yayınlanan Mini Mental Test günümüzde hala aktif olarak kullanılmaktadır. Eğitim verilmiş kişilerce hızlı ve kolay şekilde uygulanabilir. Otuz puan üzerinden puanlama yapılır. Otuz üzerinden 24 ve daha az puan demansla uyumludur (71).

Saat Çizim Testi dünya çapında test-tekrar test güvenilirliği yüksek olup özellikle yaşlılarda demansı tespit etmek için kullanılır. Test yaş ve eğitim düzeyinden etkilenmekle birlikte kullanılmaya başlandığı ilk yıllardan beri çok farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Hala bilişsel durum değerlendirmesinde aktif olarak kullanılmaktadır (72).

2.2.3.2. Fonksiyonel durum değerlendirmesi

Fonksiyonel durum özellikle malignitesi mevcut olan hastalarda, tedaviye uygunluğu ve tedavi seçimini belirlemesi nedeniyle önem taşımaktadır. Onkolojik hastalarda fonksiyonelite, ECOG ve Karnofsky performans durumu ile ölçülebilmekle birlikte yaşlı hastaların fonksiyonel durumu ile her zaman uyumlu olmayabilir. Bu nedenle hastanın günlük yaşam aktivitelerini bağımsız yapabilmesini ölçen skorlamalar geliştirilmiştir. Katz Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri Testi (GTYA) yürüyüş, transfer, giyinme, banyo, tuvalet ve beslenmeyi içeren temel aktiviteleri ölçer ve 6 üzerinden puanlanır. Beş puan ve altı hastanın günlük aktivitelerinde dışa bağımlı olduğunu gösterir. Lawton-Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktivite Skalası (EGTYA) kişinin bağımsız olarak yaşamasına izin veren yemek hazırlama, alışveriş yapma, çamaşır yıkama, ulaşımını sağlama, ilaçlarını alma, temizlik yapma, finans yönetimi ve telefon kullanmayı içeren 8 maddelik bir testtir. Yedi ve altında puan alan hastalar çevreye bağımlı olup problemlerine yönelik uygun terapi ve bakım sağlanmalıdır (73, 74).

2.2.3.3. Duygudurum değerlendirmesi

Depresif duygudurum 60 yaş üstü hastaların %50'den fazlasında görülmektedir. Özellikle kanser hastalarında depresyon önemli bir sorun haline gelmektedir. Depresyon ağrıda ve hastalığın progresyonunda artışa yol açmakla birlikte mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür (73). Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS) depresyon tarama amacıyla kullanılan 15 maddelik bir ölçektir. Beş puan üzeri depresyonla uyumlu olabilmekte olup ileri inceleme gerektirir (68).

2.2.3.4. Beslenme durumu ve sarkopeninin değerlendirmesi

Yaşlı bireyler fizyolojik ve psikososyal risk faktörlerine bağlı olarak malnutrisyon ve buna bağlı olarak da kırılganlıkta artış açısından risk altındadır. Mini Beslenme Değerlendirme Analizi (MNA)'nın beslenmenin değerlendirilmesinde önemli yeri bulunmaktadır. Kilo kaybı, vücut kitle endeksi, mobilite, iştah kaybı, nöropsikolojik hastalık ve stress durumu sorgulanarak hasta 30 üzerinden değerlendirilir. Puan 17 altı yetersiz beslenmeyi gösterirken 24 ve üzeri puan normal beslenme durumunu gösterir. Ara değerler sınırda beslenmeyi yansıtır. Rubenstein tarafından, daha pratik olan MNA kısa formu (MNA - SF) geliştirilmiştir. Maksimum puan 14 olup 12 ve üzeri puan normal beslenmeyi 8-11 arası malnutrisyon riskini, 7 ve altı ise ciddi malnutrisyonu gösterir (75, 76).

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) 2010 yılında sarkopeniyi düşük kas kütlesi, düşük kas gücü ve bozulmuş fiziksel performans olarak tanımlamıştır (77). Aynı grup tarafından 2019 yılında sarkopeni; düşmeler, kırıklar, fiziksel sakatlık ve mortalite dahil olmak üzere istenmeyen sonuçların artmasıyla ilişkili ilerleyici ve genelleşmiş iskelet kası sorunu olarak tanımlanmıştır (78). Sarkopeni değerlendirme amacıyla vücut görütüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi), bioelektrik impedans (BİA), antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler kullanılır. Vücut yağ, kas, su miktarı BİA ile ölçülür. İskelet kas kütlesinin (SMM) kilogram cinsinden değerinin, boyun metre cinsinden değerinin karesine bölünmesiyle iskelet kası göstergesi (SMI) elde edilir. SMI'nın erkekte 8.87, kadında 6.42 kg/m^2 altında olması sarkopeni açısından anlamlıdır. Kilo kaybı, beden kitle endeksi, baldır ve kol çevresi ölçümü antropometrik değerlendirme arasında yer alır. Baldır çevresinin 31

cm, kol çevresinin 21 cm'den ince olması, BMI'ın 20 kg/m² altında olması düşük kas kütlesi ve beslenme yetersizliği açısından anlamlıdır (79-82). Kas gücünü değerlendirme amacıyla hand grip ve yürüme testi uygulanabilir. Kavrama gücü ve yürüme hızı azaldıkça kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir (83). Kadın ve erkekte boya göre beklenen yürüme hızları farklılık göstermektedir. Yürüme süresi 4,6 metre için erkeklerde 173 cm, kadında 159 cm üzeri hastalarda 6 saniye ve üzeri; erkeklerde 174 cm, kadınlarda 160 cm altı hastalarda sürenin 7 saniye ve üzerinde olması kırılganlık açısından anlamlı kabul edilir. Kavrama kuvvetinde beklenen değerler BMI'ya göre farklılık göstermekte olup değerler Tablo 16'da verilmiştir (84).

2.2.3.5. Kırılganlığın değerlendirilmesi

Kırılganlık, bir bireyin çoklu fizyolojik sistemlerin yaşa bağlı kümülatif kaybının neden olduğu, akut stresörlere karşı artan hassasiyetiyle karakterizedir. Fiziksel, sosyal ve bilişsel boyutları kapsayan çok boyutlu bir sendromdur. Fried ve arkadaşları tarafından kırılganlık değerlendirilmesi amacıyla bir ölçek tanımlanmıştır. Bu ölçekte istemsiz kilo kaybı, zayıflık, yavaşlık, tükenme ve düşük fiziksel aktivite, kırılganlık değerlendirmesi için 5 bileşendir ve 3 veya daha fazlasının varlığında kırılganlığın mevcut olduğu düşünülür (67).

Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Akademisi tarafından FRAIL ölçeği geliştirilmiştir. Yorgunluk, direnç, ambulasyon, hastalık, düşük ağırlık sorgulanarak hastalar kırılgan (3–5), hafif kırılgan (1-2) ve fit (0) sağlık durumu olarak kategorize edilir. Nispeten kısa sürede uygulanabilmekle birlikte hastanın kendi ifade ettiği

şikayetlere göre değerlendirme yapılması nedeniyle Fried kırılganlık ölçeğine göre subjektiftir ve daha az kullanılır (70, 85).

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu 2015 yılında yaş, komorbidite, bilişsel ve fiziksel özellikleri barındıran bir skorlama sistemi (IMWG skorlaması) geliştirmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda İMWG skorunun yaşlı MM hastalarında mortalite ve yan etki riskini öngördüğü gösterilmiştir. Skorlama 0-5 arası puandan oluşmakta olup 2 puan ve üzeri kırılgan, 1 puan hafif kırılgan, 0 puan fit olarak değerlendirilir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Bu çalışma Eylül 2018- Eylül 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalında ileriye yönelik olarak yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve kullandığı ilaçlar, multipl myelom tipi, evre, risk bilgileri, tedavi şekilleri, tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler ve tedaviye yanıt bilgileri kaydedildi. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans durumu, komorbiditeleri ve kapsamlı geriatrik değerlendirme skorları belirlendi. Hastalar ve dosya bilgileri, tetkik ve tedavi müdehalesinde bulunulmaksızın izlendi.

Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25.06.2018 tarih ve 544 karar numarasıyla onay alındı.

3.2. Hasta Seçimi

Merkezimize başvuran, multipl myelom tanısı alan 50 yaş ve üzeri, dahil etme ölçütlerine uyan hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı. Hastalara yapılacak testler ayrıntılı olarak anlatıldı ve onamları alındı.

Çalışmaya dahil etme ölçütleri:

1. 50 yaş ve üzerinde olması
2. Yeni multiple myelom tanısı almış ve henüz indüksiyon tedavisi başlanmamış olması
3. Genel durumu ve nöromusküler değerlendirmesine göre geriatrik test ve değerlendirmelere uyum sağlayabileceğinin düşünülmesi,

4. Hasta tarafından testlerin yapılmasına, tedaviye ait yan etkilerin ve yanıtların izlemine izin verilmesi

3.3. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmeler

3.3.1. ECOG ve Karnofsky performans skalaları

İndüksiyon tedavisi öncesi ve tedavi bitiminde performans değerlendirmesi ECOG (Tablo 7) ve Karnofsky performans skalaları (Tablo 8) ile değerlendirildi.

Tablo 7. ECOG performans skalası

Grade	Performans durumu
0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama varama ofis işi gibi hafif işlerde çalışabilir)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak düzenli işlerde çalışamaz)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

*Analizlerde kesim noktası 2 olarak alındı.

Tablo 8. Karnofsky performans skalası

Skor	**Performans düzeyi**
100	Normal
90	Normal aktivite, minor bulgular
80	Gayretle normal aktivite, minor bulgular
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.
60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadiren yardım gerekir
50	Belirgin yardım ve sık tıbbi bakım gerekir
40	Özel bakım ve yardım gerekir
30	Hastane bakımı gerektirecek kadar sakat, fakat ölüm riski yok
20	Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekli
10	Ölmek üzere
0	Ölü

*Analizlerde kesim noktası 80 olarak alındı.

3.3.2. Komorbidite skalaları

Hastalara ait komorbiditeler CIRS-G (Tablo 9) ve HCT-CI (Tablo 10) komordibite skalaları ile değerlendirildi.

Tablo 9. CIRS-G komorbidite indeksi

Sistem	**Skor(0-4)**
Kardiyak	
Vasküler	
Hematopoetik	
Solunum	
Göz, kulak, burun, boğaz	
Üst Gastrointestinal	
Alt Gastrointestinal	
Hepatik	
Renal	
Genitoüriner	
Kas-iskelet	
Nörolojik	
Endokrin-metabolik-meme	
Psikiyatrik	
Puanlama stratejisi: 0-problem yok 1-mevcut hafif problem veya geçmiş önemli problem 2-orta düzeyde sakatlık veya birinci basamak tedavi gerektiren morbidite 3-şiddetli sorun veya sürekli ve önemli sakatlık veya kronik sorunları kontrol etmekte sorun 4-aşırı şiddetli sorun veya acil tedavi gerekliliği veya son organ yetmezliği veya fonksiyonda ciddi bozukluk	

*Analizlerde kesim noktası 5 olarak alındı.

Tablo 10. HCT-CI komorbidite indeksi

	tanım	skor
Aritmi	Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, hasta sinus sendromu ve ventriküler aritmiler	1
Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü veya ejeksiyon fraksiyonunun 50 ve altında olması	1
İnflamatur barsak hastalığı	Tedavi gerektirir Crohn hastalığı veya ülseratif kolit varlığı	1
Diyabetes mellitus	İnsülin veya oral hipoglisemik ilaçlar ile tedavi edilmesi gereken diyabet	1
Serebrovasküler hastalık	Transiskemik atak veya serebrovasküler olay	1
Psikiyatrik bozukluk	Psikiyatrik konsültasyon veya tedavi gerektiren depresyon, anksiyete veya diğer psikiyatrik olay	1
Karaciğer hastalığı	Yüksek AST/ALT ≤ 2,5 x ULN veya yüksek total bilirubin ≤ 1,5 x ULN veya hepatit B, C öyküsü	1
	AST/ALT≥ 2,5 x ULN veya total bilirubin ≥ 1,5 x ULN veya tanı konulmuş siroz varlığı	3
Obezite	Vücut kitle indeksi> 35kg / m²	1
Enfeksiyon	Dökümante edilmiş enfeksiyon varlığı veya sebebi bilinmeyen ateş (0. günden sonra antimikrobiyal tedaviye başlanmış olması gerekiyor)	1
Romatolojik hastalık	SLE, RA, polimiyozit, mikst konnektif bağ doku hastalığı veya polimiyalji romatika	2
Peptik ülser	Tedavi gerektirir ülser varlığı	2
Orta veya şiddetli böbrek hastalığı	Serum kreatinin> 2 mg / dL (veya> 177 µmol / L), diyaliz gerektire böbrek hastalığı veya böbrek nakli öyküsü	2
Pulmoner komorbidite	DLCO ve / veya FEV1 ≤% 65 veya istirahatte dispne veya oksijen oksijen ihtiyacı	3
	DLCO ve / veya FEV1% 66-80% veya hafif aktivitede dispne	2
Malignite öyküsü	Öyküde herhangi bir zamanda malignite (melanoma dışı cilt kanserleri hariç)	3
Kalp kapak hastalığı	Mitral valv prolapsusu hariç diğer kalp kapak hastalıkları	3

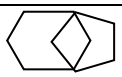
*Analizlerde 0:düşük risk, 1-2:orta risk, 3 ve üzeri yüksek risk olarak alındı.

3.3.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme

Kapsamlı geriatrik değerlendirmede mini mental test (MMSE) (Tablo 11), Geriatrik depresyon skalası (GDS) (Tablo 12), Katz günlük temel yaşam aktivite testi (GYTA) (Tablo 13), Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite skalası (EGYTA) (Tablo 14), Mini nutrisyonel test (MNA-SF) (Tablo 15) kullanıldı.

Sarkopeni değerlendirmesinde kas gücü ölçümü için hand grip testi, 4,6 metre yürüme testi uygulandı. Beklenen değer hand grip testinde BMI'ya göre, 4,6 yürüme testinde cinsiyet ve boya göre değişmekle birlikte anormal değerler Tablo 16'da verilmiştir. Kas kitlesi tayini ve beslenmenin değerlendirilmesi amacıyla Biospace inbody S20 cihazı ile biyoimpedans analizi yapıldı. SMI=SMM/boy^2 olarak hesaplandı. SMI'nın erkekte 8.87, kadında 6.42 kg/m^2 altında olması sarkopeni açısından anlamlı kabul edildi. Kırılganlığı değerlendirmede Fried kırılganlık ölçeği (Tablo 16) ve IMWG skoru (Tablo 17) kullanıldı.

Tablo 11. Mini mental test

SORU	CEVAP	Puan
tarih		1
gün		1
ay		1
mevsim		1
yıl		1
Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1
Kaçıncı kattayız		1
Bulunduğumuz şehrin adı		1
ülkenin adı		1
Cumhurbaşkanımızın adı		1
Şu kelimeleri tekrarlayın: Mavi, şahin, lale		
Hemen hatırlama		3
Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın:		
Kaç tekrarda öğrendi?(Skor yok)		
100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93, 86 , 79 , 72 , 65 VEYA 'DÜNYA' kelimesini hecele. Şimdi geriden başlayarak hecele. Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır		5
Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla		3
Gösterilen cisimlerin adları: KALEM SAAT		1 1
Cümleyi tekrarlamasını iste: "Sen gidersen, ben de giderim"		1
Verilen direktifleri izleme; Kağıdı sağ elinle al İkiye katla Masaya koy		1 1 1
Alttaki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste (eğitimsiz ise testi yapan okur hasta söyleneni yapar) GÖZLERİNİ KAPA		1
Bir cümle yazmasını iste, eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler		1
Şekli kopye etmesini iste, eğitimsiz ise içiçe iki kare şekli çizdirilir 		1

*24 puan ve üzeri normal olarak değerlendirilir.

Tablo 12. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS)

Sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.		Puan
1. Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	HAYIR	1
2. Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	EVET	1
3. Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	EVET	1
4. Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	EVET	1
5. Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	HAYIR	1
6. Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	EVET	1
7. Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	HAYIR	1
8. Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	EVET	1
9. Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	EVET	1
10. Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	EVET	1
11.Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	HAYIR	1
12.Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	EVET	1
13.Enerji dolu musunuz?	HAYIR	1
14.Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	EVET	1
15.Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	EVET	1

*6 ve üzeri puan depresif duygu-durumla ilişkili kabul edilir.

Tablo 13. Katz günlük temel yaşam aktivite testi (GTYA)

	Bağımsız (1 Puan)	Bağımlı (0 Puan)
BANYO	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının yıkanması için yardım alıyor	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
GİYİNME	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
TUVALET	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor
TRANSFER	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı
KONTİNANS	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
BESLENME	Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

*En az bir işlevden 0 puan alınması durumunda test anormal kabul edilir.

Tablo 14. Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite skalası (EGTYA)

TELEFONU KULLANABİLME	**puan**
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	**1**
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	**1**
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	**1**
Telefon kullanamaz	**0**
ALIŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	**1**
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	**0**
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	**0**
Alışveriş yapamaz	**0**
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	**1**
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	**0**
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti	**0**
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	**0**
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	**1**
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	**1**
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	**1**
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	**1**
Hiç bir ev temizliği işine katılamaz	**0**
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	**1**
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	**1**
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	**0**
YOLCULUK	
Toplu taşım araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını	**1**
Taksiye biner, toplu taşım araçlarını kullanamaz	**1**
Başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	**0**
Yolculuk yapamaz	**0**
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	**1**
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	**0**
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	**0**
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	**1**
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka	**1**
Mali işlerini takip edemez	**0**

*En az bir işlevden 0 puan alınması durumunda test anormal kabul edilir.

Tablo 15. Mini nütrisyonel test (MNA-SF)

	0	***1***	***2***	***3***	***puan***
BMI	< 19	19-21	21-23	>23	
Kilo Kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim prob, çiğneme veya yutma prob)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		

*>11 puan normal, 8-11 puan malnütrisyon riski, <8 malnütrisyon olarak değerlendirilir.

Tablo 16. Fried kırılganlık indeksi

Kilo kaybi	Son yil içinde >4.5 kg kilo kaybi ya da %5 kilo kaybi
Tükenmişlik	CES-D skalasinda hastanin kendini yorgun hissetmesi(haftanin 3-4 günü)
Düşük enerji ullanimi	erkekte <383 kcal/hafta , kadinda <270 kcal/hafta
Yavaşlik	15 fit (4,6 metre) yürüme süresi cinsiyet ve boya göre: Erkek Boy ≤ 173 cm ≥ 7sn Boy > 173 cm ≥ 6sn Kadın Boy ≤ 159 cm ≥ 7 sn Boy > 159 cm ≥ 6 sn
Güçsüzlük	kavrama kuvveti: Jamar el dinamometresi ile BMI≤23 kg/m² ≤17 BMI 23.1-26 kg/m² ≤17.3 BMI 26.2-29 kg/m² ≤18 BMI>29 kg/m² ≤21

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, BMI: beden kitle indeksi
*Hiçbir ölçütü karşılamayan dinç, 1-2 ölçüt hafif kırılgan, 3 ve üzeri ölçüt kırılgan hasta olarak değerlendirilir.

Tablo 17. İMWG kırılganlık skorlaması (86)

Değişken	**Skor**
Yaş: ≤75 76-80 > 80	 **0** **1** **2**
Katz Günlük Temel Yaşam Aktivite Skoru: > 4 ≤4	 **0** **1**
Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite skoru: > 5 ≤5	 **0** **1**
Charlson ve ark. komorbidite indeksi: ≤1 ≥2	 **0** **1**

*Skor 0-5 arasında değişmektedir. 0 puan: dinç, 1 puan:hafif kırılgan, 2 ve üzeri puan kırılgan olark değerlendirilir.

3.4. Kemoterapi yan etkilerinin değerlendirilmesi

İndüksiyon kemoterapisi verilen hastaların kemoterapi sonrası yan etki değerlendirmesi ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından yayınlanan Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) skorlama sistemine göre yapılmıştır (Tablo 18) (87).

Tablo 18. NCI yan etki skorlaması (87)

Kategori		**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
Nörolojik	**Baş ağrısı**	Hafif	Orta veya şiddetli	Çok şiddetli,günlük işlerini kısıtlacıyı	-	-
	Konstipasyon	Hafif	Laksatiflerin düzenli kullanımını gerektiren	Manuel müdahele gerektiren dışkılama	Acil müdahale gerektirir hayatı	Ölüm

			kalıcı semptom		tehdit eden tablo	
Duyusal	**Parestezi**	Hafif parestezi	Orta şiddetli, enstrümantel aktiviteyi kısıtlayan	Şiddetli, öz bakımı kısıtlayan	-	-
Hematolojik	**Lökosit (x1000/mm3)**	LLN-3.0	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0	-
	Platelet (x1000/mm3)	LLN-75.0	50.0-74.9	25.0-49.9	< 25.0	-
	Hemoglobin (mg/dl)	LLN-10	8.0-10.0	<8.0, transfüzyon gerektiren	Hayatı tehdit eden, acil müdahale gerektiren	Ölüm
	Nötrofil (x1000/mm3)	LLN-1.5	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5	-
	Lenfosit (x1000/mm3)	LLN-0.8	0.5-0.8	0.2-0.5	<0.2	-
Enfeksiyöz	**ÜSYE**	-	Orta şiddet, oral tedavi	IV tedavi, invaziv müdahale	Hayati tehdit, acil müdahale	Ölüm
	İYE	-	Lokalize, oral tedavi	IV tedavi, invaziv müdahale	Hayati tehdit, acil müdahale	Ölüm
	Pnömoni	-	Orta şiddet, oral tedavi	IV tedavi, invaziv müdahale	Hayati tehdit, acil müdahale	Ölüm
Gastrointestinal	**Kusma**	Müdahale gerektirmeyen	Ayaktan iv hidrasyon	Beslenme desteği veya hastane yatışı	Hayati tehdit	Ölüm
	Diyare	Tedavi öncesine göre <4kez/gün artış	Tedavi öncesine göre 4-6 kez/gün artış	Tedavi öncesine göre >6kez/gün kez/gün artış, öz bakımda azalma	Hayati tehdit	Ölüm

	Oral mukozit	Asemptomatik veya hafif semptom, müdahale gerektirmeyen	Oral alımı etkilemeyen orta derecede ağrı veya ülser	Oral alımı engelleyen şiddetli ağrı	Hayati tehdit	Ölüm
Hepatik	**Bilirubin**	< 1.5 x N veya bazal değer	1.5-3.0 x N veya bazal	3.0-10.0 x N veya bazal	>10.0 x N veya bazal	-
	AST/ALT	< 3 x N veya bazal değer	3.0-5.0 x N veya bazal	5.0-20 x N veya bazal	>20.0 x N veya bazal	
	ALP/GGT	< 2.5 x N veya bazal değer	2.5-5.0 x N veya bazal	5.0-20 x N veya bazal	>20.0 x N veya bazal	
Kardiyovasküler	**AF**	Asemptomatik, tedavi gerektirmeyen	Acil olmayan tıbbi müdahale	Semptomatik, acil tıbbi müdahale	Hayati tehdit	Ölüm
	SVT	Asemptomatik, tedavi gerektirmeyen	Acil olmayan tıbbi müdahale	Semptomatik, acil tıbbi müdahale	Hayati tehdit	Ölüm
	Sinus taşikardisi	Asemptomatik, tedavi gerektirmeyen	Semptomatik, acil olmayan tıbbi müdahale	Acil tıbbi müdahale	-	-
	Tromboemboli	Medikal tedavi gerektirmeyen	Medical tedavi gerektiren	Acil tedavi gerektiren	Hayati tehdit	Ölüm
Dermatolojik	**Makülopapüler döküntü**	VYA'nın <%10'unda döküntü	VYA'nın %10-30'unun kaplayan eritem veya kaşıntı, enstrümental aktiviteyi kısıtlar	Orta-şiddetli semptomlar ve VYA'nın >%30'unun kaplayan makül-papül, öz bakımı kısıtlar	-	-

LLN: lower limit of normal, ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, N: normal, AST: aspartate aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, AF: atriyal fibrilasyon, SVT: supraventriküler taşikardi, VYA: vücut yüzey alanı

3.5. İstatistik

İstatistiksel analiz için IBM SPSS22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında veri tipine göre Ki-kare testi veya Mann Whitney U testi, yeni tanı aşamasında ve indüksiyon tedavisi sonunda yapılan değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon Rank testi kullanıldı. İndüksiyon tedavisi sonunda tanı anına göre ECOG ve Karnofsky performans skalalarına göre iyileşme kaydeden veya iyi durumda kalan hastalar ile kötüleşme kaydeden veya kötü kalan hastalara ait parametreler karşılaştırılarak performanstaki değişikliği etkileyebilecek faktörler belirlendi. Saptanan faktörlerden kesim değeri belirsiz olanlar için ROC analizi yapıldı.

Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların genel özellikleri

Çalışmaya multipl myelom tanısı alan 50 yaş ve üzeri 21 (%56.8) kadın, 16 (%43.2) erkek, toplam 37 hasta alındı. Ortanca yaş 64 (50-84) idi Hastaların demografik özellikleri Tablo 19'da verildi.. Hastaların 9'u (%24.3) IgG kappa, 6'sı (%16.2) IgG lambda, 4'ü (%10.8) IgA kappa, 3'ü (%8.1) IgA lambda, 1'i (%2.7) IgD kappa, 1'i (%2.7) IgG ve IgA kappa biklonal, 10'u (%27) kappa hafif zincir, 3'ü (%8.1) lambda hafif zincir monoklonal protein tipine sahipti. Durie-Salmon evresi hastaların 3'ünde (%8.1) Ia, 5'inde (%13.5) IIa, 2'sinde (%5.4) IIb, 15'inde (%40.5) IIIa, 12'sinde (%32.4) IIIb idi. ISS risk skoru 5'inde (%13.5) I, 6'sında (%16.2) II, 26'sında (%70.3) III olarak saptandı. İndüksiyon tedavisi olarak CyBorD alan 29 (%80.6), VRD alan 1 (%2.8), VD alan 2 (%5.6), RD alan 2 (%5.6), Dara-VTD alan 1 (%2.8), MP alan 1 (%2.8) hasta mevcuttu. İndüksiyon tedavisi sırasında 3 (%8.3) hastaya radyoterapi (RT) de verildiği görüldü.

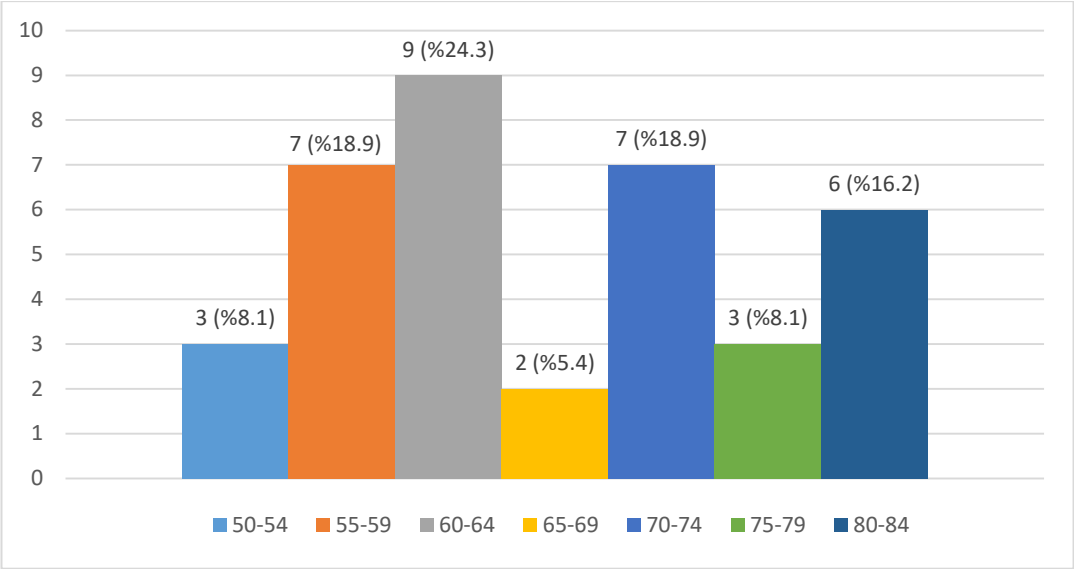
Hastaların tanı sırasında myelom ilişkili bulgu saptanan hedef organ sayısı ortanca 2 (1-4) idi. Kemik lezyonları 30 (%81.1), anemi 26 (%70.3), renal tutulum 17 (%45.9), hiperkalsemi 8 (%21.6) hastada mevcuttu. Bir hastada (%2.7) kardiyak amiloidoz saptandı. Plazmasitom 15 (%40.5) hastada saptandı.

Tablo 19. Hastaların tamamında demografik özellikler ve indüksiyon tedavileri

	n	**%**
Cinsiyet		
Kadın	21	56.8
Erkek	16	43.2
Myelom tipi		
IgG kappa	9	24.3
IgG lambda	6	16.2
IgA kappa	4	10.8
IgA lambda	3	8.1
IgD kappa	1	2.7
IgG ve IgA kappa biklonal	1	2.7
Kappa hafif zincir	10	27
Lambda hafif zincir	3	8.1
Durie-Salmon evresi		
Ia	3	8.1
IIa	5	13.5
IIb	2	5.4
IIIa	15	40.5
IIIb	12	32.4
ISS risk skoru		
I	5	13.5
II	6	16.2
III	26	70.3
İndüksiyon tedavisi		
CyBorD	29	80.6
VRD	1	2.8
VD	2	5.6
RD	2	5.6
Dara-VTD	1	2.8
MP	1	2.8
İndüksiyon tedavisi sırasında RT öyküsü		
Yok	33	91.7
Var	3	8.3

CyBorD: bortezomib-siklofosfamid-deksametazon, VRD: bortezomib-lenalidomid-deksametazon, VD: bortezomib-deksametazon, RD: lenalidomid-deksametazon, Dara-VTD: daratumumab- bortezomib-talidomid-deksametazon, MP: melfalan, prednizon

Hastaların yaş dağılımı: 19 (%51.3) hasta 65 yaş altında, 18 (%48.7) hasta 65 yaş ve üzerindeydi. 3 (%8.1) hasta 50-54, 7 (%18.9) hasta 55-59, 9 (%24.3) hasta 60-64, 2 (%5.4) hasta 65-69, 7 (%18.9) hasta 70-74, 3 (%8.1) hasta 75-79, 6 (%16.2) hasta 80-84 yaş aralığında idi (Şekil 2).



Şekil 2. Yaş dağılımına gore hasta sayıları

Çalışmaya alınan hastaların 8'inde (%21.6) herhangi bir komorbidite yoktu. 24 hastada (%64.9) kardiyovasküler, 3 hastada (%8.1) pulmoner, 5 hastada (%13.5) renal, 4 hastada (%10.8) nörolojik, 3 (%8.1) hastada iskelet sistemine ait komorbidite saptandı. Hastaların 5'inde (%13.5) eşlik eden malignite, 1'inde (%2.7) kronik hepatit, 4'ünde (%10.8) diyabetes mellitus mevcuttu. Komorbiditeler için kullandıkları ilaç sayısı ortanca 2(0-9) idi. Hastalara ait komorbiditeler ve kullanmakta oldukları ilaç sayısı Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların komorbiditeleri ve kullanmakta oldukları ilaç sayıları

	n	%
Komorbidite		
Kardiyovasküler	24	64.9
Pulmoner	3	8.1
İskelet	3	8.1
Eşlik eden malignite	5	13.5
Hepatit	1	2.7
Diyabetes Mellitus	4	10.8
Renal	5	13.5
Nörolojik	4	10.8
Komorbidite yok	8	21.6
İlaç sayısı ortanca (en az-en çok)	2 (0-9)	

4.2. İndüksiyon tedavisi öncesi değerlendirmede performans durumu, komorbidite skorlaması ve geriatrik testler

İndüksiyon tedavisi öncesi yapılan geriatrik değerlendirmelerde, hastaların 28'inde (%75.7) ECOG<2, 9'unda (%24.3) ECOG≥2; Karnofsky performans skoru 25'inde (%67.6) 80 ve üzeri, 12'sinde (%32.4) 80'in altıydı. HCT-CI 8'inde (%21.6) 0, 8'inde (%21.6) 1 veya 2, 21'inde (%56.8) ≥3; 15'inde (%40.5) CIRS-G<5, 22sinde (%59.5) CIRS_G≥5 idi. Mini mental test sonucunda 5 (%13.5) hastada olası bilişsel bozukluk mevcuttu. GDS'ye göre 5 (%13.5) hastada depresif duygu-durum mevcuttu. Katz GTYA'ya göre hastaların 22'si (%59.5) bağımsız, 15'i (%40.5) en az bir fonksiyonda bağımlı; Lawton-Brody EGYTA'ya göre 16'sı (%43.2) bağımsız, 21'si (%56.8) en az bir fonksiyonda bağımlıydı. MNA-SF'ye göre hastaların 10'u (%27) normal, 20'si (%54.1) hafif malnütre, 7'si (%18.9) malnütreydi. Hand grip testinde 36 hasta değerlendirildi. Hastaların 18'i (%50) normal güçte, 18'i (%50) güçsüz bulundu. 35 hastaya 4,6 yürüme testi yapıldı. Yürüme süresi 10 (%28.6) hastanın normal, 25 (%71.4) hastanın uzamış bulundu. 34 hastanın SMI'sı ölçüldü ve tamamında normal değerde saptandı. BMI'sı ≥20 olan 36 (%97.3), 20 nin altı 1 (%2.7) kişi mevcuttu. Fried kırılganlık ölçeğiyle 36 hasta değerlendirildi. 4'ü (%11.1) dinç, 14'ü (%38.9) hafif kırılgan, 18'i (%50) kırılgan saptandı. IMWG skoruna göre 6'sı (%16.2) dinç, 18'i (%48.6) hafif kırılgan, 13'ü (%35.1) kırılgandı. Tedavi öncesi performans, komorbidite skorları ve geriatrik test sonuçları Tablo 21'de, yaş gruplarına göre Tablo 22'de, 65 yaş altı ve üstüne göre Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 21. Tedavi öncesi performans durumu, komorbidite skoru ve geriatrik test skorları

	n (%)		n (%)		n (%)
ECOG		**KPS**		**HCT-CI**	
0-1	28 (%75.7)	**≥80**	25 (%67.6)	**0**	8 (%21.6)
≥2	9 (%24.3)	**<80**	12 (%32.4)	**1-2**	8 (%21.6)
				≥3	21 (%56.8)
CIRS-G		**MMSE**		**GDS**	
<5	15 (%40.5)	**Normal**	32 (%86.5)	**Normal**	32 (%86.5)
≥5	22 (%59.5)	**Anormal**	5 (%13.5)	**Depresif**	5 (%13.5)
Katz GTYA		**EGYTA**		**MNA-SF**	
6	22 (%59.5)	**8**	16 (%43.2)	**>11**	10 (%27)
<6	15 (%40.5)	**<8**	21 (%56.8)	**8-11**	20 (%54.1)
				<8	7 (%18.9)
Hand grip		**4.6 metre yürüme**		**SMI**	
Normal	18 (%50)	**Normal**	10 (%28.6)	**Normal**	34 (%100)
Güçsüz	18 (%50)	**Yavaş**	25 (%71.4)	**Düşük**	0 (%0)
BMI		**Fried kırılganlık**		**IMWG skoru**	
≥20	36 (%97.3)	**ölçeği**		**Dinç**	6 (%6.2)
<20	1 (%2.7)	**0**	4 (%11.1)	**Hafif kırılgan**	18 (%48.6)
		1-2	14 (%38.9)	**Kırılgan**	13 (%35.1)
		≥3	18 (%50)		

Tablo 22. Tedavi öncesinde yaş gruplarına göre performans, komorbidite ve geriatrik değerlendirme sonuçları

Değerlendirmeler ve grupları		**50-59 yaş n (%)**	**60-69 yaş n (%)**	**70-79 yaş n (%)**	**80-84 yaş n (%)**
ECOG	0-1	10 (100)	8 (72.7)	6 (60)	4 (66.7)
	≥2	0 (0)	3 (27.3)	4 (40)	2 (33.3)
KPS	≥80	9 (90)	7 (63.6)	7 (70)	2 (33.3)
	<80	1 (10)	4 (36.4)	3 (30)	4 (66.7)
HCT-CI	0	2 (%20)	3 (%27.3)	2 (%20)	1 (%16.7)
	1-2	1 (%10)	1 (%9.1)	4 (%40)	2 (%33.3)
	≥3	7 (%70)	7 (%63.6)	4 (%40)	3 (%50)
CIRS-G	<5	7 (70)	5 (45.4)	1 (10)	2 (33.3)
	≥5	3 (30)	6 (54.5)	9 (90)	4 (66.7)
MMSE	Normal	10 (100)	9 (81.8)	8 (80)	5 (83.3)
	Olası bilişsel bozukluk	0 (0)	2 (18.2)	2 (20)	1 (16.7)
GDS	Normal	9 (%90)	10 (%90.9)	7 (%70)	6 (%100)
	Depresif	1 (%10)	1 (%9.1)	3 (%30)	0 (%0)
Katz GTYA	6	9 (90)	7 (63.6)	5 (50)	1 (16.7)
	<6	1 (10)	4 (36.4)	5 (50)	5 (83.3)
Lawton-Brody EGYTA	8	6 (60)	5 (45.4)	4 (40)	1 (16.7)
	<8	4 (40)	6 (54.5)	6 (60)	5 (83.3)
MNA-SF	>11	3 (30)	4 (36.4)	2 (20)	1 (16.7)
	8-11	7 (70)	4 (36.4)	5 (50)	4 (66.7)
	<8	0 (0)	3 (27.3)	3 (30)	1 (16.7)
Hand grip	Normal	7 (%77.8)	6 (%54.5)	4 (%40)	1 (%16.7)
	Güçsüz	2 (%22.2)	5 (%45.4)	6 (%60)	5 (%83.3)
4.6 metre yürüme süresi	Normal	4 (44.4)	5 (50)	1 (10)	0 (0)
	Yavaş	5 (55.6)	5 (50)	9 (90)	6 (100)
Fried kırılganlık ölçeği	0	2 (22.2)	2 (18.2)	0 (0)	0 (0)
	1-2	5 (55.6)	5 (45.4)	4 (40)	0 (0)
	≥3	2 (22.2)	4 (36.4)	6 (60)	6 (100)
IMWG skoru	Dinç	2 (20)	3 (27.3)	1 (10)	0 (0)
	Hafif kırılgan	7 (70)	6 (54.5)	4 (40)	1 (16.7)
	Kırılgan	1 (10)	2 (18.2)	5 (50)	5 (83.3)

Tablo 23. 65 yaş altı ve üzeri hastaların tedavi öncesi performans, komorbidite ve geriatrik değerlendirmesi

Değerlendirmeler ve grupları		**50-64 yaş n (%)**	**65 yaş ve üzeri n (%)**
ECOG	0-1 ≥2	17 (89.5) 2 (10.5)	11 (61.1) 7 (38.9)
KPS	≥80 <80	15 (78.9) 4 (21)	10 (55.6) 8 (44.4)
HCT-CI	0 1-2 ≥3	4 (%21.2) 2 (%10.5) 13 (%68.4)	4 (%22.2) 6 (%33.3) 8 (%44.4)
CIRS-G	<5 ≥5	11 (57.9) 8 (42.1)	4 (22.2) 14 (77.8)
MMSE	Normal Olası bilişsel bozukluk	17 (89.5) 2 (10.5)	15 (83.3) 3 (16.7)
GDS	Normal Depresif duygu-durum	18 (%94.7) 1 (%5.3)	14 (%77.8) 4 (%22.2)
Katz GTYA	6 <6	15 (78.9) 4 (21)	7 (38.9) 11 (61.1)
Lawton-Brody EGYTA	8 <8	10 (52.6) 9 (47.4)	6 (33.3) 12 (66.7)
MNA-SF	>11 8-11 <8	6 (31.6) 11 (57.9) 2 (10.5)	4 (22.2) 9 (50) 5 (27.8)
Hand grip	Normal Güçsüz	12 (%66.7) 6 (%33.3)	6 (%33.3) 12 (%66.7
4.6 metre yürüme süresi	Normal Yavaş	8 (47) 9 (52.9)	2 (11.1) 16 (88.9)
Fried kırılganlık ölçeği	0 1-2 ≥3	3 (16.7) 10 (55.6) 5 (27.8)	1 (5.6) 4 (22.2) 13 (72.2)
IMWG skoru	Dinç Hafif kırılgan Kırılgan	4 (21) 13 (68.4) 2 (10.5)	2 (11.1) 5 (27.8) 11 (61.1)

65 yaş altı ve üzeri hastaların tedavi öncesi ortanca değerlerin karşılaştırılmasında, ECOG, Karnofsky performans skoru, HCT-CI, Lawton-Brody EGYTA, MNA-SF, SMI ve BMI ortanca değerleri istatistiksel açıdan benzerdi ($p>0.05$). 65 yaş ve üzeri hastalarda CIRS-G daha yüksek ($p=0.005$), yürüme süresi daha uzun ($p=0.011$), IMWG skoru daha yüksek ($p=0.004$), Katz GTYA'ya göre bağımlılıkları daha fazla ($p=0.01$), MMSE ortanca değeri daha düşük ($p=0.025$), el

kavrama gücü daha düşük (p=0.020) ve vücut ağırlığı daha az (p=0.032) saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. 65 yaş altı ve üzeri hastaların tedavi öncesi performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

	65 yaş altı ortanca (en az-en çok)	**65 yaş ve üzeri ortanca (en az-en çok)**	**p**
ECOG	1 (0-2)	1 (1-3)	A.D.
KPS	80 (50-100)	80 (50-90)	A.D.
HCT-CI	3 (0-6)	2 (0-6)	A.D.
CIRS-G	4 (0-13)	9.5 (0-16)	**0.005**
MMSE	29 (20-30)	27.5 (25-30)	**0.02**
GDS	1 (0-6)	1.5 (0-6)	A.D.
Katz GTYA	6 (2-6)	5 (1-6)	**0.01**
Lawton-Brody EGYTA	8 (5-8)	6 (1-8)	A.D.
MNA-SF	10 (3-14)	11 (9-14)	A.D.
Hand grip	21.8 (8.5-42)	15.8 (9.1-32)	**0.02**
4.6 metre yürüme süresi (saniye)	6.9 (3.7-57)	15.8 (4.7-37.4)	**0.01**
SMI (kg/m^2)	11 (7.5-13.5)	9.7 (7.2-13.2)	A.D.
BMI (kg/m^2)	29 (18-44)	25 (20-40)	0.067
Vücut ağırlığı (kg)	78 (52-103)	70 (57-111)	**0.03**
Fried kırılganlık ölçeği	2 (0-3)	2 (1-4)	**0.02**
IMWG skoru	1 (0-2)	2.5 (0-5)	**0.004**

A.D.: anlamlı değil

4.3. İndüksiyon tedavisi sonunda performans durumu, komorbidite skorlaması ve geriatrik testler

Çalışmaya alınan 37 hastanın 36'sında başlangıç değerlendirmeler ve tedaviye ait yan etkiler kaydedildi. Bir hasta henüz indüksiyon tedavisi başlanamadan diğer bir malignite nedeniyle kaybedildi. Dört hasta indüksiyon tedavisi sırasında kaybedildi. Sekiz hasta tedaviye yanıt değerlendirmesi ve tedavi sonu performans ve geriatrik testlerin tekrarı yapılamadan takipsiz kaldı veya COVID-19 pandemisi nedeniyle testlerin tamamı yapılamadı. İndüksiyon tedavisi sonrası Fried kırılganlık ölçümü ve 4.6 metre yürüme testi 21, hand grip testi 20,

SMI ölçümü 19 hastaya uygulanabildi. Kalan testler tedavi sonrası değerlendirmeye katılan 24 hastanın tamamına uygulandı.

Yapılan değerlendirmelerde hastaların 20'sinde (%83.3) ECOG<2, 4'ünde (%16.7) ECOG≥2; Karnofsky performans skoru 16'sında (%66.7) 80 ve üzeri, 8'inde (%33.3) 80'in altıydı. HCT-CI 6'sında (%25) 0, 7'sinde (%29.2) 1 veya 2, 11'inde (%45.8) ≥3; 13'ünde (%54.2) CIRS-G<5, 11'inde (%45.8) CIRS_G≥5 idi. Mini mental test sonucunda 1 (%4.2) hastada olası bilişsel bozukluk mevcuttu. GDS'ye göre 4 (%16.7) hastada depresif duygu-durum mevcuttu. Katz GTYA'ya göre hastaların 19'u (%79.2) bağımsız, 5'i (%20.8) en az bir fonksiyonda bağımlı; Lawton-Brody EGYTA'ya göre 14'ü (%58.3) bağımsız, 10'u (%41.7) en az bir fonksiyonda bağımlıydı. MNA-SF'ye göre hastaların 10'u (%41.7) normal, 13'ü (%54.2) hafif malnütre, 1'i (%4.2) malnütreydi. Hand grip testinde hastaların 9'u (%45) normal güçte, 11'i (%55) güçsüz bulundu. Yürüme süresi 9 (%42.9) hastanın normal, 12 (%57.1) hastanın uzamış bulundu. SMI değeri, ölçülen 19 hastanın tamamında normal saptandı. BMI'sı 20 ve üzeri 23 (%95.8), 20'nin altı 1 (%4.2) kişi mevcuttu. BMI'ı 20 ve üzeri 23 (%95.8), 20'nin altı 1 (%4.2) kişi mevcuttu. Fried kırılganlık ölçeğiyle değerlendirilen hastaların 2'si (%9.5) dinç, 9'u (%42.9) hafif kırılgan, 10'u (%44.7) kırılgan saptandı. IMWG skoruna göre 6'sı (%25) dinç, 12'si (%50) hafif kırılgan, 6'sı (%25) kırılgandı. Tedavi öncesi ve sonrası geriatrik değerlendirme sonuçları Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçları

Değerlendirmeler ve grupları		**Tedavi öncesi n (%)**	**Tedavi sonrası n (%)**
ECOG	0-1 ≥2	28 (75.7) 9 (24.3)	20 (83.3) 4 (16.7)
KPS	≥80 <80	25 (67.6) 12 (32.4)	16 (66.7) 8 (33.3)
HCT-CI	0 1-2 ≥3	8 (21.6) 8 (21.6) 21 (56.8)	6 (25) 7 (29.2) 11 (45.8)
CIRS-G	<5 ≥5	15 (40.5) 22 (59.5)	13 (54.2) 11 (45.8)
MMSE	Normal Olası bilişsel bozukluk	32 (86.5) 5 (13.5)	23 (95.8) 1 (4.2)
GDS	Normal Depresif duygu-durum	32 (86.5) 5 (13.5)	20 (83.3) 4 (16.7)
Katz GTYA	6 <6	22 (59.5) 15 (40.5)	19 (79.2) 5 (20.8)
Lawton-Brody EGYTA	8 <8	16 (43.2) 21 (56.8)	14 (58.3) 10 (41.7)
MNA-SF	>11 8-11 <8	10 (27) 20 (54.1) 7 (18.9)	10 (41.7) 13 (54.2) 1 (4.2)
Hand grip	Normal Güçsüz	18 (50) 18 (50)	9 (45) 11 (55)
4.6 metre yürüme süresi	Normal Yavaş	10 (28.6) 25 (71.4)	9 (42.9) 12 (57.1)
SMI	Normal Düşük	34 (100) 0	19 (100) 0
BMI	≥20 <20	36 (97.3) 1 (2.7)	23 (95.8) 1 (4.2)
Fried kırılganlık ölçeği	0 1-2 ≥3	4 (11.1) 14 (38.9) 18 (50)	2 (9.5) 9 (42.9) 10 (47.6)
IMWG skoru	Dinç Hafif kırılgan Kırılgan	6 (16.2) 18 (48.6) 13 (35.1)	6 (25) 12 (50) 6 (25)

4.4. İndüksiyon tedavisi yan etkileri

İndüksiyon tedavisi yan etkileri toplam 37 hastanın 36'sında değerlendirildi. Bir hasta özefagus karsinomu nedeniyle henüz indüksiyon tedavisi alamadan hayatını kaybetti. NCI'a göre hastaların 6'sında (%16.7) hafif, 2'sinde (%5.6) ağır derecede nörolojik yan etki görüldü. Nörolojik yan etkiler arasında hafif derecede parestezi,

baş ağrısı, konstipasyon; şiddetli miyopati ve periferal nöropati mevcuttu. Hastaların 13'ünde (%36.1) hafif derecede, 21'inde (%58.3) şiddetli hematolojik yan etkiye rastlandı. Hematolojik yan etkiler arasında en sık lenfopeni görülürken sıklık sırasıyla anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni görülen diğer yan etkiler arasındaydı. Enfeksiyöz yan etkiler arasında en sık pnömoniye rastlanırken üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu diğer sık görülen enfeksiyonlardı. Birer hastada intraabdominal enfeksiyon ve selülit görüldü. Hastaların 13'ünde (%36.1) hafif, 7'sinde (%19.4) şiddetli enfeksiyöz yan etki görülürken 4 hastada (%11.1) yan etkiye bağlı ölüm gerçekleşti. Hastaların 3'ü pnömoni, 1'i karın içi enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Gastrointestinal yan etki 11'inde (%30.6) hafif, 6'sında (%16.7) şiddetli saptandı. Bunlar arasında bulantı ve kusma en sık rastlanan yan etki olmakla birlikte ishal ve oral mukozit, görülen diğer yan etkilerdi. Hastaların 1'inde (%2.8) dekompanse kalp yetmezliği şeklinde kendini gösteren şiddetli kardiyovasküler yan etki saptandı. Hastaların 6'sında (%16.7) hafif derecede, 3'ünde (%8.3) şiddetli hepatik yan etki; 1'inde (%2.8) makülopapüler döküntü şeklinde hafif derecede dermatolojik yan etki görüldü. Bir hastada grade 3 hematüri saptandı. Tedavi yan etkileri Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. İndüksiyon tedavisi sonrası yan etki sınıflaması

Yan etki tipi	Yan etki yok, n (%)	Hafif yan etki*, n (%)	Şiddetli yan etki**, n (%)	Ölüm, n (%)
Nörolojik	28 (77.8)	6 (16.7)	2 (5.6)	-
Hematolojik	2 (5.6)	13 (36.1)	21 (58.3)	-
Enfeksiyöz	12 (33.3)	13 (36.1)	7 (19.4)	4 (11.1)
Gastrointestinal	19 (52.8)	11 (30.6)	6 (16.7)	-
Kardiyovasküler	35 (97.2)	-	1 (2.8)	-
Hepatik	27 (75)	6 (16.7)	3 (8.3)	-
Dermatolojik	35 (97.2)	1 (2.8)	-	-

*: Grade 1-2 hafif yan etki; **: Grade 3-4 şiddetli yan etki

Tedavi sırasında 36 hastanın 14'ünde (%38.9) eritrosit süspansiyonu, 2'sinde (%5.6) trombosit, 1'inde (%2.8) granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) ihtiyacı oldu. 15'inde (%41.7) indüksiyon tedavisi sırasında en az 1 kez hastane yatışı gerekti. En sık yatış nedenleri enfeksiyon, ağrı palyasyonu ve oral alım bozukluğuydu.

4.5. İndüksiyon tedavisi yanıtı

İndüksiyon tedavisini tamamlamış, Bilim Dalımızda takiplerine devam eden bütün hastaların yanıt değerlendirmesi yapıldı. Dört hasta takipsiz olduğundan, iki hasta indüksiyon tedavisi sırasında kaybedildiğinden toplam 6 hastanın yanıt değerlendirmesi yapılamadı.

İndüksiyon tedavisi sonrası yapılan myelom yanıt değerlendirmesi ile hastaların 3'ünde (%10.7) sıkı tam yanıt, 7'sinde (%23.3) tam yanıt, 5'inde (%16.7) çok iyi kısmi yanıt, 8'inde (26.7) kısmi yanıt, 4'ünde (%7.1) dirençli hastalık, 3'ünde (%10) ilerleyici hastalık saptandı. Yanıtlar Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. İndüksiyon tedavi yanıtı

	n	**%**
Sıkı tam yanıt	3	10
Tam yanıt	7	23.3
Çok iyi kısmi yanıt	5	16.7
Kısmi yanıt	8	26.7
Dirençli hastalık	4	13.3
İlerleyici hastalık	3	10
Total	30	100

Yanıt değerlendirmesi yapılan 30 hastanın 15'i (%50) 65 yaş altı, 15'i (%50) de 65 yaş ve üzeriydi. 65 yaş altı hastaların 2'sinde (%13.3) sıkı tam yanıt, 1'inde (%6.7) tam yanıt, 3'ünde (%20) çok iyi kısmi yanıt, 6'sında (%40) kısmi yanıt, 1'inde (%6.7) dirençli hastalık, 2'sinde (%13.3) ilerleyici hastalık görüldü. 65 yaş ve üzeri hastaların 1'inde (%6.7) sıkı tam yanıt, 6'sında (%40) tam yanıt, 2'sinde (%13.3) çok iyi kısmi yanıt, 2'sinde (%13.3) kısmi yanıt, 3'ünde (%20) dirençli hastalık, 1'inde (%6.7) ilerleyici hastalık görüldü. Yaşa göre tedavi yanıtları Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. 65 yaş altı ve üstü hastaların indüksiyon tedavisi sonrası yanıtları

	65 yaş altı n (%)	**65 yaş ve üzeri n (%)**
Sıkı tam yanıt	2 (13.3)	1 (6.7)
Tam yanıt	1 (6.7)	6 (40)
Çok iyi kısmi yanıt	3 (20)	2 (13.3)
Kısmi yanıt	6 (40)	2 (13.3)
Dirençli hastalık	1 (6.7)	3 (20)
İlerleyici hastalık	2 (13.3)	1 (6.7)
Total	15 (100)	15 (100)

İndüksiyon tedavilerini tamamlayan ve nakil için tekrar değerlendirilen hastaların 18'ine (%51.4) OKHN tedavisi yapıldı, 2 (%5.7) hasta OKHN'ye uygun bulunmasına karşın kendi seçimi ile tedavisine kemoterapi ile devam etti.

4.6. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorları ve geriatrik testlerinin karşılaştırılması

Yapılan testlerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması Tablo 29'da verilmiştir. ECOG, Karnofsky performans skoru, HCT-CI, CIRS-G, MMSE, GDS, Lawton-Brody EGYTA, MNA-SF, hand grip, Fried kırılganlık ölçeği ve IMWG

skoru indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05). Tedavi sonrası dışa bağımlığın Katz GTYA'ya göre azaldığı (p=0.03), yürüme hızının anlamlı miktarda arttığı (p=0.04) gösterildi. Tedavi sonrası vücut ağırlığının da arttığı saptandı (p=0.01).

Tablo 29. Hastaların tamamında indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi ortanca (en az-en çok)	**Tedavi sonrası ortanca (en az-en çok)**	**p korelasyon**	**p fark**
ECOG	1 (0-3)	1 (0-2)	0.02	A.D.
KPS	80 (50-100)	80 (50-90)	0.324	A.D.
HCT-CI	3 (0-6)	2 (0-5)	0.001	A.D.
CIRS-G	7 (0-16)	4 (0-15)	0.001	A.D.
MMSE	28 (9-30)	29 (23-30)	0.04	A.D.
GDS	2 (0-8)	2 (0-10)	0.02	A.D.
Katz GTYA	6 (1-6)	6 (2-6)	0.002	**0.03**
EGYTA	7 (1-8)	8 (3-8)	0.01	A.D.
MNA-SF	10 (3-14)	11 (7-14)	0.232	A.D.
Hand grip	19.2 (8.5-42)	18 (10.7-36)	0.001	A.D.
4.6 metre yürüme süresi (saniye)	9.6 (3.7-57)	7 (2.3-22)	0.004	**0.04**
Vücut ağırlığı (kg)	70 (45-110)	71.5 (48-111)	0.001	**0.01**
Fried kırılganlık ölçeği	2.5 (0-4)	2 (0-4)	0.05	A.D.
IMWG skoru	1 (0-5)	1 (0-3)	0.001	0.09

A.D.: anlamlı değil

65 yaş altı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ECOG, HCT-CI, CIRS-G, MMSE, GDS, Katz GTYA, Lawton-Brody EGYTA, , MNA-SF, hand grip, 4.6 metre yürüme testi, Fried kırılganlık ölçeği ve İMWG skoru istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0.05). Tedavi sonrası hastaların Karnofsky performans skorunda artış saptandı (p=0.05). Tedavi sonrası SMI'nın düştüğü (p=0.004), vücut ağırlığının azaldığı (p=0.008) görüldü. 65 yaş altı tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerin karşılaştırması Tablo 30'da verilmiştir.

65 yaş ve üzeri tedavi öncesi ve sonrası ECOG, Karnofsky performans skoru, HCT-CI, CIRS-G, MMSE, GDS, Lawton-Brody EGYTA, MNA-SF, hand grip, SMI, vücut ağırlığı, Fried kırılganlık ölçeği ve İMWG skoru istatistiksel olarak benzer

bulundu (p>0.05). Tedavi sonrası dışa bağımlılığın Katz GTYA'ya göre azaldığı (p=0.04), yürüme hızının anlamlı düzeyde arttığı (p=0.04), saptandı. 65 yaş ve üzeri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerin karşılaştırması Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 30. 65 yaş altı hastaların tedavi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi ortanca (en az-en çok)	**Tedavi sonrası ortanca (en az-en çok)**	**p korelasyon**	**p fark**
ECOG	1 (0-2)	1 (0-2)	0.237	A.D.
KPS	80 (50-100)	85 (50-90)	0.330	**0.05**
HCT-CI	3 (0-6)	3 (0-5)	0.001	A.D.
CIRS-G	4 (0-13)	4 (0-13)	0.009	A.D.
MMSE	29 (20-30)	29 (23-30)	0.347	A.D.
GDS	1 (0-6)	2 (0-10)	0.232	A.D.
Katz GTYA	6 (2-6)	6 (2-6)	0.001	A.D.
Lawton-Brody EGYTA	8 (5-8)	8 (5-8)	0.01	A.D.
MNA-SF	10 (3-14)	11 (7-14)	0.09	A.D.
Hand grip	21.8 (8.5-42)	18 (11-36)	0.001	A.D.
4.6 metre yürüme süresi (saniye)	6.9 (3.7-57)	5.9 (2.3-15.2)	0.412	A.D.
SMI (kg/m^2)	11 (7.5-13.5)	9.8 (6.9-12.4)	0.000	**0.004**
Vücut ağırlığı (kg)	78 (52-103)	76.5 (48-101)	0.000	**0.008**
Fried kırılganlık ölçeği	2 (0-3)	2 (0-4)	0.06	A.D.
IMWG skoru	1 (0-2)	1 (0-2)	0.002	A.D.

A.D.: anlamlı değil

Tablo 31. 65 yaş ve üzeri hastaların tedavi öncesi ve sonrası performans, komorbidite skorlamaları ve kapsamlı geriatrik test skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi ortanca (en az-en çok)	**Tedavi sonrası ortanca (en az-en çok)**	**p korelasyon**	**p fark**
ECOG	1 (1-3)	1 (1-2)	0.188	A.D.
KPS	80 (50-90)	80 (60-90)	0.333	A.D.
HCT-CI	2 (0-6)	2 (0-5)	0.006	A.D.
CIRS-G	9.5 (0-16)	6.5 (0-15)	0.001	0.09
MMSE	27 (9-30)	27.5 (25-30)	0.101	A.D.
GDS	2.5 (0-8)	1.5 (0-6)	0.01	A.D.
Katz GTYA	5 (1-6)	6 (5-6)	0.948	**0.04**
Lawton-Brody EGYTA	6 (1-8)	8 (3-8)	0.158	A.D.
MNA-SF	9.5 (5-14)	11 (9-14)	0.923	A.D.
Hand grip	15.8 (9.1-32)	18 (10.7-31)	0.001	A.D.
4.6 metre yürüme süresi (saniye)	15.8 (4.7-37.4)	7 (4.3-22)	0.04	**0.04**
SMI (kg/m^2)	9.5 (7.2-14.6)	9.7 (7.2-13.2)	0.044	A.D.
Vücut ağırlığı (kg)	67 (45-110)	70 (57-111)	0.001	A.D.
Fried kırılganlık ölçeği	3 (0-4)	2 (1-4)	0.436	A.D.
IMWG skoru	2.5 (0-5)	1 (0-3)	0.006	A.D.

A.D.: anlamlı değil

4.7. Performans, komorbidite skorları ve geriatrik testlerin indüksiyon tedavi yan etkisi ile ilişkisi

ECOG PS, KPS, HCT-CI, CIRS-G, MMSE, GDS, GTYA, EGTYA, MNA-SF, hand grip, 4.6 metre yürüme testi, Fried kırılganlık ölçeği ve IMWG kırılganlık skorunun indüksiyon tedavisi sonrası hematolojik, gastrointestinal, hepatik, nörolojik, enfeksiyöz, dermatolojik ve kardiyovasküler yan etkilerle ilişkisi incelendi. Hastalarda şiddetli dermatolojik yan etki görülmemesi ve şiddetli kardiyovasküler yan etkinin sadece bir hastada görülmesi nedeniyle istatistiksel analizleri yapılamadı. İndüksiyon tedavisi yan etkileri ve tedavi öncesi testlerin karşılaştırmalı tablosu Tablo 32'de verilmiştir.

4.7.1. Performans skorları

ECOG ve Karnofsky skorlarının her ikisinde de performans durumu iyi ve kötü olan hasta grupları arasında tedavi yan etkisi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

4.7.2. Komorbidite skorları

Şiddetli hematolojik yan etki HCT-CI≥3 olan hasta grubunda (%75), HTC-CI<3 olan hasta grubuna (%40) göre daha sık ($p=0.03$), şiddetli hepatik yan etki HCT-CI≥3 olan hasta grubunda (%15), HCT-CI<3 olan gruba göre (%0) daha sık ($p=0.05$) saptandı. Diğer yan etkiler her iki grupta benzer bulundu ($p>0.05$).

CIRS-G≥5 olan hasta grubunda (%77.3), CIRS-G<5 olan gruba (%30.8) göre şiddetli hematolojik yan etki daha sık görüldü ($p=0.007$). Diğer yan etkiler her iki CIRS-G kategorisinde benzerdi ($p>0.05$).

4.7.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme

4.7.3.1. Bilişsel durum ve duygu-durum değerlendirmesi

Olası bilişsel durum bozukluğu saptanan hastalarda normal bilişsel durumu mevcut olanlara göre şiddetli gastrointestinal sistem yan etkisi daha sık (%60 ve %16.1, p=0.02), şiddetli enfeksiyöz yan etki daha sık (%80 ve %25.8, p=0.01) saptandı. Diğer yan etkiler her iki grupta benzer bulundu (p>0.05).

Duygu-durum bozukluğu olan grupta (%100), olmayan gruba (%62.5) göre herhangi bir şiddetli yan etki daha sık görüldü (p=0.03). Diğer yan etkiler her iki grupta benzer bulundu (p>0.05).

4.7.3.2. Fonksiyonel durum değerlendirmesi

Katz GTYA<6 olan grupta (%93.3), GTYA>5 olan gruba (%50) göre herhangi bir şiddetli yan etki sıklığı daha yüksekti (p=0.006). GTYA'sı 6 olan grupta anlamlılık düzeyine yakın bir şekilde şiddetli hepatik yan etki daha sık görüldü (%14.3 ve %0, p=0.06). Diğer yan etkiler her iki grupta benzer saptandı (p>0.05).

Lawton-Brody EGYTA<8 olan grupta (%81), EGTYA 8 olan gruba (%50) göre herhangi bir şiddetli yan etki daha sık görüldü (p=0.04). Diğer yan etkiler her iki grupta benzer bulundu (p>0.05).

4.7.3.3. Beslenme durumu ve sarkopeninin değerlendirmesi

Malnütrisyonu mevcut olan grupta (%100), bulunmayanlara göre herhangi bir şiddetli yan etki daha sık görüldü (p=0.04). Şiddetli gastrointestinal yan etkiye hafif

malnütre grupta (%36.8) daha sık rastlandı (p=0.02). Şiddetli hematolojik yan etki malnütre grupta (%85.7) anlamlılık düzeyine yakın bir şekilde daha sıktı (p=0.06).

Kavrama gücü normal ve düşük olan hasta gruplarında indüksiyon tedavi yan etkileri benzer bulundu (p>0.05). Şiddetli hepatik yan etki yürüme hızı normal olan grupta yavaş olan gruba göre daha sık görüldü (%22.2'ye %0, p=0.01). Diğer yan etkiler her iki grupta benzer bulundu (p>0.05).

4.7.3.4. Kırılganlığın değerlendirilmesi

Fried ölçeğine göre kırılgan olarak değerlendirilen grupta (38.9), dinç gruba (%5.9) göre şiddetli gastrointestinal yan etki daha sık görüldü (p=0.01). Diğer yan etkiler kırılgan olan ve olmayan hastalarda benzer saptandı (p>0.05).

İMWG skoruna göre dinç olmayan grupta (%92.3) dinç olanlara (%54.2) göre herhangi bir şiddetli yan etki daha sık görüldü (p=0.01). Diğer yan etkiler her iki grupta benzer bulundu (p>0.05).

Tablo 32. Tedavi öncesi performans, komorbidite ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin indüksiyon tedavi yan etkileriyle ilişkisi

n(%)	Herhangi bir şiddetli yan etki			Şiddetli hematolojik yan etki			Şiddetli GİS yan etkisi			Şiddetli hepatik yan etki			Şiddetli nörolojik yan etki			Şiddetli enfeksiyöz yan etki		
	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p	YOK	VAR	p
ECOG																		
<2	11(39.1)	17(60.7)	A.D.	10 (38.5)	16 (61.5)	A.D.	22 (81.5)	5 (18.5)	A.D.	24 (88.9)	3 (11.1)	A.D.	26 (96.3)	1 (3.7)	A.D.	19 (70.4)	8 (29.6)	A.D.
≥2	1(11.1)	8(88.8)		4 (44.4)	5 (55.6)		6 (66.7)	3 (33.3)		9 (100)	0 (0)		8 (88.9)	1 (11.1)		5 (55.6)	4 (44.4)	
Karnofsky																		
≥80	10 (40)	15 (60)	A.D.	11 (45.8)	13 (54.2)	A.D.	19 (76)	6 (24)	A.D.	22 (88)	3 (12)	A.D.	24 (96)	1 (4)	A.D.	15 (60)	10 (40)	A.D.
<80	2 (16.7)	10 (83.3)		3 (27.3)	8 (72.7)		9 (81.8)	2 (18.2)		11 (100)	0 (0)		10 (90.9)	1 (9.1)		9 (81.8)	2 (18.2)	
HCT-CI																		
0-2	7 (43.8)	9 (56.2)	A.D.	9 (60)	6 (40)	**0.03**	11 (41.2)	5 (31.2)	A.D.	16 (100)	0 (0)	**0.05**	15 (93.8)	1 (6.2)	A.D.	12 (75)	4 (25)	A.D.
≥3	5 (23.8)	16 (76.2)		5 (25)	15 (75)		17(85)	3 (15)		17 (85)	3 (15)		19 (95)	1 (5)		12 (60)	8 (40)	
CIRS-G																		
<5	7 (46.6)	8 (53.3)	A.D.	9 (69.2)	4 (30.8)	**0.007**	11 (78.6)	3 (21.4)	A.D.	13 (92.8)	1 (7.1)	A.D.	14 (100)	0 (0)	A.D.	11 (78.6)	3 (21.4)	A.D.
≥5	5 (22.7)	17 (77.3)		5 (22.7)	17 (77.3)		17 (77.3)	5 (22.7)		20 (90.9)	2 (9.1)		20 (90.9)	2 (9.1)		13 (59.1)	9 (40.9)	
MMSE																		
>23	11 (34.4)	21(65.6)	A.D.	13 (43.3)	17 (56.7)	A.D.	26 (83.9)	5 (16.1)	**0.02**	29 (93.5)	2 (6.4)	A.D.	29 (93.5)	2 (6.4)	A.D.	23 (74.2)	8 (25.8)	**0.01**
<24	1 (20)	4 (80)		1 (20)	4 (80)		2 (40)	3 (60)		4 (80)	1 (20)		5 (100)	0 (0)		1 (20)	4 (80)	
GDS																		
<6	12 (37.5)	20 (62.5)	**0.03**	13 (43.3)	17 (56.7)	A.D.	24 (77.4)	7 (22.6)	A.D.	28 (90.3)	3 (9.7)	A.D.	30 (96.8)	1 (3.2)	A.D.	22 (71)	9 (29)	A.D.
>5	0 (0)	5 (100)		1 (20)	4 (80)		4 (80)	1 (20)		5 (100)	0 (0)		4 (80)	1 (20)		2 (40)	3 (60)	
GTYA																		
6	11 (50)	11 (50)	**0.006**	9 (45)	11 (55)	A.D.	17 (81)	4 (19)	A.D.	18 (85.7)	3 (14.3)	**0.06**	20 (95.2)	1 (4.8)	A.D.	13 (61.9)	8 (38.1)	A.D.
<6	1 (6.7)	14 (93.3)		5 (33.3)	10 (66.7)		11 (73.3)	4 (26.7)		15 (100)	0 (0)		14 (93.3)	1 (6.7)		11 (73.3)	4 (26.7)	
EGYTA																		
8	8 (50)	8 (50)	**0.04**	7 (50)	7 (50)	A.D.	12 (80)	3 (20)	A.D.	13 (86.7)	2 (13.3)	A.D.	14 (93.3)	1 (6.7)	A.D.	11 (73.3)	4 (26.7)	A.D.
<8	4 (19)	17 (81)		7 (33.3)	14 (66.7)		16 (76.2)	5 (23.8)		20 (95.2)	1 (4.8)		20 (95.2)	1 (4.8)		13 (61.9)	8 (38.1)	
MNA-SF																		
>11	4 (40)	6 (60)	**0.04**	6 (60)	4 (40)	**0.06**	10 (100)	0 (0)	**0.02**	9 (90)	1 (10)	A.D.	10 (100)	0 (0)	A.D.	7 (70)	3 (30)	A.D.
8-11	8 (40)	12 (60)		7 (38.9)	11 (61.1)		12 (63.2)	7 (36.8)		17 (89.5)	2 (10.5)		18 (94.7)	1 (5.3)		14 (73.7)	5 (26.3)	
<8	0 (0)	7 (100)		1 (14.3)	6 (85.7)		6 (85.7)	1 (14.3)		7 (100)	0 (0)		6 (85.7)	1 (14.3)		3 (42.8)	4 (57.1)	
Hand grip																		
Normal	8 (44.4)	10 (55.6)	A.D.	7 (43.8)	9 (56.2)	A.D.	14 (82.4)	3 (17.6)	A.D.	16 (94.1)	1 (5.9)	A.D.	17 (100)	0 (0)	A.D.	12 (70.6)	5 (29.4)	A.D.
Güçsüz	4 (22.2)	14 (77.8)		6 (33.3)	12 (66.7)		13 (72.2)	5 (27.8)		17 (94.4)	1 (5.6)		16 (88.9)	2 (11.1)		11 (61.1)	7 (38.9)	
4.6 metre																		
Normal	5 (50)	5 (50)	A.D.	2 (25)	6 (75)	A.D.	7 (77.8)	2 (22.2)	A.D.	7 (77.8)	2 (22.2)	**0.01**	8 (88.9)	1 (11.1)	A.D.	7 (77.8)	2 (22.2)	A.D.
Yavaş	7 (28)	18 (72)		10 (40)	15 (60)		19 (76)	6 (24)		25 (100)	0 (0)		24 (96)	1 (4)		15 (60)	10 (40)	
Fried																		
Dinç	8 (44.4)	10 (55.6)	A.D.	6 (37.5)	10 (62.5)	A.D.	16 (94.1)	1 (5.9)	**0.01**	16 (94.1)	1 (5.9)	A.D.	17 (100)	0 (0)	A.D.	12 (70.6)	5 (29.4)	A.D.
Kırılgan	4 (22.2)	14 (77.8)		7 (38.9)	11 (61.1)		11 (61.1)	7 (38.9)		17 (94.4)	1 (5.6)		16 (88.9)	2 (11.1)		11 (61.1)	7 (38.9)	
IMWG																		
Dinç	11 (45.8)	13 (54.2)	**0.01**	10 (45.4)	12 (54.5)	A.D.	19 (82.6)	4 (17.4)	A.D.	20 (87)	3 (13)	A.D.	22 (96)	1 (4.3)	A.D.	15 (65.2)	8 (34.8)	A.D.
Dinç değil	1 (7.7)	12 (92.3)		4 (30.8)	9 (69.2)		9 (69.2)	4 (30.8)		13 (100)	0 (0)		12 (92.3)	1 (7.7)		9 (69.2)	4 (30.8)	

A.D.:anlamlı değil

4.8. İndüksiyon tedavisi sonunda performans düzelmesine etkili faktörler

Hastalar indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası ECOG PS ve KPS'ye performansı iyi yönde ve kötü yönde değişen hastalar olarak iki gruba ayrıldı. 80 yaş üstü hastalar bu analizden çıkarıldı. Tedavi sonrası 5 hastanın (%18.5) performansı iyi yönde, 6 hastanın (%22.2) ise kötü yönde değişti. 11 hasta (%40.7) iyi performans durumunu korudu, 4 hastanın (%14.8) ise performansı düzelmedi.

4.8.1. Yaş, cinsiyet ve tedavi yanıtı

Performans durumunda düzelme olan ve olmayan hastalar arasında 65 yaş üstü ve altı hasta sayısı, kadın ve erkek hasta sayısı benzerdi (p>0.05). İndüksiyon tedavi yanıtı en az kısmi yanıt olan hastalarla kısmi yanıttan daha kötü bir yanıta sahip hastalar arasında performans durum değişikliği açısından fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 33).

Tablo 33. Yaş, cinsiyet ve indüksiyon tedavi yanıtının performans durumunda değişiklik ile ilişkisi

		Performansta düzelme olan n (%)	**Performansta düzelme olmayan n (%)**	**p**
Yaş	65 yaş altı 65 yaş ve üzeri	9 (56.2) 7 (43.8)	7 (70.0) 3 (30.0)	A.D.
Cinsiyet	Kadın Erkek	10 (62.5) 6 (37.5)	6 (60.0) 4 (40.0)	A.D.
İndüksiyon tedavi yanıtı	≥PR <PR	13 (86.6) 2 (13.4)	6 (75.0) 2 (25.0)	A.D.

A.D.: anlamlı değil, PR: kısmi yanıt

4.8.2. Komorbidite skorları ve geriatrik değerlendirmeler

İndüksiyon tedavisi sonunda, performans durumunda düzelme olmayan grupta, tedavi öncesi değerlendirmelere göre CIRS-G≥5 olan hastalar, <5 olan hastalara göre (%80.0 ve %43.8) (p=0.06); MNA-SF <11 olan hastalar, >11 olanlara göre (%90.0

ve %50.0) (p=0.08) daha sık saptandı. Performans durumunda düzelme olmayan hastalar arasında Fried kırılganlık ölçeğine ve IMWG skoruna göre kırılgan olan hasta oranı, kırılgan olmayan hastalara göre daha sık saptandı [(%60 ve %26.7, p=0.05), (%30.0 ve %6.2, p=0.02)]. Her iki grupta tedavi öncesi HCT-CI risk kategorisi, GTYA, EGYTA, Hand grip ve 4.6 metre yürüme süresi, MMSE ve GDS kategorilerinde yer alan hasta oranları benzerdi (p>0.05). Tedavi öncesi performans, komorbidite testleri ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin performans durumunda düzelmeyle ilişkisi Tablo 34'te verilmiştir.

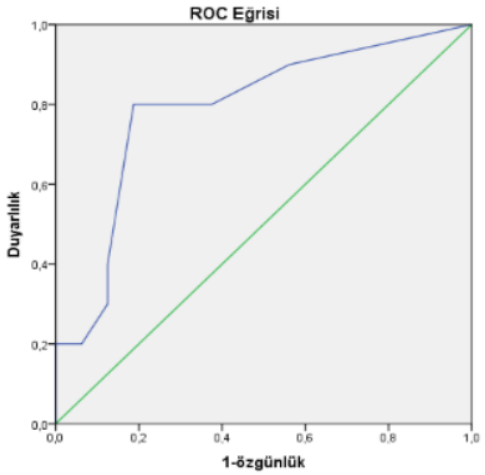
Tablo 34. Tedavi öncesi performans, komorbidite ve geriatrik değerlendirmenin performans durum değişikliğiyle ilişkisi

		Performansta düzelme olan n (%)	**Performansta düzelme olmayan n (%)**	**p**
HCT-CI	Düşük-orta risk Yüksek risk	9 (56.2) 7 (43.8)	3 (30.0) 7 (70.0)	A.D.
CIRS-G	<5 ≥5	9 (56.2) 7 (43.8)	2 (20.0) 8 (80.0)	**0.06**
MMSE	Normal Olası bilişsel bozukluk	15 (93.7) 1 (6.3)	9 (90.0) 1 (10.0)	A.D.
GDS	Normal Depresif duygu-durum	14 (87.5) 2 (12.5)	8 (80) 2 (20)	A.D.
Katz GTYA	6 <6	14 (87.5) 2 (12.5)	6 (60.0) 4 (40.0)	A.D.
EGYTA	8 <8	10 (62.5) 6 (37.5)	3 (30.0) 7 (70.0)	A.D.
MNA-SF	>11 <11	8 (50.0) 8 (50.0)	1 (10.0) 9 (90.0)	**0.08**
Hand grip	Normal Güçsüz	9 (60.0) 6 (40.0)	4 (40.0) 6 (60.0)	A.D.
4.6 metre yürüme süresi	Normal Yavaş	5 (33.3) 10 (66.7)	3 (33.3) 6 (66.7)	A.D.
Fried kırılganlık ölçeği	0 1-2 ≥3	3 (20.0) 8 (53.3) 4 (26.7)	0 (0) 4 (40.0) 6 (60.0)	**0.05**
IMWG skoru	Dinç Hafif kırılgan Kırılgan	5 (31.2) 10 (62.5) 1 (6.2)	0 (0) 7 (70.0) 3 (30.0)	**0.02**

A.D.: anlamlı değil

Performansı düzelen ve düzelmeyen hastalar arasında komorbiditeler benzer (p>0.05) olmasına karşın, hastaların komorbiditeleri nedeniyle almakta oldukları ilaç sayısı ,performansı düzelmeyen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu [ortanca sayı 2 (0-9)] (p=0.004).

Performans durumunda değişikliğe etkisi olan ilaç sayısının kesim değerini bulmak için ROC analizi yapıldı (Şekil 3). Komorbiditeleri nedeniyle 2'den fazla ilaç alan hastalarda, performans durumunda iyileşme beklentisinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0.01, güven aralığı 0.06-0.09). İkiden fazla ilaç almanın, performans durumda düzeleme olmamasını öngörmede duyarlılığı %80, özgünlüğü %82 hesaplandı (Tablo 36).



Alan	p	Güven aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
0.791	0.01	0.06	0.09

Şekil 3. İlaç sayısı ve performans değişikliği ilişkisi

Tablo 35. İlaç sayısına göre duyarlılık ve özgünlük değerleri

İlaç sayısı	**-1**	**0.5**	**1.5**	**2.5**	**3.5**	**4.5**	**6**	**7.5**	**8.5**	**10**
Duyarlılık %	100	90	80	80	40	30	20	20	10	0
Özgünlük %	0	44	63	82	88	88	94	0	0	0

4.8.3. Hedef organ tutulumu ve komorbidite için kullanılan ilaç sayısı

Hastaların tanı anındaki hedef organ tutulumuyla performans durum değişikliği ilişkisi incelendi (Tablo 35). Anemi veya hiperkalsemisi olan grup ile olmayan grup arasında performans değişimi açısından anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Performans durumunda düzelme olmayan hastalarda renal tutulum daha sıktı (%80.0 ve %18.7) (p=0.002). Performans durumunda düzelme saptanan hastalarda ise tedavi öncesi kemik tutulumu daha sık saptandı (%87.5 ve %50.0) (p=0.03). Performans durumunda düzelme olan ve olmayan hastalar arasında tutulan hedef organ sayısı benzerdi [ortanca sayı 2 (1-4)] (p>0.05).

Tablo 36. Hedef organ tutulumunun performans durum değişikliğiyle ilişkisi

		Performansta düzelme olan n (%)	**Performansta düzelme olmayan n(%)**	**p**
Anemi	Yok Var	4 (25.0) 12 (75.0)	5 (50.0) 5 (50.0)	A.D.
Renal tutulum	Yok Var	13 (81.3) 3 (18.7)	2 (20.0) 8 (80.0)	**0.002**
Kemik tutulumu	Yok Var	2 (12.5) 14 (87.5)	5 (50) 5 (50)	**0.03**
Hiperkalsemi	Yok Var	13 (81.5) 3 (18.5)	9 (90) 1 (10)	A.D.

A.D.: anlamlı değil

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada ortalama yaşam süresinin uzamış ve hastaların da tedavi beklentisi artmıştır (86). Multipl myelom, sıklıkla yaşlı hastalarda görülen hematolojik bir malignitedir (1). MM'de uygun hastalarda OKHN'nin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (2). Yeni tanı aşamasında hastaların yüksek doz tedaviye uygunluğunun belirlenmesi, tedavi rejimi ve süresinin seçimi açısından önem taşımaktadır (2, 6). Buna karşın tanı aşamasında aktif myeloma bağlı kemik lezyonları, anemi, nörolojik bozukluklar, kronik inflamatuvar süreç ve psikolojik etkiler, hastanın dinç olup olmadığının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Performans değerlendirmelerinin ve geriatrik skorlamaların indüksiyon tedavisi sonunda tekrarlanması OKHN adayı hastaların seçilmesi ve tedavinin buna göre şekillenmesinde bazı hastalarda bir seçenek olabilir.

Geriatrik değerlendirmede "kırılgan yaşlı" önemli bir kavramdır. Kırılganlık, "Yaşlanmanın fizyolojik değişiklerine bağlı olan veya olmayan, hastalığa, yetersiz fiziksel aktiviteye, beslenmedeki yetersizliğe bağlı gelişen çoklu organ-sistem rezervinde azalma ile ilişkili bir durumdur." (9, 27). Kırılganlığın ve fonksiyonelliğin değerlendirilmesinde amaç, hastanın fizyolojik yaşını tahmin etmektir. Hastanın kronolojik yaşı göz önünde bulundurulduğunda tedavinin meydana getireceği yan etki ve hastanın tedaviye yanıtsızlığı hakkında tahminde bulunulabilmesine rağmen, kronolojik yaş, geriatrik popülasyon için tedavinin ortaya çıkaracağı yan etkiler konusunda bize yeterli bilgi vermemektedir. Bu noktada fonksiyonel değerlendirmenin önemi ortaya çıkmaktadır (9). Fonksiyonel değerlendirme, psikososyal durum, mevcut komorbiditeler ve ilaç yükü, bilişsel işlev, fiziksel ve

sosyal açıdan çevreye bağımlılık, beslenme durumu gibi birçok alanı içermektedir (9, 88).

Bu çalışmada yeni tanı almış 50 yaş ve üzeri MM hastalarına indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası performans, komorbidite değerlendirmesi ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapıldı. Yapılan testlerin hastaların tedavi yan etkileriyle ilişkisi, nakil adayı hastaların tedavi öncesi geriatrik testlerle belirlenip belirlenemeyeceği, indüksiyon tedavisi sonunda saptanan performans durumunu değişikliğine etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

5.1. Tanı Anı ve İndüksiyon Tedavisi Sonunda Performans Durumu, Komorbid Durum Değerlendirmesi ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmeler

5.1.1. Performans durumu değerlendirmesi sonuçları

Standart uygulamada, hastaların otolog kök hücre nakli adayı olup olmadığının kararında performans, komorbidite skorları ve kronolojik yaş kullanılmaktadır (89). Muffly ve arkadaşlarının 50 yaş ve üzeri allojenik kök hücre nakli hastalarında yaptığı çalışmada ileri yaştaki hastalarla genç hastalar arasında performans durumu açısından anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir (90). Başka bir çalışmada da yaşlı MM hastaları tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından 6 ay sonra değerlendirilmiş olup Karnofsky performans skorunda değişiklik görülmediği bildirilmiştir (91). Çalışmamızda da indüksiyon tedavisi öncesi ECOG PS ve KPS'si kötü olan hasta oranları sırasıyla %24.3 ve %32.4 bulundu. 65 yaş altı hastalarda ECOG ve Karnofsky performans skorları 65 yaş üstü hastalara göre daha iyi olmasına karşın bu bulgu istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı.

İndüksiyon sonu değerlendirmelere göre 65 yaştan büyük hastalarda tedavi öncesine göre ECOG ve Karnofsky performans skorlarında anlamlı değişiklik yoktu, 65 yaştan küçük hastalarda ise ECOG farklı değil iken Karnofsky skorunda anlamlı iyileşme saptandı. Hastalar arasındaki bireysel farklılıklar, eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklarla ilişkili ilaç yükleri, hedef organ tululumları ve organ fonksiyonları gibi çok sayıda etken nedeniyle tedavi sonu performans değişikliği hem negatif hem de pozitif yönde olabilmektedir. Tedavi öncesi sadece performans durumuna göre değerlendirilen bazı hastalar OKHN tedavi şansını kaybedebilmektedir (92). Bu nedenle performansa dayalı değerlendirmelerin indüksiyon sonunda yapılması daha yol gösterici olabilir.

5.1.2. Komorbidite değerlendirmesi sonuçları

Çalışmamızda HCT-CI skorları 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri hastalarda benzerdi. CIRS-G skorları ise 65 yaştan büyük hastalarda daha yüksekti. CIRS-G geriatrik popülasyonun komorbid durum değerlendirmesi için tasarlanmış olmasının yanında, allojenik kök hücre nakli adayı 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan bir çalışmada geriatrik popülasyondan daha genç hastalarda da duyarlı olabildiği gösterilmiştir ((90). HCT-CI skorlarını değerlendiren bir çalışmada çalışmamız sonuçlarına benzer olarak, allojenik kök hücre nakli adayı olan lösemi, Non-Hodgkin lenfoma ve miyelodisplastik sendrom hastalarında, 50-59 yaş arası ve 59 yaş üzeri hastalar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (90). Çalışmamızda hem HCT-CI hem de CIRS-G skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri farklı değildi. Bu sonuç, tedavi süresince hastaların çoğunda komorbidite sayısında artış olmayışı ile açıklanabilir.

5.1.3. Kapsamlı geriatrik değerlendirme

5.1.3.1. Bilişsel durum ve duygudurum değerlendirme sonuçları

Çalışmamızda 65 yaştan büyük hastalarda, 65 yaştan küçük hastalara göre bilişsel durum daha zayıf, depresif duygudurum ise benzerdi. Literatürde de yaşlı MM hastalarında, yaşlanmayla paralel olarak bilişsel durumda bozukluğun daha sık olduğu yönünde sonuçlar mevcuttur. Bilişsel durumda zayıflık ve depresif duygudurum, hastaların hem hastalıklarına hem de tedavilerine uyumunu bozabilmektedir (93, 94). Yaşlı MM hastalarında yapılan başka bir çalışmada tedavi öncesi ve 6 ay sonrası değerlendirmelerde bilişsel durum açısından anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir (91). Multipl myelomda talidomid ve steroid kullanımı, kemoterapinin getirdiği anksiyete ve yorgunluğa bağlı tedavi sonrası hastalarda duygudurum bozukluklarının ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (92). Çalışmamızda da genç hastaların tedavi sonrası depresif duygudurumlarının arttığı ancak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür.

5.1.3.2. Fonksiyonel durum değerlendirme sonuçları

Çalışmamızda, 65 yaştan büyük hastalarda, daha genç hastalara göre GTYA ve Lawton-Brody testleri ile değerlendirilen dışa bağımlılık daha belirgindi. Benzer şekilde literatüde yer alan 65 yaş ve üzeri genel popülasyonda yapılan bir çalışmada da dışa bağımlılık oranı 65 yaşında %34.6, 65 yaş üzerinde %53.5 olarak bildirilmiş olup yaşla birlikte bu oranın arttığı belirtilmiştir (95). MM hastalarında yapılan başka bir çalışmada, kırılgan olmayan grupta yaş ortalaması 57, GTYA ve EGYTA ortalaması sırasıyla 5 ve 8; kırılgan grupta yaş ortalaması 73, GTYA ve EGYTA

ortalaması sırasıyla 4 ve 6 bulunmuş olup benzer şekilde yaşla birlikte kırılganlık ve dışa bağımlılığın arttığı gösterilmiştir (96). Hasta grubumuzda, indüksiyon sonu değerlendirmeye göre 65 yaş üstünde olan hastalarda dışa bağımlılık dezavantajında anlamlı iyileşme sağlandığı gösterildi. Tedaviler ile kemik ağrısı, anemi, hiperkalsemi gibi fonksiyonel kapasiteyi etkileyen durumların iyileşmesi bu sonucu sağlamış olabilir.

5.1.3.3. Beslenme ve sarkopeni değerlendirme sonuçları

Çalışmamızda 65 yaştan büyük hastalar daha güçsüz, yürüme hızları daha yavaş, vücut ağırlıkları daha düşüktü. İndüksiyon tedavisi sonrası tüm grupta ve 65 yaştan büyük alt grubunda tedavi sonrası yürümenin hızlandığı saptanmış olup bu bulgu literatürle benzerdi. Grubun tamamı değerlendirildiğinde indüksiyon tedavisi sonrası vücut ağırlıklarının tedavi öncesine göre anlamlı farklı olduğu, bu farkın 65 yaştan genç hastalarda vücut ağırlığında azalma, yaşlı hastalarda ise artış yönünde olduğu yönünde olduğu belirlendi. Buna paralel olarak 65 yaştan genç hastalarda SMI'da azalma, yaşlı hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış görüldü. Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrası MNA-SF ile değerlendirilen malnütrisyon kategorilerinde anlamlı fark görülmedi.

Malnütrisyon, sarkopeni ve kilo kaybı, hastalığın kendisine bağlı oluşabileceği gibi tedavi sonrası yan etkiler sonucunda da gelişebilmektedir (97). Sarkopeni yaşa bağlı kas kütlesi, kas gücü veye fiziksel aktivede azalma olarak tanımlanmaktadır. Kamiya ve arkadaşları yaşla birlikte sarkopeni sıklığının arttığını, hematolojik maligniteye sahip hastalarda genel popülasyona göre sarkopeninin daha sık görüldüğünü göstermiştir (98). Genç hastalarda yaşlılara göre üçlü kombinasyon

rejimleri ve yüksek doz kortikosteroid tedaviler daha sık uygulanmakta, yaşlı-kırılgan hastalarda ise ikili kombinasyon tedavisi, yan etkileri yakın izleyerek, bazen de tedavilere ara verip doz azaltılarak kullanılmaktadır. 65 yaştan genç hastalardaki anlamlı kilo azalmasını tedavi yoğunluğundaki sayılan farklılıklar ile açıklamak mümkün olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda yürümede hızlanma, dışa bağımsız fonsiyonel kapasitede artış bulgusunda da olduğu gibi tedaviye bağlı önemli kazanımlardan biri olarak yorumlanmıştır.

5.1.3.4. Kırılganlık değerlendirme sonuçları

Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastalarda, 65 yaş altına göre IMWG skoru ve Fried kırılganlık skoruna göre daha sık kırılganlık saptandı. Bunun yanısıra 50-64 yaş arası hastaların İMWG'ye göre %10.5'i, Fried kırılganlık ölçeğine göre %27.8'i de kırılgandı. Kırılganlık geriatrik bir sendrom olarak bilinmekle birlikte nakil öncesi hastalarda tüm yaşlarda yaygın olarak görülebilir. Nakil öncesi 50 yaş ve üzeri hastaların genel geriatrik popülasyona göre kırılganlık düzeylerinin dörtte bir oranında daha fazla olduğu gösterilmiştir (89).

Hastaların kırılganlıklarının değerlendirmesi, standart performans değerlendirmeleriyle birlikte tedavi yan etkilerini öngörmek açısından önem taşımaktadır. Wildes ve arkadaşlarının yaşlı MM'lilerde yaptığı bir çalışmada Karnofsky performans skoru 80 ve üzerinde olmasına rağmen geriatrik bozuklukların yaygın olduğu gösterilmiştir (89, 99). Çalışmamızda tedavi öncesi Fried kırılganlık ölçeğiyle değerlendirilerek kırılgan bulunan 18 hastanın 10'unda ECOG PS 2'nin altında, 9 hastada KPS 80 ve üzeri; kırılgan saptanmayan 18 hastanın 1'inde ECOG PS 2 ve üzeri, 3'ünde KPS 80'nin altında bulunmuştur. Bu sonuçlar bize kırılganlık

ile performans skorları arasında doğrusal bir ilişki olmadığını göstermektedir. Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin, 50 yaş ve üzeri hastalarda fizyolojik yaşın tahmininde daha güvenilir olduğu bildirilmektedir (89, 100).

5.2. İndüksiyon tedavisi yan etkileri ve tedavi yanıtları

Çalışmamızda hastaların 29'una (%80.6) indüksiyon tedavisinde CyBorD rejimi uygulandı. 25 (%69.4) hastada şiddetli (grade 3-5) yan etki görüldü. Şiddetli yan etkiler arasında en sık görüleni %58.3 ile hematolojik yan etkiydi. Hastaların %30.5'inde şiddetli enfeksiyöz yan etki görülürken, %6 hastada şiddetli gastrointestinal yan etkiye rastlandı. Hematolojik yan etkiler arasında en sık lenfopeni, anemi ve trombositopeni görüldü. Enfeksiyöz yan etki en sık olarak pnömoni şeklinde kendini gösterdi. En az saptanan şiddetli yan etkiler nörolojik, kardiyovasküler ve hepatik yan etkilerdi. 65 yaştan büyük hastalarda şiddetli hematolojik yan etki, 65 yaştan genç hastalarda ise şiddetli hepatik yan etki daha sık görülürken, diğer yan etkilerin görülme oranları yaş grupları arasında benzerdi. İndüksiyon tedavi yan etkisi nedeniyle hastaların %33.4'ünde en az bir kez hastane yatışı gerekti. Areethamsirikul ve arkadaşlarının CyBorD alan 109 hastayla yaptıkları çalışmada görülen NCI'ya göre şiddetli (grade 3-4) yan etkiler arasında %10 ile en sık pnömoni (%5) ile kendini gösteren enfeksiyon birinci sıradadır. Hastaların %4'ünde şiddetli nötropeni görülmüştür. Hastaların %31'inde hafif derecede (grade 1-2) periferik yan etki görülürken şiddetli nörolojik yan etki bildirilmemiştir (101). Reeder ve arkadaşlarının CyBorD alan 33 hastada yaptığı başka bir çalışmada NCI'ya göre şiddetli (grade 3-4) yan etki hastaların %48'inde gösterilmiştir. Şiddetli

derecede trombositopeni %25, nötropeni %13, anemi %12, nöropati %7, ishal %6 hastada bildirilmiş (102).

Yong ve arkadaşları tarafından 4997 hasta ile yapılan bir çalışmada birinci basamak tedavi olarak %53 bortezomib, %22 talidomid, %2 lenalidomid, %14 talidomid ve bortezomibi beraber içeren rejim alan hastalarda kemoterapi yan etkileri incelenmiştir (34). En sık VMP, VTD, VCD ve steroidli veya steroidsiz bortezomib rejimleri kullanılmış, en sık görülen tedavi yan etkisi %45 ile periferik nöropatiyken, anemi %23, nötropeni %22, trombositopeni % 15 oranında bildirilmiştir. Hastaların %60'ında şiddetine bakılmaksızın en az bir yan etki izlenmiştir. Hastaların %5-8'inde yan etki nedeniyle hastaneye yatış gerekmiş olup bunların yarısının birden fazla kez hastaneye yatışı gerekmiştir (103).

Harousseau ve Reeder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda indüksiyon tedavisi sonrası en az kısmi yanıt görülme oranı CyBorD'de %88, VD'de %66 olarak bildirilmiştir. VRD ve VCD'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada en az kısmi yanıt sırasıyla %83'e %75 oranında görülmüştür (40). Çalışma grubumuzda da benzer olarak indüksiyon tedavisi sonrası en az kısmi yanıt oranı %76.7 idi. Çalışmamızda yer alan hasta sayısı tedavi ilişkili yan etki ve tedaviye yanıt oranlarını değerlendirmek için yeterli olmasa da literatürle uyumlu bulunmuştur.

5.3. Performans, komorbidite skorları ve kapsamlı geriatrik testler ile indüksiyon tedavisi yan etkileri arasındaki ilişkiler

Çalışmamızda şiddetli yan etki görülen ve görülmeyen hastalar arasında performans skorları farklı değildi. İleriye dönük çok merkezli bir çalışmada da Karnofsky performans skoruyla tedavi yan etkisi arasında ilişki gösterilememiştir

(104). Extermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yaşlı hastaların ECOG 1 veya 2 performans skoruna sahip olması yan etki riski açısından benzer etkiye yol açarken, genç hastalarda ECOG PS'nin 2 olması tedavi yan etkisi açısından riskli bulunmuştur. (105). Performans skoru kötü hastalarda daha az yoğunlukta tedaviler uygulanması ve hastaya ait komorbiditeleri de göz önünde bulundurarak tedavilerin seçimi, tedavi yan etkilerindeki performans etkisini ortadan kaldırmış olabilir.

Çalışma grubumuzda HCT-CI≥3 olan hastalarda şiddetli hematolojik ve hepatik yan etkinin daha sık olduğu görüldü. Ayrıca CIRS-G≥5 olanlarda da şiddetli hematolojik yan etki daha sıktı. Otolog kök hücre nakli uygulanan hastalarda HCT-CI'nin 2'nin üzerinde olmasının artmış yan etki riski ile ilişkilidir (60). Komorbidite skoru yüksek hastalar daha çok kırılgan hasta grubunda yer almakta ve bu hastalarda daha az yoğunlukta tedaviler önerilmektedir (106).

Çalışmamızda bilişsel durum bozukluğu olan hastalarda şiddetli gastrointestinal sistem yan etkileri ve şiddetli enfeksiyöz yan etkiler belirgin olarak daha sıktı. Depresif duygudurumu olan hastalarda da herhangi bir şiddetli tedavi yan etkisinin görülme olasılığı daha sıktı. Literatürde de Psikososyal bozuklukların kanser kemoterapisi gören hastalarda grade 3 ve üzeri yan etkiler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (104). Extermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bilişsel durum bozukluğu olan hastalarda şiddetli hematolojik olmayan yan etki sık görülürken, depresif duygudurum ve tedavi yan etkisi arasında ilişki gösterilememiştir (105). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında psikososyal sorunları tespit edilerek gerekli önlemlerin alınması yan etkilere bağlı morbidite ve mortalitenin azalması ile sonuçlanabilir.

Çalışmamızda fonksiyonel kapasite Katz GTYA ve Lawton-Brody EGYTA ile değerlendirildi. Katz GTYA skoru ve Lawton-Brody EGYTA skoru düşük olan hastalarda tedavi sırasında herhangi bir şiddetli yan etki saptanma sıklığı daha yüksekti. Hurria ve arkadaşları tarafından da günlük işlerini yapabilme, ilaçlarını zamanında alabilme, banyo ve giyinme gibi aktivitelerde dışa bağımlı olan hastalarda grade 3 ve üzeri yan etkinin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (104). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) kemoterapi yan etkilerini değerlendirmek için geliştirdiği yaşlı hastalar için kemoterapi risk değerlendirme ölçeğine (CRASH) göre Lawton-Brody EGYTA grade 4 hematolojik yan etkinin önemli bir belirleyicisidir (107).

Yürüme hızı azalan ve yürürken destek ihtiyacı hisseden hastaların grade 3 ve üzeri tedavi yan etki riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (104). CRASH'a göre malnütrisyon, grade 3-4 hematolojik olmayan şiddetli tedavi yan etkisinin öngörücüsüdür (107). Çalışmamızda literatürü destekler şekilde, malnütre hastalarda şiddetli herhangi bir yan etki daha sık, şiddetli hematolojik yan etki anlamlılığa yakın düzeyde sık görüldü. Yürüme hızı normal olan grupta ise şiddetli hepatik yan etkiye daha sık rastlandı. Bu bulgu çelişkili gibi görülse de, yürüme hızının genellikle genç ve dinç hastalarda daha hızlı olduğu ve bu grup hastaya da daha yoğun indüksiyon tedavilerin verilmesi görece hepatik yan etkilerde de artışa neden olmuş olabilir.

Hastaları kırılgan olup olmadığının belirlenmesi, güncel kanser tedavi yaklaşımlarının başında yer almaktadır. Multipl myelomda genç ve dinç hastalarda tedavi hedefi MRD negatif tam yanıta ulaşmak iken yaşlı ve kırılgan hastalarda tedavi hedefi sadece myelomun ve hedef organ hasarının durdurulması olabilmektedir. Kırılgan grupta yan etki olasılığını en aza indirmek için ikili ve düşük

doz, mümkünse oral tedavi ajanlarının kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda İMWG skoruna göre kırılgan ve hafif kırılgan grupta, dinç olanlara göre herhangi bir şiddetli yan etki daha sıktı. Fried ölçeğine göre kırılgan olarak değerlendirilen grupta, dinç olan gruba göre şiddetli gastrointestinal yan etki daha sık görüldü. Diğer yan etkiler kırılgan olan ve olmayan hastalarda benzer saptandı ($p>0.05$). Nathwani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IMWG'ye göre kırılgan olan ve olmayan hastalar arasında tedavi yan etkisi açısından anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir (108). Kırılgan hastalara doz azaltılmış rejimlerin verilmesi bu sonuçlarda etkili olmuş olabilir. Palumbo ve arkadaşları kırılgan ve hafif kırılgan hastalarda dinç hastalara göre grade 3 ve üzeri hematolojik olmayan toksisitenin daha sık görüldüğünü ancak şiddetli hematolojik toksisite açısından fark olmadığını bildirmiştir (86). Abel ve arkadaşlarının çalışmasında IMWG'ye göre dinç, hafif kırılgan ve kırılgan hastalarda bir yıl sonunda hematolojik olmayan şiddetli (grade 3 ve üzeri) tedavi yan etkisi sırasıyla %22, %26, %34 bulunmuştur (9).

5.4. İndüksiyon tedavisi ile performans değişikliği ve bu değişime etkli faktörler

Yeni tanı MM hastalarında tanı anında saptanan kötü performansın indüksiyon tedavileri ile düzelebileceği bilinmektedir. Hastalar sıklıkla kemik ağrısı, anemi, yorgunluk gibi nedenlerle düşük fiziksel aktivite ve performans durumu sergileyebilmektedir. (92). Çalışmamızda da seksen yaş altında yapılan analizde, indüksiyon tedavisi sonrası, 5 hastanın (%18.5) performansı iyi yönde, 6 hastanın (%22.2) ise kötü yönde değişti. 11 hasta (%40.7) iyi performans durumunu korudu, 4 hastanın (%14.8) ise performansı düzelmedi. İndüksiyon sonu değerlendirmelere göre toplamda 11 hastanın (%40.7) performans durumu değişiklik gösterdi.

Çalışmamız sonuçlarına göre hastaların yaklaşık yarısında tanı anında performansa dayalı yapılan değerlendirmeler kök hücre nakli öncesinde nakil adayı olup olmadıklarını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Değerlendirmenin indüksiyon sonuna bırakılması daha uygun görünmektedir.

Çalışmamızda performans durumundaki değişiklikte etkili olan faktörlerin belirlenmesi için hastalar iki gruba ayrıldı: ilk grup performansı düzelen veya iyi performansını koruyan hastalar (n=16, %61.5), ikincisi ise performansı kötüleşen veya düzelme gösteremeyen hastalardan (n=11, %38.5) oluştu.

5.4.1. Yaş ve cinsiyet

Çalışmamızda yaş ve cinsiyetle performans durumunda değişiklik arasında fark saptanmadı. Muffly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha kötü performans durumunun ileri yaş ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. 50-59 yaş ve 59 yaş üzeri hastalarda performans durumu açısından anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (90). Başka bir çalışmada cinsiyetle sağkalım ve yanıt oranı arasında ilişki görülmediği bildirilmiştir (109).

5.4.2. Tedavi öncesi komorbidite durumu ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin etkisi

HCT-CI'nin 3 ve üzerinde olması kök hücre nakli yan etkileri açısından yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Yüksek skorların relaps dışı mortalite ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (100). Çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonunda performansı iyi ve kötü olan hastalar arasında tanı anı HCT-CI risk kategorisi, bilişsel durum, duygudurum, fonksiyonel durum, kavrama gücü ve

yürüme süresi benzerdi. İndüksiyon sonunda performansı iyi olan hastalar arasında tanı anı CIRS-G skoru 5'in altında olan hastalar daha çok, malnütrisyonu olan hastalar daha azdı. Buna rağmen hastaların komorbidite tipleri ve performans düzelmesi arasında ilişki saptanmadı. Hastalarda çok sayıda ve çeşitte komorbiditenin mevcut olması, komorbidite şiddetinin değişken olmasının bu sonuçta etkili olabileceği düşünüldü.

HCT-CI yaygın olarak hastaların allojenik kök hücre nakline uygunluğunun değerlendirilmesi için kullanılan bir skorlamayken CIRS-G skorlaması daha çok solid malignitesi mevcut olan hastalarda kullanılmıştır (110). Buna karşın çalışmamızda tanı anında CIRS-G skoru düşük ama performansı kötü hastaların indüksiyon sonunda kök hücre nakli adayı olabileceği olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Malnütrisyon ve kilo kaybı hastalığın kendisiyle ilişkili olabileceği gibi tedaviye bağlı da oluşabilmektedir. Kanser hastalarında beslenmenin desteklenmesinin performans durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir (97). Tanı anında malnutrüsyonun farkedilmesi ve etkin tedavisi gereklidir.

Tedavi kararında rutin olarak kullanılan performans, komorbidite skorları ve kronolojik yaş hastanın fizyolojik yaşını tahmin etmede yetersiz kalmakta ve risk sınıflamasının sağlıklı bir şekilde yapılamamasına yol açmaktadır. Hastaların tedavi öncesi performans durumlarının ölçümlerinde ECOG PS ve KPS yaygın olarak kullanılmakla birlikte hekimin yapmış olduğu öznel değerlendirmeyi içerir. Değerlendirmelerin gözlemciler arasında değişebildiği bilinmektedir. Kırılganlık ölçümlerinin nakil öncesi değerlendirmelere dahil edilmesi, rutin olarak kullanılan komorbidite değerlendirmesi ve performans durumu analizlerinin etkisini

güçlendirebilir (89). Çalışmamızda bu çıkarımları destekler şekilde, indüksiyon tedavisiyle performans durumunda düzelme olmayan hastalarda, tanı anı değerlendirilen hem Fried kırılganlık ölçeğine, hem de IMWG skoruna göre kırılgan hastalar daha çoktu. Tanı anında kırılganlık değerlendirmelerinin tedavi sonunda da belirleyici olabileceği düşünülebilir.

5.4.3. Komorbidite için kullanılan ilaç sayısı

Yaşlı kanser hastalarında yapılmış bir çalışmada eşlik eden komorbiditelerin sayısı nedeniyle yaşlıların çoklu ilaç kullanımının belli riskleri de beraberinde getirdiği belirtilmiştir. Hastaların ortalama 8 ilaç kullandığı ve bunların %63'ünde ilaç etkileşim riskinin mevcut olduğu görülmüştür (111). Wildes ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yaşlı MM hastalarının neredeyse tamamının 4'ten fazla ilaç kullandığını göstermiştir (99). Elli yaş üzeri hastaları dahil ettiğimiz bu çalışmada median ilaç sayısı 2 (0-9) idi. Komorbiditeleri nedeniyle 2'den fazla ilaç alan hastalarda ise performans durumunda düzelme beklentisi, %82 özgüllük ve %80 duyarlılık ile anlamlı olarak daha düşük bulundu. Wildes ve arkadaşlarının yeni tanı yaşlı MM'lerde yaptığı bir çalışmada klinik bulgulara göre nakil adayı kabul edilen ve edilmeyen hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirmeleri karşılaştırılmış, nakle uygun olmayan hastaların daha yaşlı, kullanmakta oldukları ilaç sayısının ve komorbiditelerinin daha fazla, performanslarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (99). Çalışmamızda hastaların kullanmış oldukları artan ilaç sayısı komorbidite yükü, komorbidite şiddeti, ilaç etkileşimi ve yan etki riskinde artış ile yakın ilişkili olduğundan ve belki de biyolojik yaş ile de yakın ilişkisi olduğundan performans

değişikliğinde olumsuz etki göstermiştir. Bu hipotezi kuvvetle desteklemek için daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

5.4.4. Hedef organ tutulumu

Kemik tutulumuna bağlı ağrı MM'de en sık rastlanan yakınmalardandır. Hastaların ağrı nedeniyle yürüme ve ağırlık kaldırmada zorlandıkları, fonksiyonel kapasitelerinin azaldığı gözlenmiştir (92). Çalışmamızda tanı anında kemik tutulumu olan hastalarda indüksiyon sonunda performansta düzelmenin daha sık saptandığı belirlendi. Bu bulgu, kemik tutulumuna bağlı hareket kısıtlılığı nedeniyle performansı kötü olan hastaların, tedavi sonunda performans durumlarında iyi yönde değişme olabileceğini ve başlangıçta nakil adayı olarak değerlendirilmeyen hastaların tedavi sonrası nakle uygun hale gelebileceklerini göstermektedir.

Renal tutulum MM'de kötü prognostik faktör olup genel sağkalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Erken tedavi edilmeyen hastalarda genellikle geri dönüşümsüzdür ve enfeksiyonlardan sonra ikinci mortalite nedenidir (112). Çalışmamızda renal tutulumu olan hastalar arasında performans durumunda düzelme olmayan hastalar daha sık saptandı. Myelomlu hastalarda renal fonksiyon bozukluğunun amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı, hiperkalsemi, enfeksiyonlar, kemoterapi ve radyokontrast yan etkileri gibi çok sayıda nedeni bulunmaktadır (113). Renal fonksiyon bozukluğu etkin tedavi şekillerini/dozlarını kısıtlayabilir, kardiyovasküler ve pulmoner sistemler başta olmak üzere diğer sistemik komorbiditelere de neden olabilmektedir. Bu nedenlerle hastalarımızda, tanı anında saptanan renal tutulumun indüksiyon tedavisi sonunda performans durumunu olumsuz etkilemiş olabilir.

5.4.5. İndüksiyon tedavi yanıtı

Tedavi yanıt derinliği ve ortalama sağkalım arasında doğrusal orantı bulunmaktadır. Minimal rezidüel hastalık negatifliği daha uzun ilerlemesiz ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (114). Myelom tedavisine yanıt alınan hastalarda performansta düzelme olması da beklenmesine karşın çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonrası kısmi yanıt veya daha iyi bir yanıt veren hastalarla, kısmi yanıttan daha kötü yanıta sahip hastalar arasında performans durum değişimi açısından fark bulunamadı. Yanıt değerlendirmesi yapılamayan hastalar arasında indüksiyon tedavisi sırasında hayatını kaybeden ve tedaviyi bırakıp takipsiz kalan hastalar mevcuttu. Sonuçlarımızda tedavi yanıtı- performans ilişkisi gösterilememesinin nedeni, takipsiz kalan veya indüksiyon tedavisi sırasında ölen hastalar arasında myelom tedavisine yanıtsız hastaların yüksek olması olasılığı açıklanabilir. Değerlendirmeye alınan hasta sayısı artırılarak bu ilişki tekrar test edilmelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada 50 yaş ve üzeri yeni tanı MM'lerde indüksiyon tedavisi öncesi komorbidite skoru ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin performansta düzelmeyle ilişkisi, tedavi yan etkilerini öngörmede etkisi araştırıldı. İndüksiyon tedavisi öncesi nakil adayı olarak değerlendirilmeyen hastaların bir kısmının tedavi sonrasında kök hücre nakli için uygun hale gelebildiği görüldü. Komorbidite skoru ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin indüksiyon tedavi yan etkilerini öngörebileceği gösterildi. Tanı anında belirlenen CIRS-G, MNA-SF ve kırılganlık skorlarının, renal tutulum ve kemik tutulumunun, komorbiditeleri nedeniyle kullanmakta olduğu ilaç sayısının performans durum değişikliğini öngörebileceği gösterildi. CIRS-G'nin 5'in altında olması, kemik tutulumunun bulunması, renal tutulumun olmaması, malnütrisyonun bulunmaması, ilaç sayısının 2

ve daha az olması indüksiyon tedavisi sonrası performans durumunda düzelmeyi öngörebilmekte olup özellikle bu hastaların indüksiyon sonrası performans değerlendirmelerinin tekrar yapılması tedavi öncesi değerlendirmeye göre nakil adayı olarak kabul edilmeyen hastaların nakil şansını kaybetmemeleri açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda hasta sayısının görece az olması, takipten çıkan bazı hastaların kontrol değerlendirmelerinin yapılamaması ve tanı anında testleri uygulayamayacak kadar kötü durumdaki hastaların araştırmaya dahil edilememesi çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. Bu çalışma multipl myelom hastalarında, indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası kapsamlı geriatrik testlerin seri olarak yapılıp karşılaştırıldığı, ileriye dönük olarak yapılan ikinci çalışmadır. Çalışmamızda daha önceki çalışmada (91) yer almayan performans durumunda düzelmeye etkili faktörlere ait sonuçlar da edinilmiştir.

Tedavi öncesi kapsamlı geriatrik değerlendirme, hedef organ hasarı değerlendirmesi ve komorbiditeler nedeniyle kullanılan ilaçların sayısı, indüksiyon sonrası performans durumunda düzelme olan hastaların tespitinde öngörücü bilgileri sağlayabilir. Hastaların otolog kök hücre nakli adayı olup olmadığı kararı için fizyolojik yaşı tahmin ettiren testlerin indüksiyon tedavisi sonrası da yapılması yararlı olacaktır. Bu konuda literatür verileri henüz yetersiz olduğundan, çalışmamızın sonuçlarının desteklenmesi için daha çok sayıda hastayı içeren ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir;

1. 65 yaştan genç ve yaşlı hastalar arasında ECOG≥2 veya KPS<80 olan hasta oranı sırasıyla %10.5 ve %21, %38.9 ve %44.4 olmasına rağmen iki yaş grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
2. 65 yaş ve üzeri hastaların 65 yaş altına göre CIRS-G'si yüksek, bilişsel bozukluğu sık, Katz GTYA'ya göre bağımlılıkları daha fazla, yürüme hızları yavaş, vücut ağırlıkları daha düşük ve daha güçsüzlerdi. 65 yaş ve üzeri hastalarda kırılganlık daha sıktı. İndüksiyon tedavisi sonrası bağımlılıklarının azaldığı, yürüme hızları ve vücut ağırlıkların arttığı izlendi.
3. 65 yaş altı hastaların tedavi sonrası SMI ve vücut ağırlığının azalıp KPS'nin arttığı görüldü.
4. 50-64 yaş arası hastalarda kırılganlık IMWG'ye göre %10.5 Fried'e göre %27.8 saptandı. Performans skorları iyi olmasına rağmen kırılgan saptanan hastalar mevcuttu.
5. İndüksiyon tedavisi sonrası hastaların %69.4'ünde şiddetli yan etki görüldü. %58.3 ile şiddetli hematolojik yan etki birinci sıradayken şiddetli enfeksiyöz yan etki %30.5, şiddetli gastrointestinal yan etki %6 oranında görüldü. 65 yaş altında şiddetli gastrointestinal yan etki sık görülürken 65 yaş ve üzerinde şiddetli hematolojik yan etkiye sık rastlandı.
6. Performans skorlarıyla indüksiyon tedavi yan etkisi arasında ilişki bulunamadı. Depresif duygudurum, Katz GTYA<6, EGYTA<8 olması, malnütrisyon, IMWG'ye göre kırılganlık herhangi bir şiddetli yan etki

görülme sıklığıyla ilişkiliydi. HCT-CI≥3 veya CIRS-G≥5 olanlarda şiddetli hematolojik yan etki sıktı. Olası bilişsel bozukluk, hafif malnütrisyon, Fried'e göre kırılganlık şiddetli gastrointestinal yan etki ile ilişkili bulundu. HCT-CI≥3 olan hastalar veya normal yürüme hızına sahip olanlarda şiddetli hepatik yan etki; olası bilişsel durum bozukluğu mevcut olanlarda şiddetli enfeksiyöz yan etki sık görüldü.

7. Seksen yaş altında yapılan analizde, indüksiyon tedavisi sonrası, 5 hastanın (%18.5) performansı iyi yönde, 6 hastanın (%22.2) ise kötü yönde değişti. 11 hasta (%40.7) iyi performans durumunu korudu, 4 hastanın (%14.8) ise performansı düzelmedi. İndüksiyon sonu değerlendirmelere göre toplamda 11 hastanın (%40.7) performans durumu değişiklik gösterdi.
8. İndüksiyon tedavisi sonrası performans durumunda düzelme olmayan grupta CIRS-G≥5 ve malnütrisyon anlamlılık düzeyine yakın olacak şekilde daha sık görüldü.
9. Kırılgan hastaların performans durumunda düzelme ihtimali daha düşük bulundu.
10. HCT-CI, bilişsel durum, duygudurum, kavrama gücü ve yürüme hızıyla performans durumunda düzelme arasında bir ilişki saptanmadı.
11. Komorbiditeleri nedeniyle 2'den fazla ilaç alanlarda performans durumunda iyileşme beklentisi anlamlı olarak düşük saptandı.
12. Performansta düzelme olmayan hasta grubunda renal tutuluma daha sık rastlandı. Kemik tutulumu mevcut olan hastalarda tedavi sonrası performans durumunda iyileşme daha fazla görüldü.

7.ÖZET

Durmuş Demirel Kübra, Yeni Tanı Multipl Myelomlu Hastalarda İndüksiyon Tedavisi İle Değişen Performans, Geriatrik Değerlendirme Ve Kırılganlık Testi Sonuçlarının Analizi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020 Bu çalışmada yeni tanı almış 50 yaş ve üzeri multipl myelom hastalarında komorbidite skorları ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin indüksiyon tedavisi yan etkisi ve performans değişikliğini öngörmede etkili olup olmadığının ileriye dönük araştırılması amaçlandı . Yeni tanı alan 37 hastada komorbidite skorları ve kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçları kaydedildi. İndüksiyon tedavisi sonrası testler tekrarlandı. 65 yaş ve üzerinde kırılganlık daha sık olup 50-64 yaş arası hastaların İMWG'ye göre %10.5, Fried'e göre %27.8 hasta kırılgan saptandı. İndüksiyon sonrası şiddetli yan etki %69.4 oranında görülmüş olup en sık, şiddetli hematolojik (%58.3) ve enfeksiyöz (%30.5) yan etkiye rastlandı. Depresif duygudurum, Katz GTYA<6, EGYTA<8 olması, malnütrisyon, IMWG'ye göre kırılganlık herhangi bir şiddetli yan etki görülme sıklığıyla ilişkiliydi. HCT-CI≥3 veya CIRS-G≥5 olanlarda şiddetli hematolojik yan etki sıktı. Olası bilişsel bozukluk, malnütrisyon, Fried'e göre kırılganlık şiddetli gastrointestinal yan etki ile ilişkili bulundu. HCT-CI≥3 olan hastalar veya normal yürüme hızına sahip olanlarda şiddetli hepatik yan etki; olası bilişsel durum bozukluğu mevcut olanlarda şiddetli enfeksiyöz yan etki sık görüldü. 80 yaş altı hastalarda indüksiyon sonu değerlendirmelere göre toplamda 11 hastanın (%40.7) performans durumu değişiklik gösterdi. Performans durumunda düzelme olmayan grupta CIRS-G≥5 olması ve malnütrisyon anlamlılık düzeyine yakın olacak şekilde daha sıktı. Kırılgan hastaların performans durumunda düzelme ihtimali daha düşük bulundu. Komorbidite nedeniyle 2'den fazla ilaç

kullanan ve renal tutulumu olanlarda performans durumunda iyileşme beklentisi anlamlı olarak düşüktü. Performans durumu iyileşen hastalar arasında kemik tutulumu olanlara daha sık rastlandı. Komorbidite testleri ve kapsamlı geriatrik testlerin indüksiyon tedavi toksisitesiyle ilişkili olduğu; tedavi öncesi kırılganlık, ilaç sayısı, renal ve kemik tutulum durumunun performans durum değişikliğini öngörebileceği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, kapsamlı geriatrik değerlendirme, tedavi yan etkisi, yaşlı hasta

8.SUMMARY

Durmuş Demirel Kübra, Analysis of Changing Performance, Geriatric Assessment and Frailty Test Results with Induction Therapy in Patients with New Diagnosis Multiple Myeloma, Gazi University Faculty of Medicine, thesis on internal medicine, Ankara,2020 The aim of the study is to investigate whether the comprehensive geriatric assessment (CGA) and comorbidity scores before induction therapy are effective in predicting induction therapy side effects and performance changes in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 50 years and older. Comorbidity scores and comprehensive geriatric evaluation results were recorded in 37 newly diagnosed patients. Tests were repeated after induction therapy. Although frailty was more common at the age of 65 and over, 10.5% of the patients aged 50-64 according to IMWG and 27.8% according to Fried were found to be frail. Severe side effects were seen in 69.4% after induction, and the most frequent side effects were severe hematological (58.3%) and infectious (30.5%). Depressive mood, Katz GTYA <6, EGYTA <8, malnutrition, frailty according to IMWG were associated with the incidence of any severe side effects. Severe hematologic side effects were frequent in those with HCT-CI≥3 or CIRS-G≥5. Possible cognitive impairment, malnutrition, and frailty according to Fried were found to be associated with severe gastrointestinal side effects. Severe hepatic side effects in patients with HCT-CI≥3 or normal walking speed; severe infectious side effects were common in those with possible cognitive impairment. Performance status of 11 patients (40.7%) varied according to post-induction evaluations in patients under 80 years of age. CIRS-G≥5 and malnutrition were more frequent in the group with no improvement in performance status, close to the significance level. Frail patients were found to be

less likely to improve in performance. The expectation of improvement in performance status was significantly lower in those who used more than 2 drugs due to comorbidity and had renal involvement. Among patients whose performance status improved those with bone involvement were more common. The study showed that comorbidity tests and comprehensive geriatric tests are associated with induction therapy toxicity and can predict changes in pre-treatment frailty, number of drugs, kidney and bone involvement performance status.

Keywords: Multiple Myeloma, comprehensive geriatric evaluation, treatment toxicity, elderly

9.KAYNAKLAR

1. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. Semin Oncol Nurs. 2017;33(3):225-36.
2. Koniarczyk HL, Ferraro C, Miceli T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Semin Oncol Nurs. 2017;33(3):265-78.
3. Cohen YC, Zuckerman T, Yeshurun M, Perez G, Magen H, Henig I, et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: a retrospective national multi-site cohort study. Annals of hematology. 2017;96(2):271-8.
4. Rosko A, Giralt S, Mateos MV, Dispenzieri A. Myeloma in Elderly Patients: When Less Is More and More Is More. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2017;37:575-85.
5. Tageja N, Korde N, Kazandjian D, Panch S, Manasanch E, Bhutani M, et al. Combination therapy with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) results in an unprecedented purity of the stem cell graft in newly diagnosed patients with myeloma. Bone marrow transplantation. 2018;53(11):1445-9.
6. Kim MK, Kim K, Min CK, Kwak JY, Bae SB, Yoon SS, et al. A prospective, open-label, multicenter, observational study to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-melphalan-prednisone as initial treatment for autologous stem cell transplantation-ineligible patients with multiple myeloma. (1949-2553 (Electronic)).
7. McCullough KB, Hobbs MA, Abeykoon JP, Kapoor P. Common Adverse Effects of Novel Therapies for Multiple Myeloma (MM) and Their Management Strategies. Current hematologic malignancy reports. 2018;13(2):114-24.
8. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.
9. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. Blood. 2018;131(5):515-24.
10. Patel VG, Cornell RF. Cardiovascular Complications Associated with Multiple Myeloma Therapies: Incidence, Pathophysiology, and Management. Current oncology reports. 2019;21(4):29.
11. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2011;364(11):1046-60.
12. Barlogie B SJ, Epstein J, Sanderson R, Anaissie E, Walker R, Tricot G. Plasma cell myeloma. Seventh ed: McGrawHill; 2006. 1501-34 p.

13. Yellapantula V, Hultcrantz M, Rustad EH, Wasserman E, Londono D, Cimera R, et al. Comprehensive detection of recurring genomic abnormalities: a targeted sequencing approach for multiple myeloma. Blood cancer journal. 2019;9(12):101.

14. Varga G, Mikala G, Gopcsa L, Csukly Z, Kollai S, Balazs G, et al. Multiple Myeloma of the Central Nervous System: 13 Cases and Review of the Literature. Journal of oncology. 2018;2018:3970169.

15. Marino S, Petrusca DN, Roodman GD. Therapeutic targets in myeloma bone disease. British journal of pharmacology. 2019.

16. Dennis L. Kasper aSF, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison principles of internal medicine 19th ed. United States of America:McGraw-Hill Education, 2015;713-4.

17. Banaszkiewicz M, Malyszko J, Vesole DH, Woziwodzka K, Jurczyszyn A, Zorawski M, et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. Journal of clinical medicine. 2019;8(11).

18. Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. Handbook of clinical neurology. 2014;120:1083-99.

19. Choi JH, Yoon JH, Yang SK. Clinical value of new staging systems for multiple myeloma. Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association. 2007;39(4):171-4.

20. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(26):2863-9.

21. Gonzalez-Calle V, Slack A, Keane N, Luft S, Pearce KE, Ketterling RP, et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. Annals of hematology. 2018;97(8):1453-62.

22. 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.

23. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. European journal of haematology. 2019;103(2):107-15.

24. Chan HSH, Chen CI, Reece DE. Current Review on High-Risk Multiple Myeloma. Current hematologic malignancy reports. 2017;12(2):96-108.

25. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. Cancer genetics. 2011;204(1):3-12.

26. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2018;93(8):981-1114.

27. Al-Farsi K. Multiple myeloma: an update. Oman medical journal. 2013;28(1):3-11.

28. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. The New England journal of medicine. 1996;335(2):91-7.

29. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2003;348(19):1875-83.

30. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(14):1228-63.

31. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. Leukemia. 2010;24(1):22-32.

32. Selin ENGÜR MD. The Importance of Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.31(4):182-7.

33. Küçükoğlu K. Acetylation of Histones and Histone Deacetylase Inhibitors: Review. Türkiye Klinikleri. 2013;Pharm Sci 2013;2(2).

34. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. Cancers. 2020;12(2).

35. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. Annals of hematology. 2019;98(1):19-28.

36. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. Blood. 2015;126(13):1536-43.

37. Multipl Myelom tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. 2020.

38. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2019;17(10):1154-65.

39. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3076-84.

40. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood. 2011;117(23):6063-73.

41. Léger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. CMAJ. 2004;170(10):1569-77.

42. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(2):230-69.

43. Sidana S, Narkhede M, Elson P, Hastings D, Faiman B, Valent J, et al. Neuropathy and efficacy of once weekly subcutaneous bortezomib in multiple myeloma and light chain (AL) amyloidosis. PloS one. 2017;12(3):e0172996.

44. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. Hematology/oncology clinics of North America. 2007;21(6):1231-46, xi.

45. Bringhen S, De Wit E, Dimopoulos MA. New Agents in Multiple Myeloma: An Examination of Safety Profiles. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2017;17(7):391-407.e5.

46. Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. Best practice & research Clinical haematology. 2007;20(4):817-35.

47. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(19):3113-20.

48. Zajaczkowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. International journal of molecular sciences. 2019;20(6).

49. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. The journal of supportive oncology. 2003;1(3):194-205.

50. Atallah-Yunes SA, Soe MH. Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy due to Cumulative Toxicity of Ixazomib. Case reports in hematology. 2018;2018:7063145.

51. Tarkun P, Atalay F, Atesoglu EB, Mehtap O, Simsek M, Terzi E, et al. Treatment of patients with multiple myeloma over 65 yr: more tolerability or better response? European journal of haematology. 2015;94(5):424-30.

52. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. The American journal of medicine. 1981;71(5):773-8.

53. Valkovic T, Gacic V, Ivandic J, Petrov B, Dobrila-Dintinjana R, Dadic-Hero E, et al. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2015;32(3):234-42.

54. Gay F, Palumbo A. Multiple myeloma: management of adverse events. Medical oncology (Northwood, London, England). 2010;27(3):646-53.

55. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and

radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v119-v33.

56. Stansborough RL, Gibson RJ. Proteasome inhibitor-induced gastrointestinal toxicity. Current opinion in supportive and palliative care. 2017;11(2):133-7.

57. Grandin EW, Ky B, Cornell RF, Carver J, Lenihan DJ. Patterns of cardiac toxicity associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma. Journal of cardiac failure. 2015;21(2):138-44.

58. Zver S, Zadnik V, Cernelc P, Kozelj M. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide and melphalan in patients with multiple myeloma treated with tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation. International journal of hematology. 2008;88(2):227-36.

59. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Blade J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. Blood. 2008;111(8):3968-77.

60. Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2010;45(8):1259-68.

61. Busca A, Passera R, Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Dellacasa CM, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. Bone marrow transplantation. 2018;53(10):1304-10.

62. Mark D. Miller AT. A manual of guidelines for scoring The Cumulatıve Illness Ratıng Scale for Geriatrics (CIRS-G) 1991 [Available from: https://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf.

63. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106(8):2912-9.

64. Clemente G, Gallo M, Giorgini M. Modalities for assessing the nutritional status in patients with diabetes and cancer. Diabetes research and clinical practice. 2018;142:162-72.

65. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

66. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.

67. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive Frailty in Geriatrics. Clinics in geriatric medicine. 2018;34(4):667-75.

68. Overcash J, Momeyer MA. Comprehensive Geriatric Assessment and Caring for the Older Person with Cancer. Semin Oncol Nurs. 2017;33(4):440-8.

69. F SSA. Comprehensive geriatric assessment. Journal of Medicine. 2010(49):19-30.

70. Akin S, Mazicioglu MM, Mucuk S, Gocer S, Deniz Safak E, Arguvanli S, et al. The prevalence of frailty and related factors in community-dwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales. Aging clinical and experimental research. 2015;27(5):703-9.

71. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry. 2002;13(4):273-81.

72. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review. Dementia & neuropsychologia. 2017;11(1):6-14.

73. Hernandez Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. European urology focus. 2017;3(4-5):330-9.

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

75. Zhang X, Sun M, McKoy JM, Bhulani NNA, Valero V, Barcenas CH, et al. Malnutrition in older patients with cancer: Appraisal of the Mini Nutritional Assessment, weight loss, and body mass index. Journal of geriatric oncology. 2018;9(1):81-3.

76. Bauer JM, Kaiser MJ, Anthony P, Guigoz Y, Sieber CC. The Mini Nutritional Assessment--its history, today's practice, and future perspectives. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2008;23(4):388-96.

77. Liu P, Hao Q, Hai S, Wang H, Cao L, Dong B. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2017;103:16-22.

78. Dunne RF, Loh KP, Williams GR, Jatoi A, Mustian KM, Mohile SG. Cachexia and Sarcopenia in Older Adults with Cancer: A Comprehensive Review. Cancers. 2019;11(12).

79. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Savera G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. Aging clinical and experimental research. 2017;29(1):19-27.

80. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1999;15(2):116-22.

81. Bauer JM, Volkert D, Wirth R, Vellas B, Thomas D, Kondrup J, et al. [Diagnosing malnutrition in the elderly]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2006;131(5):223-7.

82. Rasheedy D, El-Kawaly WH. The accuracy of the Geriatric Nutritional Risk Index in detecting frailty and sarcopenia in hospitalized older adults. Aging clinical and experimental research. 2020.

83. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. International journal of cardiology. 2016;215:487-93.

84. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2001;56(3):M146-56.

85. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. Journal of the American Geriatrics Society. 2014;62(4):721-6.

86. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 2015;125(13):2068-74.

87. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 November 27, 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.

88. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2004;59(3):255-63.

89. Hegde A, Murthy HS. Frailty: the missing piece of the pre- hematopoietic cell transplantation assessment? Bone marrow transplantation. 2018;53(1):3-10.

90. Muffly LS, Boulukos M, Swanson K, Kocherginsky M, Cerro Pd, Schroeder L, et al. Pilot Study of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in Allogeneic Transplant: CGA Captures a High Prevalence of Vulnerabilities in Older Transplant Recipients. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2013;19(3):429-34.

91. Mian H, Pond GR, Tuchman SA, Fiala MA, Wildes TM. Geriatric assessment and quality of life changes in older adults with newly diagnosed multiple myeloma undergoing treatment. Journal of geriatric oncology. 2020.

92. Coleman EA, Goodwin JA, Coon SK, Richards K, Enderlin C, Kennedy R, et al. Fatigue, sleep, pain, mood, and performance status in patients with multiple myeloma. Cancer nursing. 2011;34(3):219-27.

93. Comijs HC, Nieuwesteeg J, Kok R, van Marwijk HW, van der Mast RC, Naarding P, et al. The two-year course of late-life depression; results from the Netherlands study of depression in older persons. BMC psychiatry. 2015;15:20.

94. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A, 'Aging obotESo, Hematology'. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? Current Opinion in Oncology. 2017;29(5):315-21.

95. Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2020;11(1):3-25.

96. Dold SM, Möller MD, Ihorst G, Langer C, Pönisch W, Mügge LO, et al. Validation of the revised myeloma comorbidity index and other comorbidity scores in a multicenter German study group multiple myeloma trial. Haematologica. 2020.

97. Rosko AE, Huang Y, Benson DM, Efebera YA, Hofmeister C, Jaglowski S, et al. Use of a comprehensive frailty assessment to predict morbidity in patients with multiple myeloma undergoing transplant. Journal of geriatric oncology. 2019;10(3):479-85.

98. Kamiya T, Mizuno K, Ogura S, Ito C, Fujita Y, Aisa Y, et al. A Prospective Observational Study Evaluating Sarcopenia By Using the Bioelectrical Impedance Analysis in Elderly Patients with Hematologic Malignancies. Blood. 2018;132(Supplement 1):4851-.

99. Wildes TM, Tuchman SA, Klepin HD, Mikhael J, Trinkaus K, Stockerl-Goldstein K, et al. Geriatric Assessment in Older Adults with Multiple Myeloma. Journal of the American Geriatrics Society. 2019;67(5):987-91.

100. Artz AS. Biologic vs physiologic age in the transplant candidate. Hematology. 2016;2016(1):99-105.

101. Areethamsirikul N, Masih-Khan E, Chu CM, Jimenez-Zepeda V, Reece DE, Trudel S, et al. CyBorD induction therapy in clinical practice. Bone marrow transplantation. 2015;50(3):375-9.

102. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. Leukemia. 2009;23(7):1337-41.

103. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. British journal of haematology. 2016;175(2):252-64.

104. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(25):3457-65.

105. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377-86.

106. Grant SJ, Lipe B. Management of Frail Older Adults with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - Moving Toward a Personalized Approach. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2020;20 Suppl 1:S76-s80.

107. Extermann M, Wedding U. Comorbidity and geriatric assessment for older patients with hematologic malignancies: A review of the evidence. Journal of geriatric oncology. 2012;3(1):49-57.

108. Nathwani N, Kurtin SE, Lipe B, Mohile SG, Catamero DD, Wujcik D, et al. Integrating Touchscreen-Based Geriatric Assessment and Frailty Screening for Adults With Multiple Myeloma to Drive Personalized Treatment Decisions. JCO Oncology Practice. 2019;16(1):e92-e9.

109. Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet JD, Gehan EA, Haut A, Hewlett JS, et al. Prognostic factors in multiple myeloma. Cancer. 1975;36(4):1192-201.

110. Nagl L, Koinig K, Hofer F, Stauder R. Comorbidities cluster with impaired functional capacities and depressive mood and predict adverse outcome in older patients with hematological malignancies. Leukemia & Lymphoma. 2020;61(8):1954-64.

111. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients. Leukemia & Lymphoma. 2018;59(6):1300-11.

112. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. RENAL INVOLVEMENT IN MULTIPLE MYELOMA: A 10-YEAR STUDY. Renal Failure. 2000;22(4):465-77.

113. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2013;8(11):2007-17.

114. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. Journal of Internal Medicine. 2017;281(4):365-82.

10.ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri
Adı Soyadı: Kübra DURMUŞ DEMİREL
Unvanı: Tıp Doktoru
Doğum Tarihi: 25.02.1991
Doğum Yeri: Çankaya/Ankara
Telefon: 0505 574 37 60
E-mail: durmuskubra@gmail.com
İş adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı**.** Beşevler/Ankara

Eğitim Durumu
Üniversite: 2009-2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Lise: 2005-2009 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi
Ortaokul: 2002-2005 Eryaman Bahar İlköğretim Okulu
İlkokul: 1997-2002 Eryaman Bahar İlköğretim Okulu
Yürüttüğü Görevler
Eylül 2015-Aralık 2015 Ordu Devlet Hastanesi Acil Servisi, Pratisyen Hekim
Haziran 2016-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi
Yabancı Dili: İngilizce

Katıldığı Kongre ve Seminerler
10 Mart 2018 Endokrinoloji-Metabolizma Hastalıkları Kadın Sağlığı ve 5. Gebelik Sempozyumu
19-21 Nisan 2018 7. Güncel Böbrek Hastalıkları, Hipertansiyon ve Transplantasyon Toplantısı
14 Mayıs 2018 4. Gazi Hematoloji Günleri
16 Mart 2019 Endokrinoloji-Metabolizma Hastalıkları Kadın Sağlığı ve 6. Gebelik Sempozyumu
26 Nisan 2019 5. Gazi Hematoloji Günleri
01-05 Mayıs 2019 Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi
20-22 Aralık 2019 3. Asistan Akademisi İnsülin Okulu
07 Mart 2020 Endokrinoloji-Metabolizma Hastalıkları Kadın Sağlığı ve 7. Gebelik Sempozyumu

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar
Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği
Türk Hematoloji Derneği

Yayınlar ve Bildiriler
1. Hasan Hacı Yeter, Ertuğrul Demirel, Kübra Durmuş Demirel, Berfu Korucu, Burak Özbaş, Özant Helvacı, İpek Gönül, Ülver Derici, Kadriye Altok, Yasemin Erten, Galip Güz, Musa Bali. Glomerülonefrit Hastalarında Böbrek Biyopsisinde Kresent Oranının Renal Sağkalım İle İlişkisi PS-098, 19.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi
2. Kübra Durmuş Demirel, Emre Yaşar, Hacı Hasan Yeter, Galip Güz, Ülver Boztepe Derici. Atipik Hemolitik Üremik Sendrom: Ekulizumab Tedavisine Ait Tek Merkez Sonuçları SS-24. 20. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

Etik Kurul

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Yeni Tanı Multipl Myelomda Kök Hücre Nakli Adayı Olan Hastaların Kemoterapi Başlanmadan Önce Belirlenmesinde Yaş, Performans Skorlamaları, Komorbidite Skorlaması Ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin Etkinliğinin Analizi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar-Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.07.2018	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	06.07.2018	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 544** **Toplantı tarihi:25.06.2018**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ldt.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ UYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Doktor Öğr.Üyesi Mustafa GÖKSU UYE	Hukukçu	A.H.B.V.Ü Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER UYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma