

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA
YAPILAN OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ
SONRASI C-REAKTİF PROTEİN VE
ENGRAFMAN İLİŞKİSİ**

**DR. GÜLCAN KÖKCÜ
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA
YAPILAN OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ
SONRASI C-REAKTİF PROTEİN VE
ENGRAFMAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLCAN KÖKCÜ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. G. HAYRİ ÖZSAN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
KISALTMALAR.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.MULTİPL MYELOM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.2.MULTİPL MYELOM'DA ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	5
2.3.MULTİPL MYELOM'DA KLİNİK	11
2.4.MULTİPL MYELOM'DA LABORATUVAR BULGULARI, GÖRÜNTÜLEME, TANI, EVRELEME VE RİSK BELİRLEME	14
2.5.MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ ve YAKLAŞIM	26
2.6.MULTİPL MYELOM'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ	33
2.7.C-REAKTİF PROTEİN.....	40
2.8.PROKALSİTONİN	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM	43
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ	61
7.KAYNAKLAR.....	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MGUS (Önemi Belirsiz Monoklonal Gamapati) Tanı Kriterleri

Tablo 2. SMM (Smoldering Multipl Myelom) ve MM (Multipl Myelom) Tanı Kriterleri

Tablo 3. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (CRAB ve SLİM Kriterleri)

Tablo 4. Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

Tablo 5. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Tablo 6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Tablo 7. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Tablo 8. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Tablo 9. NCI ve WHO Oral Mukozit Derecelendirmeleri

Tablo 10. Diyare Şiddetinin Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji 5'e Göre Dereceleri

Tablo 11. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Verileri

Tablo 12. Hastalarımızdaki Multipl Myelom Sekresyon Tipleri Sıklık ve Yüzdeleri

Tablo 13. Hastalarımızın Genel Veri Tablosu

Tablo 14. Enfeksiyon Kliniği Varlığına Göre CRP Pik Değeri

Tablo 15. Enfeksiyon Kliniği ve İshal/Mukozit Oranları ve Başlangıç Günleri

Tablo 16. Bakteriyemi ve Febril Nötropeni Varlığına Göre CRP Pik Değeri

Tablo 17. Enfeksiyon Kliniği Olmayan Hastalarda İshal ve/veya Mukozit Varlığı ile CRP ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Multipl Myleom Patogenezi

Şekil 2. Hastalarımızdaki Multipl Myelom Sekresyon Tipleri Sıklık ve Yüzdeleri

Şekil 3. Tüm Hastaların CRP Pik Değeri ve CRP Pik Günü Dağılımı



KISALTMALAR

OKHN: Otolog kök hücre nakli

CRP: C-Reaktif Protein

MM: Multipl myelom

ES: Engrafman sendromu

POEMS: Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal gammopati ve Deri değişiklikleri

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Önemi Belirsiz Monoklonal Gamapati

SMM: Smoldering Multiple Myelom

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

THD: Türk Hematoloji Derneği

HSC: Hematopoietic stem cell, Hematopoetik kök hücre

Ig: İmmünglobulin

BCR: B hücre reseptörü

VH: Variable ağır zincir

VL: Variable hafif zincir

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

FISH: Floresan İn situ Hibridizasyon

TLR: Toll Like Reseptör

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

Myc: Myelositomatozis

Bcl-2: B-cell lenfoma 2

DAP: Ölümle ilişkili protein

CD: Cluster of diferansiation

TRAIL: tümör nekroz faktörüne bağlı apoptozu indükleyen ligand

OPG: Osteoprotegerin

EPO: Eritropoietin

RANKL: Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü

MTO: Myelom tanımlayıcı olay

CRAB: Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları

BUN: Kan üre azotu

LDH: Laktat dehidrogenaz

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FLC: Serbest hafif zincir

SPE: Serum protein elektroforezi

SİE: Serum immunfiksasyon elektroforezi

İPE: İdrar protein elektroforezi

İİE: İdrar immunfiksasyon elektroforezi

M: Monoklonal protein

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

IMWG: International Myeloma Working Group, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu

R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi

MRD: Minimal rezidüel hastalık

NGF: Next generation flow
NGS: Next generation sequencing
mTY, sCR: Mükemmel (sıkı) tam yanıt
TY, CR: Tam yanıt
ÇİKY, VGPR: Çok iyi kısmi yanıt
KY, PR: Kısmı yanıt
SPD: En uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında
DH, SD: Durağan (stabil) hastalık
İH, PD: İlerleyici (progresif) hastalık
İMİD: İmmunmodulator ajanlar
RRMM: Relaps refrakter multipl myelom
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
MDS: Myelodisplastik sendrom
NK: Naturel killer
SLAMF-7: Signaling lymphocytic activation molecule F7
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
THD MM BAK: Türk Hematoloji Derneği Multiple Myelom Bilimsel Alt Komitesi
PFS: Progresyon free survival, progresyonsuz sağkalım
OS: Overall survival, genel sağkalım
RIC: Yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi
CIMBTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research
SDF-1: Stromal derived factor-1
CXCL 12: C-X-C motif ligand 12
CXCR 4: C-X-C kemokin reseptör 4
CAR: Kimerik antijen reseptör
VCAM-1: Vasküler adezyon molekül 1
G-CSF: Granülosit-koloni stimulan faktör
EMA: Avrupa İlaç Ajansı
DMSO: Dimetil sülfoksit
EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği
GVHD: Greft versus Host Hastalığı
NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
FN: Febril Nötropeni
CMV: Sitomegalovirüs
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
HEPA: Yüksek Verimli Partikül Filtresi
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SD: Standart deviasyon
CI: Güven aralığı
NRM: Non-relaps mortalite
Tedavide kullanılan bazı kombinasyon rejimlerinin kısaltmaları sayfa 29’da verilmiştir

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkıları bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih Demirkan hocama,

Tezimin hazırlanma sürecinde çalışmanın planlanmasından uygulanması ve sonuçlandırılmasına kadar her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan, yol gösteren ve ufkumu açan tez danışman hocam Prof. Dr. G. Hayri Özsan hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarım, uzman hekim abi ve ablalarım ve tüm eşkıdemlerime,

Hayatımın her döneminde benim için yapabildiklerinin en iyisini yapan, destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Gülcan Kökcü

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA YAPILAN OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI C-REAKTİF PROTEİN VE ENGRAFMAN İLİŞKİSİ

Dr. Gülcan Kökcü, gulcan.kokcu@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, 35340 İnciraltı/İZMİR

ÖZET

Amaç: Multipl myelomda, indüksiyon tedavisi sonrası uygun hastalarda otolog kök hücre nakli (OKNH), en önemli tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası çeşitli enfeksiyonlar görülebilmekte ve akut faz reaktanlarında yükseklik saptanabilmektedir. Kliniğimizde nötrofil engraftmanı öncesi, enfeksiyon göstergesi olmayan hastalarda bile C-Reaktif Protein (CRP) yükselmesi olup bu çalışmada nötrofil engraftmanı ve CRP arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metotlar: Ocak 2014 - Aralık 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde multipl myelom tanısı nedeniyle OKHN olan 109 hasta incelendi. Demografik özellikleri, nötrofil engraftmanı öncesi ulaşılan en yüksek CRP değeri (CRP pik değeri), varsa enfeksiyon bulguları ve nötrofil engraftman günü kaydedilmiştir. Preengraftman dönemindeki enfeksiyonlar; ateş, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, batın/gastrointestinal kaynaklı enfeksiyonlar, kateter ilişkili enfeksiyonlar ve bakteriyemi olarak kategorize edilmiştir.

Bulgular: 109 hasta incelenmiş (44 kadın, 65 erkek) ve ortalama nötrofil engraftman günü 11.gün, ortalama CRP pik değeri 135 mg/L, engraftmandan ortalama 3 gün önce CRP pik değerine ulaşıldığı saptanmıştır. Enfeksiyon kliniği olan hastalar ayrı ayrı incelendiğinde nötropenik ateş 60 hastada (%55), pnömoni 9 (%6,4), İYE 7 (%6,4), batın/GİS odaklı enfeksiyon 9 (%8,3), kateter ilişkili enfeksiyon 32 (%29,4) ve bakteriyemi 23 hastada (%21,1) saptanmıştır. Enfeksiyon kliniği olan hastaların (n:83, %76,1) ortalama CRP pik değeri 148 mg/L, enfeksiyon kliniği olmayanların (n:26, %23,9) ortalama CRP pik değeri 87 mg/L (p:<0,01) saptanmıştır. Enfeksiyon kliniği olmayan hastaların CRP pik değeri, normal kabul edilen CRP değeri (5 mg/L) ile karşılaştırıldığında (p:<0,01) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Beş hastada (%4,5) engraftman sendromu saptandı.

Sonuç: CRP, iyi bir enfeksiyon göstergesi olmakla birlikte sitokin salınımı ile ilişkili durumlarda yüksek saptanabilen bir akut faz reaktanıdır. Nötrofil engraftmanı öncesi, enfeksiyon kliniği olmayan hastalarda da yükseklebilmektedir ve bu durum da CRP'nin engraftmanın erken bir habercisi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: C-Reaktif Protein, otolog kök hücre nakli, multipl myelom, post-transplant enfeksiyon

THE RELATIONSHIP BETWEEN C-REACTIVE PROTEIN AND ENGRAFTMENT AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Dr. Gülcan Kökcü, gulcan.kokcu@deu.edu.tr

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Section of Hematology, 35340 Inciraltı/Izmir

SUMMARY

Objective: Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the most important treatment option in eligible patients with multiple myeloma after induction therapy. Various infections and acute phase reactant elevation can be detected after HSCT. In our clinic, even if there were no infectious signs and symptoms in patients, we observed that C-Reactive Protein (CRP) values could increase before the neutrophil engraftment. So, we aimed to investigate the relationship between the neutrophil engraftment and the CRP elevation in this study.

Materials and Methods: 109 patients with OKHN due to multiple myeloma at the Dokuz Eylul University Hospital Stem Cell Transplant Unit between January 2014 and December 2019 were examined. Demographic features, the highest CRP value achieved before neutrophil engraftment (CRP peak value), infectious findings if any and neutrophil engraftment day were recorded. Infections in the preengraftment period has been categorized as fever, pneumonia, urinary tract infection, abdominal / gastrointestinal tract infections, catheter-related infections and bacteriemia.

Results: 109 patients were examined (44 females, 65 males) and it was found that the median neutrophil engraftment day was the 11th day, the median CRP peak value was 135 mg / L, and the median CRP peak value was reached 3 days before neutrophil engraftment. When patients with infections were examined separately, we detected neutrophenic fever in 60 patients (55%), pneumonia in 9 patients (8,3%), urinary tract infection in 7 patients (6,4%), abdominal/gastrointestinal tract infections in 9 patients (8,3%), catheter-related infection in 32 patients (29,4%) and bacteriemia in 23 patients (21,1%). Median CRP peak value of patients with infections (n:83, 75,1%) and without infections (n:26, 23,9%) was 148 mg/L and 87 mg/L, separately (p:<0,01). The CRP peak value of patients with no infection was found to be significantly higher compared to the normal accepted CRP value (5 mg / L) (p: <0.01). Engraftment syndrome was detected in 5 patients (4.5%).

Conclusion: CRP is an effective indicator of infection, but it is an acute phase reactant that can be detected in other cases with cytokine release. It can also be elevated in patients without an infection clinic and this suggests that CRP may be an early precursor of engraftment.

Key Words: C-Reactive Protein, autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, post-transplant infections

1.GİRİŞ VE AMAC

Multipl myelom (MM), malign plazma hücre hastalıklarının en sık görülenidir. Tüm yeni tanı kanserlerin %1,8'ini, hematolojik kanserlerin %10'unu ve tüm kanserden ölümlerin de %2,1'ini oluşturur ^{1 2}. Anemi, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, kemikte litik lezyonlar, hiperviskozite semptomları ile kendini gösterir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile klonal plazma hücre artışının ve çeşitli analizlerle bu hücrelerin salgıladığı proteinlerin ve etkilerinin gösterilmesiyle tanı konur.

Uygun hastalarda, 3-4 kür indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) en uygun tedavi seçeneğidir. Tüm dünyada OKHN'nin en çok yapıldığı hastalık MM'dir ³. OKHN sonrası, hematopoetik kök hücrelerin nişlerine yerleşip periferik kan hücrelerinin toparlanmasına engrafman denir. Engrafman öncesi dönemde hastaların nötropenik olması, almış oldukları hazırlık rejimi, o dönemde yapılan girişimler veya direk hastalığın kendisi ile ilişkili olarak lokal veya sistemik enfeksiyonlar sıkça görülmekte ve hastaların akut faz reaktanlarında yükseklik görülmektedir. En sık kullanılan akut faz reaktanları C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonindir.

Bu preengrafman döneminde, bazı hastaların hiçbir enfeksiyon belirtisi olmamasına rağmen CRP değerlerinde yükseklik saptanması klinik pratiğimizde dikkat çekmektedir. Literatürde de engrafman sendromu (ES) olan hastalarda, olmayanlara göre CRP değerlerinin daha yüksek saptandığı gösterilmiş olup, ES olmayan hastalarda da yüksek saptanmıştır ⁴. CRP yüksekliğinin temelinde inflamatuvar sitokinlerin artışı olması ve benzer bir durumun da engrafman döneminde yaşanması nedeniyle çalışmamızda nötrofil engrafmanı ile CRP yüksekliği arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL MYELOM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Plazma hücre hastalıkları; MM, plazmositom, plazma hücreli lösemi ve Waldenström makroglobulinemisi gibi malign hastalıkları, hafif zincir amiloidoz , hafif zincir depo hastalıkları ve POEMS (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal gammopati ve Deri değişiklikleri) sendromu gibi düşük tümör yüklü hastalıkları ve MGUS (Monoklonal gammopathy of undetermined significance: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamapati) ve “Smoldering Multiple Myelom” (SMM: Asemptomatik multipl miyelom) gibi premalign tabloları içerir. B hücresi/Plazma hücresinin bir klonunun kontrolsüz çoğalması plazma hücre hastalıklarına (diskrazilerine) yol açar. Bu grup hastalıklar oldukça geniş spektrumlu biyoloji ve hastalık prezantasyonuna sahip olmakla birlikte en önemli ortak özellikleri M protein olarak adlandırdığımız monoklonal protein (immunglobulin veya komponenti) salgılamalarıdır ⁵. Bu grup hastalıklar plazma hücre diskrazileri, monoklonal gamapatiler, paraproteinemiler, disproteinemiler gibi çeşitli eşdeğer isimler ile adlandırılabilirler ⁶.

Multiple myelom; kemik yıkımı, böbrek yetmezliği, anemi, kemik iliği yetmezliği ile giden plazma hücrelerinin klonal, malign bir hastalığıdır. Multipl myelom ve myelom birbirlerinin yerine kullanılabilir.

MM, tüm yeni tanı kanserlerin %1,8'i ve tüm kanserden ölümlerin de %2,1'ini oluşturur. Hayat boyu myeloma yakalanma ihtimali %0,8'dir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre insidansı beyaz erkeklerde 100,000'de 7.8, beyaz kadınlarda 100,000'de 4.6 olarak bulunmuş olup, sayılar Hispanikler'de benzer, siyahlarda daha yüksek, Asyalılar'da ise daha düşük saptanmıştır ¹. ABD'de her yıl yaklaşık 32000 kişi MM tanısı almakta ve yaklaşık 12000 kişi hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Erkek kadın oranı yaklaşık 3:2 olarak saptanmıştır ⁷. Ortanca ölüm yaşı 75, beş yıllık sağkalım %52'dir ^{1 8}. Tanıda hastaların median yaşı 66, tanı anında hastaların %2'si 40 yaşın altında, %38'i 70 yaşın üstündedir ⁹.

Ülkemiz verileri güvenilir bir şekilde elde olmadığından, özellikle ABD verilerinden yola çıkarak Türk Hematoloji Derneği (THD) tarafından her yıl ülkemizde yaklaşık 7500 hastanın MM tanısı alacağı ve her yıl 3000 kişinin hastalık nedeni ile hayatını kaybedeceğini öngörülmektedir ². Multipl myelomlu hemen hemen tüm hastalar MGUS olarak adlandırılan asemptomatik pre-malign bir aşamadan evrilir ¹⁰. MGUS, 50 yaşın üzerindeki nüfusun %

3'ünden fazlasında bulunur ve yılda % 1 oranında multipl myelom veya ilgili malignitelere ilerler.

SMM; MGUS ile MM arasında, aşikar myelom bulgularının olmadığı bir ara klinik aşamadır. SMM, teşhisten sonraki ilk 5 yıl boyunca yılda yaklaşık % 10, gelecek 5 yıl boyunca yılda % 3 ve daha sonra yılda % 1.5 oranında MM'ye ilerler ^{11 12}.

2.2. MULTİPL MYELOM'DA ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

2.2.1. Plazma Hücresi ve İmmünglobulinler

Tüm beyaz kan hücreleri hemopoietik kök hücrelerden (HSC) türetilir. HSC'ler ilk önce myeloid ve lenfoid progenitör hücreleri üretme yeteneği olan multipotent progenitör hücrelere yol açar.

İnsanlarda yaşam boyunca önce gebelik sırasında karaciğerde ve daha sonra kemik iliğinde yeni B hücreleri üretilir ¹³. Plazma hücreleri, B hücrelerinden gelişir. B hücreleri ise kemik iliğinde bulunan lenfoid kök hücreden köken alır. Prekürsör B hücreleri Pro B hücrelerinden matür naiv B hücrelerine değin kemik iliğinde antijenik uyarımdan bağımsız bir gelişme dönemi geçirir ve preimmün immünglobulin (Ig) repertuarı oluşur. Periferik kana geçen matür naiv B hücrelerinin periferik lenfoid organlarda antijenle karşılaştıktan sonra farklılaşma göstererek matürasyonu ile plazma hücreleri ortaya çıkar. Terminal B hücre farklılaşması, bir başka deyişle antikör üreten plazma hücre oluşumu insanda yine kemik iliğinde gerçekleşmektedir ¹⁴.

Kemik iliğinde, pluripotent hematopoietik kök hücreden, öncül lenfoid kök hücre gelişir. Bilinen en öncül lenfoid hücre pro-B hücresidir. Pro-B hücrelerinde immünglobulin ağır zincir gen düzenlenmesi olduktan sonra bu hücre pre-B hücre adı alır. Pre-B hücrelerinde sitoplazmik μ (sitoplazmik Ig M ağır zinciri) tespit edilebilir. Bunu hafif zincir gen düzenlenmesi izler. Pre-B hücreleri hafif zincir olarak öncelikle kappa'yı (κ) oluşturmaya çalışır. Kappa'yı oluşturmamayan hücrelerde lambda (λ) yapımı görülür. Hafif zincir gen düzenlenmesi ve Ig hafif zincir yapımı sonrası B hücre zarında ilk kez IgM saptanabilir. Membran immünglobülin'i antijenik uyarımda işlev gören B hücre reseptörüdür (BCR). Membranda IgM saptanan bu hücre immatür B hücresidir ¹⁴. İmmatür B Hücre (IgM+) negatif seleksiyondan geçerek olgunlaşmasını tamamlar ve matür naiv B hücre halini alır. Matür naiv B hücre antijenle karşılaşmamış B hücresidir. IgM+, IgD+ matür naiv B hücre kemik iliğinden ayrılıp periferik kana geçer ve periferik kandaki B lenfositlerinin

çoğunluğunu (%60-70) oluşturur ¹⁵. Matür naiv B lenfositleri periferik lenfoid organlarda antijenik uyarıya yanıt olarak antikor yapan plazma hücreleri ve bellek B hücrelerine dönüşeceklerdir ^{14 16}.

B hücreleri, antijenik uyarıya karşı milyonlarca farklı aminoasit dizilimi olan ve milyonlarca farklı, özgül, belirli antijen bağlayıcı yerleri olan antikorlar oluşturma kapasitesine sahip olan plazma hücrelerine dönüşür. Antikorlar immünglobulin yapısındadırlar. Ig, ağır (H) ve hafif (L) zincirleri, değişken (variabl, V) ve sabit (C) kısımlardan meydana gelir. Ig V bölgesi bir çift VH(variabl ağır zincir segmenti) ve VL(variabl hafif zincir segmenti) kısmından oluşmuştur. Bu şekilde Ig molekülünün 2 antijen bağlanma yeri bulunur. Ig C bölgesi ise genel olarak CH1, CH2, CH3, CH4, ile CL kısımlarından oluşur. 5 tür immünoglobulin bulunur. Farklı oluşturan ağır zincir kısmıdır. Ig G, Ig A, Ig M, Ig D ve Ig E, moleküllerinde ağır zincir olarak sırasıyla γ , α , μ , δ , ϵ , ağır zincirleri bulunur ¹⁴.

Somatik Hipermutasyon: Periferik lenfoid organlarda antijenle ilk karşılaşma sonrasında B hücreleri düşük afiniteli Ig M antikorları oluştururlar. Yüksek afiniteli antikorların oluşması germinal merkezde antijen seleksiyonu ve somatik hipermutasyon sonrası görülür. Karşılaşılan antijene en uygun antikoru yapılabilmesi, somatik hipermutasyon olarak bilinen ve birçok kez yinelenen antikor oluşturma süreci ile mümkün olmaktadır. Somatik hipermutasyon ile karşılaşılan antijene en uygun antikoru yapacak B hücresi seçilir. Germinal merkezde genellikle tek baz değişimli nokta mutasyonları ile en uygun variabl bölgeye sahip antikor oluşturulur. Birçok kez yinelenen bir süreç içinde somatik hipermutasyon ile Ig V bölge genlerinde oluşan deoksiribo nükleik asit (DNA) modifikasyonu daha özgül yüksek afiniteli antikorlar yapılmasını mümkün kılar ¹⁶.

İzotip Değişimi: Antijenle ilk karşılaşmada oluşan daha düşük afiniteli IgM antikorlardan sonra, yinelenen antijenik uyarımla yüksek afiniteli Ig G, Ig A, Ig E antikorları oluşmaktadır. Bunun için ilk oluşan Ig M antikorlardaki sabit bölge ($C\mu$) yerini ikincil immün yanıtta $C\gamma$, $C\alpha$ veya $C\epsilon$ sabit bölgeleri almaktadır. Böylece oluşan antikoru özgüllüğü korunarak farklı işlev ve izotipik yapıda antikorlar üretilmiş olur.

Germinal merkez'de antijenik uyarıya bağlı lenfosit hücre klonunun seçilmesi, somatik hipermutasyon ve Ig H zincir C bölgesi izotipik değişimi ile yüksek afiniteli antikorların oluşumu afinite matürasyonu olarak bilinmektedir. Afinite matürasyonu olarak bilinen bu süreçte B hücreleri birçok kez antijenle karşılaşmakta, somatik hipermutasyon ve

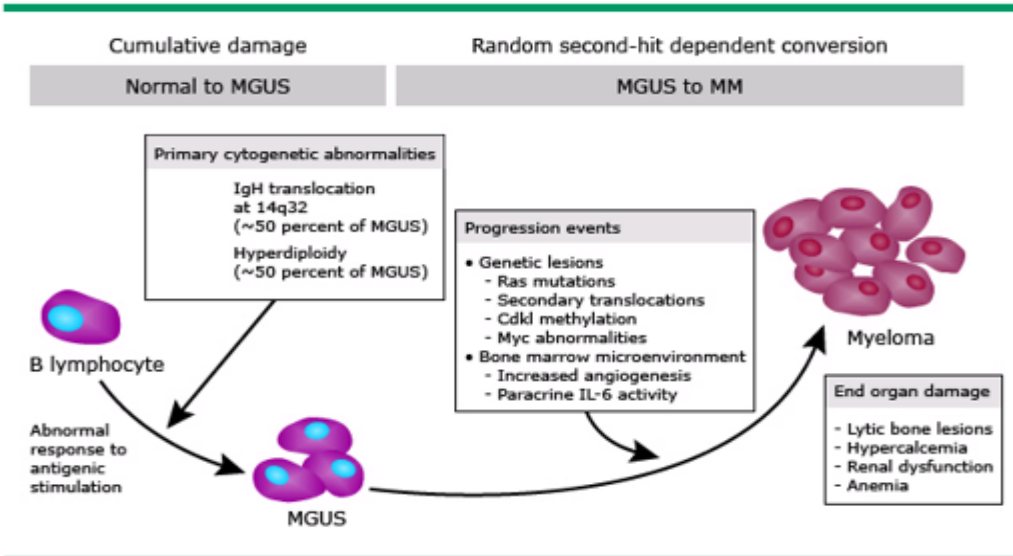
immünoglobülin izotipik değişim rekombinasyonu ile DNA modifikasyonları gerçekleşmektedir. Germinal merkezdeki bu DNA değişimleri nedeniyle normal B hücrelerinde immün yanıt sırasında mutasyon görülmesi 10^6 kat fazladır¹⁴.

2.2.2. Önemi Belirsiz Monoklonal Gamapati (MGUS) Oluşumu

MM patobiyolojisi, plazma hücresi kaynaklı malign bir klonun replikasyonuna yol açan karmaşık bir süreçtir. Bu yoldaki bazı adımlar açıklanmış olsa da, birçoğu bilinmemektedir. Neredeyse tüm MM vakalarından önce, MGUS olarak bilinen premalign bir plazma hücresi proliferatif bozukluğu vardır.

MGUS'tan MM'ye ilerleme, gen mutasyonlarını, translokasyonlarını ve kemik iliği mikro çevresindeki değişiklikleri içeren genetik lezyonlar yoluyla rastgele gerçekleşir. Semptomlar bu aşamada başlar ve plazma hücresi infiltrasyonu başlar^{17 18}. Monoklonal gamapati'nin saptanabilmesi için 10^9 klonal plazma hücresi bulunması gerekir.

The pathogenesis of multiple myeloma



The pathogenesis of multiple myeloma (MM) is complex, but appears to follow a two-step model of progression. First, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) develops as a result of genetic changes, some of which are thought to be the product of an abnormal response to antigenic stimulation. A second event, occurring at random rather than through cumulative damage, results in the accumulation of tumor cells and progression to MM. End organ damage is related to the infiltration of plasma cells into the bone or other organs or to kidney damage from excess light chains.

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM: multiple myeloma.

Modified with permission from: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606. Copyright © 2009 American Academy for Cancer Research.

Şekil 1. Multipl Myleom Patogenezisi¹⁹

Epidemiyolojik veriler genetik yatkınlığın yanı sıra yaşlılık, immünsupresyon ve çevresel maruziyetler gibi diğer potansiyel risk faktörlerini de ortaya koymaktadır. Hormonal faktörler rol oynayabilir, çünkü kadınlarda erkeklere kıyasla yaşa özel yaygınlık oranları daha düşüktür ¹⁹.

Radyasyon, benzen ve diğer organik çözücüler, herbisitler ve böcek öldürücülere maruz kalmak da rol oynayabilir. Ancak, bu risk faktörlerinin her biri için bildirilen vaka sayısı azdır.

Atom bombası mağdurları arasında MM riskine ilişkin veriler karışıktır. Bazı çalışmalar, 50 rad'den fazla radyasyona maruz kalan atom bombası mağdurlarında, 20 yaşın altındaki ve bombaya yakın olanlarda MM riskinin arttığını bildirirken ²⁰, bazıları ise atom bombasına maruz kaldıktan sonra MM riskinde artış olduğuna dair çok az kanıt olduğunu bildirmektedir ²¹. Ancak yüksek dozda uzun süreli radyasyona maruz kalan radyologların MM riskinin arttığı gösterilmiştir ²².

Bu risk faktörlerine ilişkin kesin bir durum için daha fazla veri gerekli olmakla birlikte, bu ajanlara maruz kalmanın sınırlandırılması uygun olacaktır.

Hepsi olmasa da çoğu MGUS ve MM vakası, Floresan İnsitu Hibridizasyon (FISH), çok renkli spektral karyotipleme, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon veya gen ekspresyon profili ile tespit edilebilen kromozomal anormalliklere sahiptir ²³.

MGUS vakalarının yaklaşık yarısına, immünoglobulin sınıf değiştirme sırasında meydana gelen translokasyon olayları neden olabilir. Bu translokasyonlar 14q32 kromozomu üzerindeki immünoglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu etkiler ve IgH lokusunun yanında bir onkogenin yan yana konumlanmasıyla sonuçlanır. Bu, etkilenen onkogenin anormal ifadesiyle sonuçlanır ve bu translokasyonun ürünleri daha sonra büyümeyi ve replikasyonu teşvik etmek için transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri ve hücre döngüsü aracılı olarak işlev görür ^{24 25}.

IgH'yi içeren translokasyonları olmayan MGUS olgularının çoğu, trizomi varlığı ile ortaya çıkan genetik instabilite göstermektedir ²⁶. Bu MGUS alt kümesi, IgH translokasyonsuz MGUS veya hiperdiploid MGUS olarak adlandırılır. Hiperdiploidi, klonal hücre popülasyonunda çok sayıda kromozom (trizomi) kazanımını ifade eder. MM'deki hiperdiploidi, 1, 13 ve 21 kromozomları hariç olmak üzere tipik olarak bir veya daha fazla tek sayılı kromozomu içerir. Bu genler, MGUS klonuna yol açan büyümeyi ve çoğalmayı teşvik edebilir.

Yukarıda açıklanan sitogenetik anormallikleri tetikleyen olaylar bilinmemektedir, ancak bu tür değişiklikler için tetikleyicinin antijenik stimülasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Antijenik bir uyarının plazma hücreleri için anormal, sürekli, proliferatif bir sinyal üretmesinin nedeni belirsizdir. Bununla birlikte, bu plazma hücrelerinin proliferatif oranındaki artış, standart onarım mekanizmalarından kaçınan kromozomal hasar riskini artırır. Enfeksiyona / maruziyete karşı bu arttırılmış yanıt için potansiyel mekanizmalar arasında Toll Like Reseptörler'in (TLR'ler) anormal ekspresyonu ve plazma hücrelerinde İnterlökin-6 (IL-6) reseptörlerinin aşırı ekspresyonu bulunur.

TLR'ler hücre yüzeyinde mikrobiyal enfeksiyonu tespit eden ve bunlara yanıt veren moleküllerdir. Bunlar, spesifik olmayan veya "doğuştan gelen" bağışıklık savunmamızın bir bileşenidir ve antijenler üzerindeki moleküler modelleri tanıyan reseptörler olarak işlev görürler. İn vitro çalışmalar, insan myelom hücre dizilerinin ve primer myelom hücrelerinin çok çeşitli TLR'ler ifade ettiğini göstermektedir ²⁷. TLR'ye özgü ligandlar, artmış myelom hücresi çoğalmasına, sağ kalmasına ve deksametazon ile indüklenen apoptoza karşı direnç neden olmaktadır ²⁸.

IL-6, hem normal hem de anormal plazma hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını teşvik eden bir sitokindir. Myelom hücrelerinin hayatta kalması için IL-6'nın gerekli olduğu görülmektedir ²⁹. Normal plazma hücreleri ile karşılaştırıldığında MGUS'taki plazma hücreleri, IL-6 reseptör alfa zincirinin (CD126) aşırı ekspresyonunu gösterir ³⁰.

2.2.3.MGUS'un Multipl Myelom'a Progresyonu

MGUS'lu tüm hastalarda MM gelişmediğinden, MGUS ile sonuçlanan ilk genetik değişiklikler MM gelişimi için gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. MGUS semptomatik MM'ye tutarlı bir yıllık oranda ilerleyerek bu ilerlemenin "rastgele ikinci vuruş" modeli ile açıklanabileceğini düşündürmektedir ¹⁸. İlerleme riski, önceden bilinen MGUS süresine bakılmaksızın benzerdir, bu da ilerlemeden sorumlu ikinci vuruşun kümülatif hasar değil rastgele bir olay olduğunu düşündürür. Bazı olaylar, bu "ikinci vuruş" olarak işlev görebilir ve bu da tümör yükünün artmasına neden olabilir ³¹. Bunlar: Ek genetik değişiklikler, hücre döngüsü düzensizliğine bağlı artan hücre proliferasyonu, programlanmış hücre ölümünün önlenmesi, kemik iliği mikro ortamındaki değişikliklerdir. Bununla birlikte, olayların sırası net değildir.

Literatürde bildirilen ikincil sitogenetik olaylar arasında sekonder IgH translokasyonları, 17p13'teki delesyonlar (p53 tümör baskılayıcı genin lokusu), Ras genlerinin mutasyonları, nükleer faktör kappa B (NF-kB) Aktivasyonu, Myelositomatozis (Myc) geni anormallikler bulunur^{32 33 34 35}.

Hücre siklus disregülasyonunda ise siklin proteinlerinin anormal ekspresyonu ve normalde hücre döngüsü ilerlemesini engelleyen fosforilasyon ve retinoblastom yolunun inaktivasyonu ile hücre döngüsü ilerlemesi rol oynayabilir¹⁹.

Apoptoz kaybında da; anormal IL-6 ekspresyonu^{36 37}, anti-apoptotik protein B-cell lenfoma-2'nin (Bcl-2) aşırı ekspresyonu³⁸, ölümle ilişkili protein (DAP) kinaz promoterinin hipermetilasyonunu³⁹, Fas (CD95) genindeki nokta mutasyon^{40 41}, tümör nekroz faktörüne bağlı apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) ile osteoprotegerin'nin (OPG) bağlanması sonucu myelom hücrelerinin apoptozunun indüksiyonunu inhibisyonu⁴² gibi mekanizmalar gösterilmiştir.

Kemik iliği mikroçevresindeki çok sayıda değişiklik (anjyogenez indüksiyonu⁴³, hücre aracılı bağışıklığın baskılanması⁴⁴, IL-6 ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi sitokinleri içeren parakrin döngü⁴⁵, kemik iliği stromal hücre kaynaklı eksozomlarla tümör büyümesinin modülasyonu⁴⁶) MGUS'un MM'ye ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir:

Ayrıca çalışmalar, myelom tanısı sırasında çoklu alt klonların varlığını göstermektedir. Hastalık seyrinin herhangi bir noktasında, belirli bir klon maligniteye hakimdir⁴⁷. Tedavi ile, baskın klon neredeyse ortadan kaldırılabilirken, nüksetme sırasında farklı özelliklere sahip yeni bir alt klon baskın klon olarak ortaya çıkabilir. Bu alternatif klonal baskınlık paterni, ilaç direncinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur ve nihai baskın klon, tüm tedavi formlarına tamamen refrakter olan bir klon olabilir.

Varolan tüm genetik ve moleküler bulgular aberan ve klonal plazma hücrelerinin genişlediğini, genetik lezyon ve kararsızlığın aşama aşama, evre evre artıp birikerek MGUS→SMM→MM→Plazma hücreli lösemi / Ekstrameduller Plazmositom'a değin çok aşamalı bir gidişin olduğunu göstermektedir¹⁶.

Multipl myelomda kemik iliğinde yaygın plazmasitozisi oluşturan malign plazma hücreleri genellikle en uç farklılaşma aşamasına erişmiş CD138+ CD56+ CD38+ özellik taşıyan hücrelerdir⁴⁸.

CD38; timositler, immatür myeloid hücreler ve hematopoetik kök hücrelerin alt kümelerinde de bulunan bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. CD38, substratı nikotinamid adenin

dinükleotid (NAD) olan ADP-ribozil siklazdır. Enzimatik fonksiyonuna ek olarak CD38, kalsiyum mobilizasyonu, sinyal transdüksiyonu ve adezyonla da ilgilidir ⁴⁹.

Syndecan-1 olarak da adlandırılan CD138, yapışma molekülü olarak işlev gören bir heparan sülfat proteoglikandır; plazma hücreleri için yararlı bir tanı işareti olarak işlev görür ⁵⁰.

2.3.MULTİPL MYELOM'DA KLİNİK

Multipl myelom, tipik olarak monoklonal immünglobulin üreten neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğini infitre etmesi ile karakterize bir hastalıktır. Kemik iliği infiltrasyonu ve monoklonal immünglobulinlerin neden olduğu hasarların klinik etkileri ile bulgu verir ve tanı konur. Aşağıdaki klinik durumların bir veya birkaçının olması durumunda MM'den şüphelenilmeli ve ileri incelemeler yapılmalıdır:

- Rutin direk grafilerde veya başka sebeplerle yapılan görüntülemelerde kemiklerde litik lezyonlar ve kemik ağrısı
- Artmış total serum ve /veya idrar proteini
- Maligniteyi destekleyen sistemik semptom ve bulgular; anemi, halsizlik, kilo kaybı gibi
- İnsidental olarak saptanan ya da semptomatik hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği, nadir olarak nefrotik sendrom

2.3.1.Anemi

Tanı sırasında %73 ve hastalık seyrinde herhangi bir zamanda % 97 oranında normositik, normokromik anemi (hemoglobin ≤ 12 g / dL) bulunur ⁵¹. Hastalardaki halsizlik yorgunluk gibi semptomların en yaygın sebebidir.

Malign plazma hücreleri ile kalabalıklaşan kemik iliği nedeniyle anemi, hematopoetik dokunun tümörle yer değiştirmesi ve kemik iliği mikroçevresinin bozulması nedeniyle yaygın bir sonuçtur ⁵². Altta yatan diğer patofizyolojik mekanizmalar kronik hastalık anemisi , göreceli eritropoietin (EPO) eksikliği (kısmen böbrek yetmezliği nedeniyle) ve kemoterapinin myelosüpresif etkileridir, ancak başka birçok faktör myelomda anemiye açıklayabilir veya katkıda bulunabilir ⁵³. Demir, B12, folik asit eksikliği bunlardan birkaçıdır.

2.3.2.Kemik Lezyonları

Osteolitik kemik hastalığı, MM'nin kemik ağrısı ve patolojik kırıklara neden olabilen önemli bir özelliğidir.

MM ile ilişkili kemik ağrısı tanı anında hastaların yaklaşık %60'ında görülür⁹. MM ile ilişkili ağrı tipik olarak, ekstremiteler yerine merkezi iskeletini (sırt, boyun, omuzlar, pelvis, kalça) içerir, genellikle hareket nedeniyle oluşur ve uyku sırasında geceleri daha az görülür ancak pozisyon değişikliği ile ortaya çıkabilir, genellikle hafif veya orta şiddettedir ancak yüzde 10'a kadar şiddetli olabilir. Vertebral çökme nedeniyle hastanın boyu birkaç cm kısalabilir. Kemik ağrısı ayrıca plazmositomaları yansıtabilir.

MGUS'ta kemik metabolizmasında anormallikleri gösteren bazı veriler olmasına rağmen, osteolitik kemik lezyonlarının varlığı aktif malignitenin başlangıcına işaret eder. MM'nin karakteristik litik kemik lezyonlarının patogenezinde osteoklastların ve osteoblastların aktivitesi arasındaki dengesizliğin aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu dengesizliğe hem osteoklastik aktivitenin artması hem de (diğer malignitelerin aksine) osteoblastik aktivitenin belirgin bir şekilde bastırılması neden olur. Osteoklastik aktivitedeki bu artış ayrıca multipl myelomda yaygın olarak bulunan hiperkalsemiye aracılık eder⁵².

2.3.3.Böbrek Yetmezliği

Tanı konulan hastaların neredeyse yarısında serum kreatinin konsantrasyonu artar (ve yaklaşık %20 oranında $> 2 \text{ mg / dL}$) ve böbrek yetmezliği MM'nin ortaya çıkış bulgusu olabilir^{9 54}. Şiddetli böbrek yetmezliği, erken ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir⁵⁵.

Plazma hücresi diskrazilerinde meydana gelen tübülointerstisyel böbrek hasarı; izole proksimal tübül epitel hücre sitotoksitesi, tübülointerstisyel nefrit ve cast nefropatisini (myelom böbreği olarak da bilinir) içerir⁵⁶. En sık görülen böbrek hasarı formu, sıklıkla akut böbrek hasarına yol açan, cast nefropatisidir⁵⁷.

MM'deki diğer böbrek yetmezliği sebepleri arasında hiperkalsemi, amiloidoz, hiperürisemi, kontrast kullanımı ve tedavide kullanılan nefrotoksik ajanlar yer almaktadır.

2.3.4.Hiperkalsemi

Tanı anında yaklaşık %28 hastada hiperkalsemi (%13 ünde $>11 \text{ mg/dl}$) saptananan çalışmalar mevcuttur. İyonize kalsiyum, hastanın yüksek serum kalsiyum seviyesine rağmen

hiperkalsemi belirtisi yoksa ölçülmelidir. Çünkü M proteininin kalsiyum ile bağlanmasına bağlı olarak serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselebileceği saptanmıştır ⁵⁸.

Hiperkalsemi; lenfotoksin, IL-6, hepatosit büyüme faktörü ve nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) gibi osteoklast aktive edici faktörlerin sonucu olarak meydana gelmektedir ⁵⁹. Ayrıca böbrek yetmezliğinin olması da hiperkalsemiye katkıda bulunabilir.

2.3.5.Nörolojik Bozukluklar

Plazmositom veya litik kemik lezyonlarına bağlı vertebral fraktürler, spinal kord yaralanması bulguları olan parestezi, kas gücü kaybı, idrar ve gayta inkontinansına sebep olabilir. Ayrıca nadiren kranial plazmositomu ve kafatasını tutan litik lezyonları olanlarda, santral sinir sistemi ilişkili nörolojik bulgular da meydana gelebilir.

Oronazal kanama, bulanık görme, kalp yetmezliği, konfüzyon ve çeşitli nörolojik bulgulara sebep olan hiperviskozite sendromu görülebilir ve bu genellikle çok nadiren görülen IgM myelom ile ilişkilidir ⁶⁰.

Periferik nöropati tanı anında nadiren olabilir ve genellikle eşlik eden AL amiloidoza bağlıdır. Ancak POEMS Sendromu'nda da görülebilmektedir. MM tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi olarak da periferik nöropati görülebilmektedir.

2.3.6.Enfeksiyon

Streptococcus pneumoniae ve gram negatif organizmalar en sık görülen patojenlerdir. Hastalarda immün disfonksiyon ve fiziksel faktörlerin kombinasyonu nedeniyle enfeksiyon riski artar. İmmün disfonksiyon; bozulmuş lenfosit fonksiyonu, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanması ve monoklonal gamaglobülinlerin artmasına bağlı poliklonal gamaglobülinlerde baskılanma ile giden ve 'immün parezi' şeklinde adlandırılan hipogamaglobulinemiden kaynaklanır. Ayrıca tedavi ilişkili nötropeni, santral venöz kateterizasyon, komorbid hastalıklar enfeksiyona katkıda bulunan diğer nedenlerden bazılarıdır. Fiziksel faktörler arasında da patolojik kırıklara sekonder, göğüs kafesi ve omurga ağırları nedeniyle oluşan hipoventilasyon sayılabilir ².

2.4. MULTİPL MYELOM'DA LABORATUVAR BULGULARI, GÖRÜNTÜLEME, TANI, EVRELEME VE RİSK BELİRLEME

2.4.1. Laboratuvar

Multipl myelom tanısı için anamnez ve fizik muayene sonrasında periferik kan yayması, rutin biyokimyasal testler, serum ve idrar protein elektroforezi ve immünfiksasyon, serum serbest hafif zincir değerlendirmesi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, serum beta-2 mikroglobülin ve immünglobülin değerleri, konvansiyonel sitogenetik, FISH ve immünfenotiplendirme analizlerinin yapılması önerilmektedir ⁶¹.

Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımında normositik anemi saptanabilir. Tanı anında yaklaşık %73 oranında mevcuttur ⁵¹. Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 gr/dL altında olması veya 10 g/dL'nin altında olması Myelom Tanımlayıcı Olay (MTO) [(CRAB) (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları)] kriterlerinden biridir. Tanı anında alışımlı bir bulgu olmasa da hastalığın progresyon gösterdiği son dönemde lökopeni ve trombositopeni de gözlenebilir.

Biyokimyasal Analizler

Serum kalsiyum, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), beta-2 mikroglobulin düzeyleri yükseklik gösterebilirken, albümin değeri de düşük saptanabilir. Serum kalsiyumun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dL'nin üzerinde olması ve kreatinin klirensinin 40 ml/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması diğer iki Myelom Tanımlayıcı Olay kriterleri arasındadır. Albumin, LDH ve Beta-2 mikroglobulin düzeyleri de hastalık evrelendirilmesinde kullanılmakta olup prognostik öneme sahiptir.

Tam İdrar Analizi

Tam idrar analizi primer olarak idrarda albümini saptayabilmekte olup multipl myelomda eğer böbrek hasarı cast nefropatisi ise idrardaki Bence Jones proteinürisini tipik olarak göstermez. Ancak böbrek hasarı; AL amiloidoz veya hafif zincir depozit hastalığı ise idrar dipstick testi pozitif saptanabilir çünkü idrar proteininin çoğu albümindir. Bence Jones

proteinürisi olan hastalarda 24 saatlik idrarda bakılan protein yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle tam idrar analizi, multipl myelomdan şüphelenilen hastalarda bu durum dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Akut Faz Reaktanları

M proteini serum viskozitesini ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESH) artırabilir. ESH, MM'da %84 hastada > 20 mm / saat ve hastalarının üçte birinde > 100 ml /saat'tir ⁵⁹. Hastaların tanı anında bakılan ESH değerleri, Durie Salmon evreleri ile korele olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca CRP, IL-6 gibi diğer akut faz reaktanları da yüksek saptanabilmektedir ⁶².

Periferik Kan Yayması

Periferik kan yaymasında hastaların %50'den fazlasında rulo formasyonu, %20'sinde lökopeni ve %5'inde trombositopeni saptanır ⁹. Rulo formasyonu, M proteinine bağlı eritrositlerin para dizisi gibi üst üste gelmesidir. Hafif zincir myelom hastalıklarında periferik kan yaymasında rulo formasyonu görülmez ⁶³. Plazma hücreleri nadiren görülebilir. Kan sayımında ise saptanabilir plazma hücre sayısı (100 hücre/ μ L) %10 oranında görülür ⁵⁹. Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %20 veya üzerinde olması veya periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 2000/ μ L'nin üzerinde olması durumunda ise plazma hücreli lösemi tanısı koyulur .

Monoklonal Protein Saptanması

Multipl myelom hastalarının çoğunda, malign plazma hücreleri tarafından sekrete edilen serum serbest hafif zincir ölçümü (FLC) ve/veya serum protein elektroforezi (SPE) ve immunifikasyonu (SİE) ve/veya 24 saatlik idrar protein elektroforezi (İPE) ve immunifikasyonu (İİE) ile saptanan monoklonal (M) proteini vardır.

Monoklonal gamapatilerde; SPE'de dansitometride gama, beta veya alfa-2 bölgesinde sivri, dar bir pik oluşur. Agaroz jelde lokalize, dens bir bant şeklinde görülür. SİE ile de M protein varlığı ve tipi doğrulanır. Ayrıca serum ve idrar M protein miktarı; MGUS ve Smoldering Myelom sınıflamasında; multipl myelom tedaviye yanıt değerlendirmesinde ve relapsın saptanmasında kullanıldığından kantitatif olarak da ölçülür.

Serum serbest kappa ve lambda ölçümü yapılır ve kappa/lambda oranı normalde 0,26-1,65 arasında iken, monoklonal hafif zincir üreten bir plazma hücre hastalığı durumunda bu oran anormal saptanır. Son dönem böbrek yetmezliğinde normal değerler 0,37-3,1 olarak kabul edilmektedir ².

SPE, MM hastalarının yaklaşık %80'inde lokalize bir bant veya pik gösterir. SİE ile hassasiyet %90'ın üzerine çıkar. Ek olarak, serum FLC analizi veya idrar M protein çalışmaları (İPE ve İİE) yapılırsa, duyarlılık %97'ye veya daha fazlasına yükselir ⁹.

Malign plazma hücreleri sadece ağır zincir, sadece hafif zincir veya her ikisini birden sekrete edebilir. IgG %52 oranı ile en sık saptanan ağır zincirdir ve bunu sırasıyla IgA (%20), hafif zincir (%16), IgD (%2) ve IgM (%1) izlemektedir. Kappa da lambdadan daha fazla sıklıkta saptanır ⁹. Yaklaşık %16 hasta sadece hafif zincir sekrete eder. Bu hastalarda normal ağır zincir üretimi baskılanabileceğinden total protein genellikle normaldir hatta düşük de saptanabilir. SPE, SİE, İPE, İİE ve FLC analizi ile saptanabilir M proteini olmayan hastaların 'non-sekretuar myelom' olduğu düşünülmektedir. Non-sekretuar myelom hastaların yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır ⁶⁴.

Hastaların %91'inde bir ve %73'ünde her iki M protein olmayan immünglobulinde (örneğin; IgG myelom için IgA ve IgM'de) azalma saptanır ⁹.

Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsisi

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, MM tanısında anahtar rol oynamaktadır. Plazma hücreleri, Hemotoksilen-Eozin boyası ile biyopside ve Wright boyası ile aspiratta görülebilir ⁶⁵. Plazma hücre oranına bakılır ve bu oran MM tanısında ve tedavi yanıt değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Myelom Tanımlayıcı Olay pozitif saptanıp da plazma hücre oranı düşük olan hastalarda, yamasal tutulum nedeniyle plazma hücre oranı düşük saptanmış olabileceğinden kemik iliği aspirasyon ve biyopsisini tekrarlamak gerekebilir. Eğer kemik iliği aspirasyonunda ve biyopside farklı plazma hücre oranları saptanırsa yüksek olan değer doğru kabul edilmelidir ⁶⁶.

Morfolojik olarak plazma hücrelerinin özellikleri olgunluklarına göre değişebilir. Olgun plazma hücreleri çok miktarda bazofilik sitoplazmaya sahip olup ovaldir. Çekirdek yuvarlaktır ve eksantrik olarak belirgin bir perinükleer hof mevcuttur ve nükleoli yoktur. Olgunlaşmamış plazma hücreleri ise nükleer kromatin, belirgin nükleoller ve yüksek nükleer/sitoplazma oranına sahiptir ⁶⁶.

İmmunfenotipik olarak ise plazma hücrelerini saptamak için immunhistokimyasal boyama, immunflorasan çalışmalar ve akış sitometri kullanılabilir. Temel özellikleri:

-kappa veya lambda hafif zincir varlığı, ancak her ikisinin birden olmaması

-yüzey immunglobulininin yokluğu,

-bazı normal plazma hücre markerlarının (CD79a, VS38c, CD138 ve CD38) ekspresyonu

-çoğu zaman CD19 bulunmaması,

-CD4 (genellikle negatif) ve CD56 (genellikle pozitif) değişken olarak saptanmasıdır ⁶⁷.

Kemik iliğinde normal kappa/lambda oranı 2:1'dir. 4:1'den yüksek veya 1:2'den düşük olması durumunda sırasıyla kappa veya lambda monoklonalitesinden bahsedilir ⁶⁶.

Sitogenetik

FİSH gibi hassas moleküler genetik teknikler ile anormallikler saptanabilirken, konvansiyonel karyotipleme ile hastaların sadece %20-30'ünde anormallik saptanabilmektedir ^{66 61}. Günümüzde bazı merkezler multipl myelomda metafaz elde edilmesindeki sorunlardan dolayı konvansiyonel karyotipleme (sitogenetik) yapmayı bırakmıştır. FİSH ile del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q veya del1p anomalisi saptanan hastalar yüksek riskli hastalardır ve MM olgularının %25'ini oluşturur. Bu değişikliklerden en sık görülenleri del17p, t(4;14) olup, t(14;16), t(14;20) daha az sıklıkta görülürler. Eğer yukarıda sıralanan FİSH analizlerin hepsi yapılamıyor (trizomi problemleri dahil) ve bir seçim yapmak gerekiyorsa, del17p ve t(4;14) en önemli incelemeleri oluştururlar ².

2.4.2.Görüntüleme

Kesitsel görüntülemeler, düz radyografilerden daha hassas olması nedeniyle günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Bu amaçla, tüm vücut düşük doz kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), tüm vücut pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi (PET/BT), tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya omurga ve pelvis MRG kullanılır. Hastanın klinik durumuna göre seçilecek görüntüleme yöntemine karar verilir. Yeni tanı MM'de, kemik tutulumunun temel değerlendirmesi için nisbeten hızlı, kullanışlı ve hassas olan tüm vücut düşük doz kontrastlı BT kullanılabilir. SMM'den şüphelenilen hastalarda tüm vücut MRG, özellikle kemik lezyonlarının olmadığını doğrulamak için kullanılır. MRG, fokal kemik iliği lezyonlarını göstermede BT ve PET/BT'den daha hassastır. Ayrıca radyasyon

maruziyeti olmaması nedeniyle avantajlıdır ancak daha uzun sürmesi ve maliyeti yüksek olması gibi dezavantajları da vardır. Ekstamedüller hastalıktan şüphelenilmesi durumunda PET/BT tercih edilebilir. Ancak yüksek maliyet ve radyasyon maruziyeti söz konusudur. Omurilik tutulumu ya da kord kompresyonu şüphesi varlığında MRG tercih edilebilir. Ayrıca soliter plazmositom veya SMM tanısı koyulabilmesi için MRG veya PET/BT rutin olarak yapılmalıdır ⁶⁸.

2.4.3.Tanı

2014 yılında Multipl Myelom tanı kriterleri İMWG (İnternational Myeloma Working Group, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) tarafından güncellenmiştir ve MGUS (Tablo 1) , SMM ve MM (Tablo 2) aşağıda gösterilmiştir. Ayrıca tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına, 2014’de yapılan revizyon ile SLiM kriterleri eklenmiş olup CRAB ve SLiM, Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MTO) adlandırılmaktadır (Tablo 3) ⁶⁵.

Tablo 1. MGUS (Önemi Belirsiz Monoklonal Gamapati) Tanı Kriterleri

IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı] • Serum M (Monoklonal) Proteini < 3 g/dL • Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı < %10* • İdrar M proteini < 500 mg/24 saat
IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı] • Serum M Proteini IgM < 3 g/dL • Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu < %10* • Lenfoplazmatik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması
Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı] • Anormal Serum FLC Oranı (< 0,26 veya > 1,65) : Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı > 1,65 , artmış olan lambda ise FLC Oranı < 0,26) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0.37–3.1 olarak kullanılması uygun olacaktır.) • İmmunfiksasyonda immunglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.) • Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı < %10* • İdrar M proteini < 500 mg/24 saat
Ve
Hicbir myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi

* Klonalite akış sitometri, immunhistokimya veya immunfloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmalıdır. SLiM ve CRAB (Altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtı) bir bütün olarak Myelom Tanımlayıcı Olaylar olarak isimlendirilmiştir (MTO).

Tablo 2. SMM (Smoldering Multipl Myleom) ve MM (Multipl Myelom) Tanı Kriterleri

Smoldering Multipl Myleom	Multipl Myelom
• Serum M Proteinini ≥ 3 g/dL - Veya • İdrar M Proteinini ≥ 500 mg/ 24 saat - Ve/Veya • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı % 10-60* - Ve • Amiloidozun eşlik etmemesi - Ve - Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması	• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq \%10^*$ - Veya • Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom - Ve • Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı: - En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması - Veya - En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

* Tablo 1'in açıklaması ile aynıdır.

Tablo 3. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (CRAB ve SLiM Kriterleri)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
• (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq \%60$, • (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı $\geq 100^*$, • (M) Tüm vücut MRG'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	• (C) Artmış Serum Kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, • (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, • (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, • (B) Kemik Lezyonları: Tüm Vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması. (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez.)

* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek MDE Serbest Hafif Zincir oranı bozukluğu ise özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğunun gösterilmesi ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemli olacaktır.

Plazmositolar, MM'de görülenle aynı histolojik özellikleri olan plazma hücrelerinden oluşan tümördür. Sadece kemikte meydana gelirse kemiğin soliter plazmositomi, kemik dışı yumuşak dokuda gelişirse ekstramedüller plazmositom olarak adlandırılır ⁶⁶. Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran $\%10$ 'un altında ise minimal ilik tutulumu ile seyreden soliter plazmasitom tanımını kullanmak gerekmektedir. Malign plazma hücrelerinin periferik kanda görüldüğü durumunda ise plazma hücreli lösemiden bahsedilmektedir. Soliter plazmositom ve plazma hücreli lösemi tanı kriterleri Tablo 4'de gösterilmektedir ^{2 65}.

Tablo 4. Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

Soliter Plazmasitom Tanı Kriterleri (Bütün kriterler karşılanmalı) • Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom ve • Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET-BT) ve • Uç organ hasarının olmaması ve • Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması
Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri • Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %20 veya üzerinde olması veya periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 2000/μL'nin üzerinde olması

IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı: Serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile). Tablo 5'de oligosektetuar myelom ve gerçek non-sekretuar myelom tanı kriterleri verilmiştir ^{2 65}. Ayrıca non-sekretuar myelom tanısı için kemik iliğinde en az %30 plazma hücresi görülmesi gerekmektedir ⁶⁹.

Tablo 5. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları	Serum M Proteini (g/dL)	İdrar M Proteini (mg/gun)	sFLC (sSHO)	Tutulu Hafif Zincir (mg/dL)
Oligosekteruar Myelom	<1	<200	Normal/Anormal	<10
Gerçek Non-Sekretuar Myelom	İfe negatif	İfe negatif	Normal	Normal

2.4.4. Evreleme ve Risk Belirleme

Tablo 6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1 I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi ≥3,5 g/dL II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2 ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FİSH ile kromozomal anomaliler Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi Yeni risk modellemesi (R-ISS) R-ISS evresi I.ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı
ISS'ye göre ortanca genel sağkalım ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

Evreleme için günümüzde en çok kullanılan; sitogenetik ve LDH'ı da içeren güncellenmiş haliyle Revize Uluslararası Evreleme Sistemidir (R-ISS, Revised İnternational Staging System) (Tablo 6) ^{70 71}.

Ayrıca 1975'de tanımlanan Durie-Salmon Evreleme Sistemi; hemogloblin düzeyi, serum kalsiyum düzeyi, kemik lezyonu sayısı ve M protein miktarı ölçümü ile tümör yükünü saptamaya dayalı olup kreatinin düzeyinin de alt grup olarak değerlendirildiği bir sistem olup günümüzde artık sık kullanılmamaktadır ⁷².

Multipl myelomda yüksek riski belirleyen faktörler hastaya özgül risk faktörleri ve hastalığa özgül risk faktörleri olarak ayrılmakta olup Tablo 7'de gösterilmiştir. Ayrıca yüksek

riski belirleyen hastalığa özgül faktörler arasında sitogenetik özellikler de yer almakta olup kötü prognostik ve standart risk olan sitogenetik anormallikler Tablo 8’de gösterilmiştir ^{2 73}.

Tablo 7. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Hastaya Özgül Faktörler	Hastalığa Özgül Faktörler
• Yaş • Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi) • Düşük performans durumu • Böbrek hastalığı	• ISS evresi – R-ISS evresi • Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı • Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı • Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu • Yüksek sayıda (>400 hücre / mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı* • İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) • Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

Tablo 8. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)
• Kompleks karyotipik anomali • t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)* • del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur) • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)* • Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili • 1p delesyonları • Hipodiploidi * Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.	• Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç) • t(6;14) • t(11;14)* • Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir) *Plazma hücreli lösemi veya AL amiloidoz ile ilişkili olabilir. Not: daha önce del13q da kötü risk grubundaydı ancak neredeyse çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.

2.4.5. Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Tedavi yanıtı değerlendirmek için IMWG’nin yanıt değerlendirme ve minimal rezidüel hastalık kriterleri kullanılmakta MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) ve standart yanıt kriterleri aşağıda sıralanmıştır ⁷⁴.

2.4.5.1. İMWG MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) Kriterleri

Bu tanımlamalar tam yanıt varlığında yapılabilmektedir.

Kalıcı MRD Negatifliği:

Hem kemik iliğinde hem de görüntülemelerde en az 1 yıl ara ile yapılmış 2 farklı değerlendirmede devam etmekte olan MRD negatifliği. Daha uzun süreli kalıcı MRD negatifliği ilerleyen dönemde de değerlendirilebilir (Örneğin 5. yıldaki MRD negatifliği gibi). Kemik iliği incelemesi NGF (next generation flow) ve/veya NGS (next generation sequencing) ile yapılmış olmalıdır.

Flow ile MRD Negatifliği:

Kemik iliği aspirasyonundan en az 10^5 hücrede 1 hassasiyetle multipl myelom için Euroflow MRD tespit standart işlem prosedürü (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) uygulanarak yapılan NGF’de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak aberan klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Sekanslama ile MRD Negatifliği:

Kemik iliği aspirasyonundan en az 10^5 hücrede 1 hassasiyetle ClonoSeq platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Görüntüleme ile MRD Negatifliği:

NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET BT’de artmış SUV tutulumu gösteren tüm bölgelerde tutulumun kaybolması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV’u veya etraf normal doku düzeyinin altına düşmesi.

2.4.5.2. Standart IMWG Yanıt Kriterleri

Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR):

Tam yanıt kriterlerine ek olarak;

- Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve
- Kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi (immünohistokimya için; en az 100 plazma hücresinde κ/λ oranının, κ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)

Tam yanıt (TY-CR):

- Serumda ve idrarda immünoelektroforez negatif saptanması
- Kemik iliğinde plazma hücreleri %5’in altında sayılması ve

- Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması

Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):

- Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünofiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya

- Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması

Kısmi yanıt (KY-PR):

- Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini 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 kriterlerini taşıyor ise M proteini kriteri 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 kriterlerini taşıyor 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 en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.

Minimal Yanıt (MR):

- Serum M proteininde $\geq\%25$ - $\leq\%49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>\%50$ - $<\%90$ azalma olması ve

- Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.

Durağan (stabil) hastalık (DH-SD):

- Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD):

- Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:

Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı:

- Serum M-komponenti (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL) veya
- Eğer en düşük M protein ≥ 5 g/dL ise serum M proteininde ≥ 1 g/dL artış
- İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) veya
- Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dL) veya
- Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq 10\%$) veya
- Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması , 1’den fazla lezyonun SPD en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm’nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış
- Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/ μ L olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış

Klinik Nüks:

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını direk gösteren;

- Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya
- Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya
- Hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dL) veya
- Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma (tedavi veya diğer myelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya
- 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 veya

- Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya

- Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

MRD Negatifliğinden Nüks:

Aşağıdakilerden herhangi birisi:

- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya

- Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya

- Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi ve

MRD negatifliğinin yitilmesi

*Yukarıda kriterlerde bahsedilen IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı: Serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olmasıdır (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile).

2.5. MULTİPL MYELOM'DA TEDAVİ ve YAKLAŞIM

2.5.1. Multipl Myelomda Tedavide Kullanılan Ajanlar

2.5.1.1. İmmunmodülatör Ajanlar (İMİD)

Talidomid: Sentetik glutamik asit derivativesidir. İlk olarak gebelik bulantısı ve sedasyon amaçlı kullanılan talidomid konjenital malformasyonlara sebep olması nedeniyle bu endikasyonla kullanımdan kaldırılmıştır. İlacın neoangiogenezi inhibe ettiği, immunmodülatör ve antiinflamatuvar etkilerinin bulunmasıyla malignite tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Myelom'da antitümör etkinliği gösterilen ve refrakter myelomda etkinliği kanıtlanan ilk jenerasyon İMİD'dir ⁷⁵. Relaps refrakter multipl myelomda (RRMM) ve yeni tanı MM'de deksametazon ile kombine kullanıldığı çalışmalar sonucunda 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır ^{76 77}. Proteozom inhibitörleri, melfalan, siklofosamid, elotuzumab, deksametazon, sisplatin, doksorubisin, etoposid gibi MM tedavisinden kullanılan diğer ajanlarla kombinasyon rejimlerinde kullanımı mevcuttur.

Yaygın görülen yan etkileri konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, yorgunluk, koordinasyon bozukluğu, uyuşukluk, tremor, uyuşma karıncalanma, periferik nöropati, duygudurum değişikliği, kaşıntı , dermatit, raş, tromboz, bradikardi ve ödemdir⁷⁸.

Günümüzde daha etkin bulunan ve daha az yan etkiye sahip yeni jenerasyon İMİD grubu ilaçlar kullanılabilmekte olup talidomid kullanımı sınırlıdır.

Lenalidomid: Talidomidin yapısal bir analogu olup İMİD sınıfının ikinci onaylanan üyesidir ⁷⁹. Multipl myelom, mantle hücreli lenfoma, del5q myelodisplastik sendrom (MDS) gibi hematopoietik tümör hücrelerinde apoptozu artırıp proliferasyonu inhibe eden immunomodülatuar, antiangiogenik ve antineoplastik bir ajandır ⁸⁰. Talidomidden daha potent ve daha az yan etkiye sahiptir. 2006 da RRMM’de deksametazon ile kombinasyonu onaylanmış olup sonraki çalışmalarıyla da OKHN’ye uygun olan ya da olmayan yeni tanı MM’de ve OKHN sonrası idamede onay almıştır ^{81 82 83}. Talidomid gibi antineoplazm tedavide kullanılan birçok ajan ile kombinasyon şeklinde kullanılabilmektedir.

Yaygın yan etkileri nötropeni, anemi ve trombositopenidir.

Pomalidomid: Talidomid analogudur. İMİD grubunun üçüncü üyesi olup daha önce lenalidomid ve bortezomib içeren en az iki sıra tedavi almış RRMM hastalarında 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Diğer İMİD grubu ilaçlar gibi proteozom inhibitörleri, alkileyici ajanlar ve monoklonal antikorlar ile kombine kullanılabilmektedir ⁷⁹.

Yaygın görülen yan etkileri myelosupresyon, anemi, trombositopeni ve daha az oranda pnömoni, yorgunluk ve nadiren nöropatidir ⁸⁴.

2.5.1.2. Proteozom İnhibitörleri

Bortezomib: MM hastaları için ilk geliştirilen proteozom inhibitörüdür. Bortezomib NF-κB translokasyonunun inhibisyonu, myelom hücrelerinin stromal hücrelere adezyonunun azaltılarak apoptozisinin artması, IL6, IGF1, VEGF, TNFα yollarının baskılanması gibi mekanizmalarla myelomda etki göstermektedir ⁸⁵. Kombinasyon tedavileri ile yanıt oranları artırılabilir. Siklofosfamid gibi alkileyici ajanlar , deksametazon, İMİD grubu ajanlar ile ilk sırada ve relaps refrakter myelomda ruhsatlıdır. En önemli ve kısıtlayıcı yan etkisi periferik nöropatidir. Ayrıca yorgunluk, halsizlik, trombositopeni, gastrointestinal yan etkiler de görülebilir ⁸⁶.

Karfilzomib: Bortezomibden daha selektif olan ikinci jenerasyon bir proteozom inhibitörüdür. Ülkemiz geri ödeme koşullarında en az bir sıra bortezomib ve İMİD almış olup

yeterli yanıt alınamayan veya nüks gelişen hastalarda kullanılabilir. Böbrek yetmezliği, kardiyak yan etkiler, hipertansiyon, trombositopeni görülebilmektedir ⁸⁷.

İxazomib: Relaps veya primer refrakter olan hastalarda etkinliği gösterilmiş oral proteozom inhibitörüdür. Lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanılabilir. Trombositopeni, gastrointestinal yan etkiler, ödem ve periferik nöropati gibi yan etkiler görülebilmektedir ⁸⁸.

2.5.1.3. Monoklonal Antikorlar

Daratumumab: CD38'e karşı geliştirilen IgG kappa insan monoklonal antikorudur ⁸⁹. İkinci ve 3. sıra tedavi olarak bortezomib, lenalidomid, pomalidomid ve deksametazon ile kombine veya monoterapi olarak kullanımı mevcuttur ². Nötropeni, trombositopeni, infüzyon reaksiyonları, yorgunluk, halsizlik ve gastrointestinal yan etkileri mevcuttur ⁸⁹.

Elotuzumab: Myelom ve naturel killer (NK) hücreleri üzerinde yer alan SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7) molekülüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur ⁹⁰. FDA tarafından 1-3 basamak tedavi almış RRMM hastalarda lenalidomid ve deksametazon ile kullanımı onaylanmıştır.

Isatuximab: CD38'e karşı geliştirilen IgG1 monoklonal antikorudur. Lenalidomid ve proteozom inhibitörü içeren en az iki sıra tedavi almış hastalarda pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyonu FDA tarafından onaylanmıştır ^{91 92}.

Panabinostat: Histon deasetilaz inhibitörüdür ⁹³. Bortezomib ve deksametazon ile anti-myelom etkinliği gösterilmiş olup ölümcül olabilen ishal ve kardiyak yan etkiler nedeniyle son tedavi seçenekleri arasında düşünülmesi önerilir ^{2 94}.

2.5.1.4. Diğer ajanlar ve Destek Tedaviler

Kortikosteroidler, alkile edici ajanlar (siklofosfamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin kombinasyon tedavileri içerisinde kullanılabilecek önemli ilaçlardır.

Kortikosteroidlerden de özellikle deksametazon kullanılmakta olup temelde pro-apoptotik genlerin upregülasyonu ve anti-apoptotik genlerin downregülasyonunu sağlayarak etki etmekte olup yaygın olarak kullanılmaktadır ⁹⁵.

Siklofosfamid; ülkemiz geri ödeme koşullarında OKHN adayı olan hastalarda lenalidomid'in ilk sıra tedavi olarak geri ödemesinin de olmaması nedeniyle bortezomib ve deksametazon ile kombine olarak sıklıkla kullanılmaktadır (VCD rejimi ile).

Myelom ilişkili kemik hastalığı olan hastalarda; osteoklast inhibisyonu yapan ve tümör mikroçevresini etkileyerek antitümöral etkinliği olan bifosfonatlar ve RANKL'a karşı oluşturulmuş insan IgG2 monoklonal antikoru olan ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden denosumab kullanılabilmektedir.

Radyoterapi; litik lezyonlarda ağrı kontrolünde, plazmositomdan kaynaklanan spinal kord basısında ve soliter plazmasitomun primer tedavisinde kullanılabilmektedir.

Cerrahi müdahale; patolojik fraktürler veya uzun kemiklerin kırılma ihtimali yüksek lezyonlarında gerekebilmektedir.

Multipl Myelom tedavisinde kullanılabilen bazı kombinasyon rejimlerinin kısaltmaları aşağıda verilmiştir:

- VCD ya da CyBorD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon)
- VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon)
- CTD (siklofosfamid + talidomid + deksametazon)
- VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon)
- Dara VTD (daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon)
- VD (bortezomib + deksametazon)
- RD (lenalidomid + deksametazon)
- PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazon)
- KRD (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)
- PD (pomalidomid + deksametazon)
- DRD (daratumumab + lenalidomid + deksametazon)
- İRD (ixazomib + lenalidomid + deksametazon)
- (D)CEP (deksametazon) (siklofosfamid + etoposid + sispaltin)
- PACE (sisplatin + doksorubisin + siklofosfamid + etoposid)
- MPV (melfalan + prednizon + bortezomib)
- (V)AD (vinkristin) (doksorubisin + deksametazon)
- BEAM (karmustin + etoposid + ARA-C + melfalan)

2.5.2. Multipl Myelomda Tedavi Yaklaşımı

2.5.2.1. Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

Multipl myelom tanısı koyulan tüm hastalar öncelikle OKHN uygunluğu açısından değerlendirilmeli ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır. OKHN tam yanıt oranlarını artırmanın yanında progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalımı da uzatmakta olup halen standart tedavi yaklaşımıdır ^{2 96}. OKHN uygunluğuna; yaş, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky performans durumları, renal-kardiyak-hepatik-pulmoner fonksiyonlar değerlendirilerek karar verilir. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (THD MM BAK) de uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası OKHN'yi standart tedavi olarak benimsemekte, transplant uygunluğu açısından net zorlayıcı kriterleri benimsememekte ve bu noktada kararı uzman merkezlerin değerlendirmelerine bırakmanın daha uygun olacağını düşünmektedir ².

Yeni tanı OKHN'ye uygun hastalarda ideal indüksiyon rejiminin tanımlanması için pek çok faz 2 ve 3 çalışma yürütülmüş olup, 3'lü indüksiyon rejimlerinin artmış yanıt oranları, yanıt derinliği, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur ^{97 98 99}. Bu nedenle THD-MM BAK, OKHN'ye uygun hastalarda indüksiyon tedavisinde proteozom inhibitörü, immünomodulator ilaç ve steroidlerden oluşan kombinasyonların kullanımını önermektedir ². Standart riskli hastada VRD ve RD karşılaştırılan bir çalışmanın sonuçlarına dayanılarak VRD önerilmektedir ⁹⁹. VCD rejimi de lenalidomid kullanımının riskli olabileceği (akut böbrek yetmezliği, artmış tromboembolik olay riski) gibi durumlarda kabul edilebilir bir alternatiftir ¹⁰⁰. Ülkemiz geri ödeme koşullarında VRD'nin ilk sıra tedavide geri ödemesi olmayıp hasta özelinde değerlendirilip çoğunlukla VCD kullanılmaktadır.

OKHN adayları olan hastalara 3-4 kür indüksiyon tedavisi verildikten sonra periferik hematopoetik kök hücre toplanır. Multipl myelomda OKHN hasta özelinde değerlendirilerek, tek nakil olarak veya planlanmış peşi sıra iki nakil (tandem nakil, ilk nakilden sonraki 6 ay içerisinde uygulanan ikinci OKHN) olarak uygulanabilir ². Erken OKHN, kök hücre toplandıktan hemen sonra; geç OKHN ise indüksiyon tedavisine devam edilip ilk relapsta OKHN yapılmasını ifade etmektedir. Erken ve gecikmiş nakil stratejilerini değerlendiren çalışmalar benzer sağkalım oranları göstermiştir, bu nedenle bu seçeneklerin ikisi de kabul edilebilirdir. Bu karar verilirken hastanın tercihi, yaşı, hastalığın risk sınıflaması, konsolidasyon tedavisine yanıt ve tolerasyon, kök hücrelerin saklanma koşulları ve ülkenin

geri ödeme koşulları göz önünde bulundurularak hasta özelinde karar verilir. Yüksek riskli, yaşı 70'e yakın, kök hücrenin -80 derecede saklanması gibi durumlarda erken OKHN tercih edilmesi daha uygun olmaktadır ¹⁰¹.

Kurtarma otolog nakli ise ilk OKHN sonrası dönemde gelişen hastalık nüksü durumunda yapılan ikinci veya daha ileri nakilleri tarifler. THD-MM BAK idame tedavisi almayan hastalarda en az 18 ay, idame tedavisi alan hastalarda ise en az 36 aylık bir progresyonsuz sağkalım eldesi sonrasında ikinci kurtarma otolog naklini önermektedir. İlk nakilden sonra bahsi geçen sürelerden daha erken nükslerde ikinci kurtarma otolog nakli önerilmemektedir ².

2.5.2.2. Otolog Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

OKHN uygunluğu açısından değerlendirmede dikkat edilen noktalar yukarıda da bahsedilmiş olup hastanın performans durumu, yaşı, komorbid hastalıklar ve organ fonksiyonları değerlendirmesi şeklinde özetlenebilir. Kesin bir kriter olmayıp hasta özelinde karar verilir.

SWOG S0777 çalışmasında, 75 yaş üstünde VRD'nin progresyonsuz sağkalım (progresyon free survival, PFS) ve genel sağkalım'a (overall survival, OS) olumlu etkisi gösterilmiştir ⁹⁹. Ayrıca başka bir çalışmada VRD'nin modifiye edilmiş dozlarının da PFS'ye etkin olduğu gösterilmiştir ¹⁰². Bu nedenlerle THD-MM BAK , OKHN'ye uygun olmayan fit hasta grubunda VRD ve VRD lite kombinasyonlarını remisyon indüksiyonu olarak önermektedir ². Ayrıca hastanın böbrek yetmezliği, polinöropatisi, tromboembolik olay öyküsü de göz önünde bulundurularak VD, RD, VTD diğer kullanılabilecek alternatif tedavi protokolleridir .

2.5.2.3. Relaps Refrakter Multipl Myelom'da Tedavi Yaklaşımı

OKHN'ye ve yeni ajanlara rağmen MM kür olmayan nükslerle gidip hastaların çoğunda çoklu sıra tedaviye gereksinim olan bir hastalıktır.

Relaps hastalık, daha önce tedavi ile minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gereksinimi oluşan hastalık olarak tanımlanır. Refrakter hastalık, tedavi sırasında yanıt vermeyen, ya da son tedaviden sonraki 60 gün içerisinde progresyon gösteren hastalık olarak tanımlanır. Relaps ve refrakter hastalık, nüks gelişmiş hastalığın kurtarma tedavisine yanıtsız olması ya da kurtarma tedavisini takiben 60

gün içinde progresyon göstermesi olarak tanımlanır. Primer refrakter hastalık, daha önce hiçbir yanıt alınamamış olan refrakter hastalık olarak tanımlanır ².

Hastaların öncelikle tedavi zamanlaması açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Klinik relaps (CRAB bulguları) olması ya da sadece biyokimyasal relaps olup 2 aylık takipte hızlı progresyon ve ikiye katlanma olması durumunda tedavinin geciktirilmemesi önerilir. Ancak Klinik nüks yokluğunda IMWG'ye göre özellikle ilerleyici hastalığı olan hastalarda güvenli seçeneklerin artması neticesinde tedavi başlanması uygundur. İndolen seyir gösteren ve stabil hastalıkta hastanın yakın takibi ve klinik relapsın takibi önemlidir ².

OKHN birinci sıra tedavide yapılmamış ve relaps anında uygunsa önemli bir seçenektir. Birinci sıra olarak OKNH yapılmış hastalarda idame tedavisi almamışsa 18 aydan geç relapslarda, idame tedavisi almışsa 36 aydan geç relapslarda ikinci OKHN düşünülebilir. Ancak idame tedavi almamış ve 12 aydan erken relaps meydana gelmişse ya da idame tedavisi almış ve 36 aydan erken relaps meydana gelmişse ikinci OKHN düşünülmemelidir ².

Tedavide kullanılacak ilaçlar seçilirken, önceki kullanılan ilaç kombinasyonları ve bu ilaçlara yanıtı dikkate alınarak seçim yapılır. THD-MM BAK etkin tedavi çeşitliliğinin ciddi arttığı günümüzde aynı kombinasyon ile tedaviyi ardışık tedavi yaklaşımı olarak önermemekte ve her yeni sıra tedavide 3'lü ve/veya 4'lü kombinasyon tedavisinin en az bir etkin ögesinin değiştirilmesini önermektedir ².

İlaçlar; proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), immünmodulator ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), monoklonal antikorlar (daratumumab, elotuzumab, isatuksimab), alkileyici ajanlar, antrasiklinler, panobinostat ve kortikosteroidler tek ajan olarak veya genellikle ikili-üçlü kombinasyonlar halinde uygulanır. Bortezomib içeren rejim sonrası relapslarda daha yeni jenerasyon İMİD'ler; yine benzer şekilde lenalidomid içeren rejimler sonrası relapslarda pomalidomid içeren rejimler kullanılabilir. Ayrıca agresif seyirli hastalarda hızlı yanıt gerekliliği durumunda sisplatin, adriamisin, siklofosfamid, etoposid gibi ilaçlar İMİD'ler, proteozom inhibitörleri ve deksametazon ile kombine edilip kullanılabilir ².

2.5.2.4. Multipl Myelom'da Allojenik Kök Hücre Naklinin Yeri

Allojeneik kök hücre naklinin (AKHN) myelom tedavisindeki rolü kısıtlıdır. THD-MM BAK klinik çalışma çerçevesi dışında allojeneik kök hücre naklinin myelom tedavisinde rutin kullanımını uygun bulmamakta, kullanılmak istenmesi durumunda ise ileri nükslerde değil,

mümkün olduğunca yüksek sitogenetik ve/veya klinik riske sahip genç hastalarda tedavinin erken aşamalarında ve myelo-ablatif hazırlama rejimleri yerine azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin (RIC) kullanılması ile uygulanmasını daha uygun bulmaktadır ².

2.6. MULTİPL MYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

OKHN'nin ülkemizde ve dünyada en çok yapıldığı hastalık MM'dir. CIMBTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) verilerine göre 2018 yılında ABD'de yapılan 13379 OKHN'nin %67'sini multipl myelom ve ilişkili plazma hücre hastalıkları oluşturmaktadır ³. OKHN tam yanıt oranlarını artırmanın yanında progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalımı da uzatmakta olup halen standart tedavi yaklaşımıdır ^{2 96}.

Otolog nakil genelde 4 aşamadan meydana gelir. Birinci aşama kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerin periferik mobilizasyon aşaması olup bu evrede hücre toplanması, işlenmesi ve saklanması gerçekleştirilir. İkinci aşama hastanın nakil öncesi yüksek doz kemoterapi ve duruma göre radyoterapi tedavisi aşamasından oluşmaktadır. Üçüncü aşama hastaya işlenip dondurularak saklanmış olan ürünün infüzyonla verilmesidir (otolog kök hücre nakli). Dördüncü aşama ise hastanın aplazik halden toparlanma (engraftman) aşamasıdır. Bu evrede hasta destek tedavisiyle takip edilir. Hastanın hücre sayısı toparlayınca taburculuğu gerçekleştirilir ¹⁰³.

2.6.1. Mobilizasyon

OKHN'de kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ve periferik kan kullanılabilir. Ancak periferik kandan kök hücre toplanması çok sayıda CD34 (+) kök hücre toplanabilme imkanı vermesi, genel anestezi altında işlem yapılmasına gerek duyulmaması ve nakil sonrası dönemde kemik iliği toparlanmasının daha hızlı olması nedeniyle günümüzde en çok tercih edilen yöntemdir ¹⁰⁴.

Niş, hematopoetik kök hücrelerin tutunduğu, kök hücrelerin proliferasyonu, yenilenmesi ile birbirleri ve etrafıyla olan ilişkisinin düzenlenmesini sağlayan ileri derecede organize karakterde bir mikroçevreyi tanımlamaktadır ve kök hücrenin orada kalmasını sağlamaktadır ¹⁰⁵. Hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğinde tutulmasında yani mobilize olmasının engellenmesinde SDF-1'in (stromal derived factor-1 veya diğer adıyla CXCL 12 [C-X-C motif ligand 12] olarak da bilinir) hematopoetik kök hücre üzerindeki reseptörü CXCR 4'e (C-X-C kemokin reseptör 4) bağlanması büyük önem taşır. SDF-1; CAR-hücreler (kimerik antijen reseptör; CXCL 12'den zengin retiküler hücre), osteoblastlar ve nestin(+)

mezenkimal kök hücreler tarafından sentezlenmektedir^{106 107 108}. Kök hücrelerin endosteal niş alanına yerleşmesi ve adezyonunda Angiopoetin 1 ve CXCL 12 – CXCR 4 etkileşiminin yanı sıra integrin ve cadherin ailesine ait E-cadherin, VCAM-1 (vasculer cell adhesion molecule - 1) ve hyaluronik asit reseptörü olan CD 44 gibi moleküller rol oynar^{109 110}.

Mobilizasyon CD34(+) hematopoetik kök hücrelerin iyatrojenik olarak kemik iliğinden periferik geçişini sağlama işlemidir. Mobilizasyon için kök hücrelerle osteoblastlar ve mezenkimal kök hücreler arasındaki CXCL 12 – CXCR 4 etkileşiminin ortadan kalkması gerekmektedir^{109 111}. Bu sayede nakil edilecek kök hücreler periferden toplanabilmektedir. Bu amaçla mobilizasyon için FDA tarafından ruhsatlandırılmış ilaçlar olan Granülosit-Koloni Stimulan Faktör (G-CSF) ve Plerixafor ülkemizde de kullanılmaktadır.

G-CSF, hematopoetik kök hücre transplantasyonunda en sık kullanılan ajandır. Siklofosfamid ile kombine ya da tek başına kullanılabilir. Tek başına kullanıldığında 10 µg/kg/gün subkutan olarak verilir ve 5. günden sonra afereze başlanır. Siklofosfamid ile birlikte verildiğinde ise siklofosfamid 1,5-6 gr/m² 2 günde verilir ve 1-3. günlerde G-CSF başlanarak CD34(+) hücre sayısı >2 x 10⁹/L olduğunda afereze başlanır. G-CSF kemoterapi ile kombine edildiğinde mobilizasyon başarısı daha yüksektir, tek başına kullanıldığında mobilizasyon başarısızlığında bir risk faktörüdür¹¹². G-CSF birçok etki mekanizması ile mobilizasyona katkıda bulunur. Fare çalışmalarında katepsin G ve nötrofil elastaz gibi proteolitik enzimler vasıtasıyla hematopoetik hücrelerin tutunmasında rol oynayan SDF-1, CXCR 4, c-kit, VCAM-1 gibi moleküllerin yıkımına neden olduğu gösterilmiştir^{113 114 115}. G-CSF'nin en sık yan etkilerinin kemik ağrısı, ateş, baş ağrısı olduğu bilinmektedir. Daha nadir olarak tromboz, splenik rüptür, otoimmün hastalıklarda alevlenmeler ve orak hücre krizi gibi yan etkiler gözlemlenebilmektedir¹¹⁶.

Plerixafor, SDF-1 ile CXCR 4 etkileşimini selektif ve reversiblen olarak inhibe eden bir ilaçtır¹¹⁷. Myelom veya non hodgkin lenfoma tanılı hastaların mobilizasyonunda G-CSF ile kombine kullanımının tek başına G-CSF ile mobilizasyondan daha başarılı olduğu gösterilmiştir^{118 119}. Bu çalışmaların üzerine FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) plerixaforun daha önce mobilizasyon yetersizliği olan vakalarda remobilizasyon için G-CSF ile kombine kullanımını onaylamıştır¹²⁰. Dört gün üst üste sabah G-CSF 10 µg/kg/gün subkutan uygulama sonrası 4.gün akşamında 240 µg/kg/gün(maximum 40 mg/gün) subkutan plerixafor uygulanır. 5. gün sabah G-CSF uygulamasının 1 saat sonrasında CD34(+) kök hücreler toplanmaya başlanır. Toplama ile plerixafor uygulanma süresindeki aranın 10-12 saat olacak şekilde

ayarlanması önerilmektedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda plerixaforun pik etkisinin (periferik kandaki CD 34(+)) hücre sayısının en fazla olduğu zaman) 10 saat olduğu gösterilmiş olup bu nedenle bu şekilde önerilmektedir ¹²¹. Bu rejim ile daha önce mobilizasyon yetersizliği öyküsü olan myelom ve lenfoma hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada mobilizasyon başarısının %75 olduğu belirtilmiştir ¹²². Plerixaforun sık gözüken yan etkileri diare, bulantı, kusma, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, baş ağrısı, halsizlik ve uykusuzluktur. Nadir olarak aferez sonrası hipotansiyon ve trombositopeni bildirilmiştir ¹²⁰.

Periferik kanda yeterli CD34(+) kök hücreye ulaşıldığında geniş periferik damarlar ya da aferez kateteri aracılığı ile lökoferez işlemi ile kök hücreler toplanır, nakil esnasında hasta başında çözülüp kullanılmak üzere donör plazması ve DMSO (dimetil sülfoksit) ile birleştirilip dondurulur. Saklama yöntemi merkeze göre farklılık göstermektedir. Mekanik dondurucular ve azot buharı kullanılabilir.

Başarılı bir nakil için yeterli miktarda CD34(+) kök hücre toplanabilmesi gerekmektedir ve yapılan çalışmalarda 2×10^6 CD34(+) hücre /kg olması gerektiği saptanmış olup ¹²³ nakilden sonra hematopoetik toparlanmanın ideal şekilde olması için ise 5×10^6 CD34(+) hücre /kg hücrenin olması gerektiği saptanmıştır ¹¹¹. Ayrıca tandem nakil ya da relaps durumunda 2.OKHN yapılması planlanmakta ise iki OKHN'ye yetebilecek kadar hücre toplanması gerekmektedir. Engrafman süreleri verilen hücre miktarı ile ilişkilidir. Bir mobilizasyon girişiminde 1-4 aferez seansında 2×10^6 CD34(+) hücre/kg hücre toplanamaması durumunda mobilizasyon başarısızlığından bahsedilir. Yaş, altta yatan hastalık, önceden alınan tedaviler, radyoterapi öyküsü ve radyoterapi alanı, yetersiz kemik iliği nişi mobilizasyon başarısızlığını etkilemektedir. Multiple myelom hastaları için ileri yaş, lenalidomid, melfalan kullanımı, kırmızı kemik iliği içeren bölgeye radyoterapi almış olmak mobilizasyon yetersizliği için risk faktörleri arasında sayılabilir ^{124 125 126}. Mobilizasyon işleminin başarısız olması durumunda G-CSF dozunun artırılması, kemoterapi almamışsa G-CSF'e kemoterapi eklenmesi, kemoterapi almışsa rejimin değiştirilmesi, plerixafor+G-CSF verilmesi yöntemlerinden hastaya uygun olan seçilebilir.

2.6.2 Hazırlık Rejimi ve Ürünün Verilmesi

Hematopoetik kök hücreler verilmeden önce malign hücreleri yok etmesi için yüksek doz kemoterapiden oluşan hazırlık rejimlerinin verilmesi gerekmektedir ¹²⁷. MM'de OKHN için kullanılan standart hazırlık rejimi melfalan 200 mg/m^2 olup yaş ve böbrek

fonksiyonlarına göre doz modifikasyonu yapılabilmektedir ¹²⁸. Thiotepa, busulfan ve siklofosfamid ¹²⁹ veya yüksek doz idarubisin, siklofosfamid ve melfalan ¹³⁰ verilen çalışmalar mevcuttur ama sonuçları daha iyi değildir.

Hastaya ürünler 0.gün kabul edilen günde 37-40°C’de su banyosu ile eritilerek bir torba 15 dakika kadar sürecektir şekilde verilir. Verilecek ürünün volümünün fazla olması durumunda ard arda iki günde de verilebilir.

2.6.3. Engrafman

Engrafman, hematopoetik kök hücrelerin hayatta kalmak ve çoğalmak için en uygun koşulları bulabilecekleri nişlerine yerleşme işlemidir. Kök hücre nakli sonrası genel sağ kalım için en önemli parametredir ¹³¹.

Literatürde engrafmanın çeşitli tanımları mevcuttur. Nötrofil engrafmanı için en sık olarak kullanılan tanım; mutlak nötrofil sayısının $500 \times 10^6/L$ ve/veya üzerinde saptandığı ardışık 3 günün ilki veya $1 \times 10^3/L$ ve üzerinde olduğu ilk gündür. Trombosit engrafmanı da, trombosit transfüzyonundan bağımsız olarak en az 7 gün trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ ’den fazla saptanması (bazı kaynaklar için 3 gün) veya $50 \times 10^9/L$ ve üzerinde olduğu ilk gündür ^{132 133}.

Engrafman sürelerini belirleyen en önemli iki faktör, kullanılan kök hücrenin kaynağı ve hazırlık rejimidir. Bir EMBT (Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği) çalışmasında, allojenik kök hücre nakli sonrası periferik kök hücre kaynaklı nakillerde nötrofil engrafman günü 12.gün, trombosit engrafman günü 15.gün saptanmıştır. Aynı çalışmada kemik iliği kaynaklı nakillerde nötrofil engrafmanı 15.gün, trombosit engrafman günü ise 20.gün saptanmıştır ¹³⁴. Slavin ve ark’nın bir çalışmasında da non-myeloablative rejimlerde daha hızlı nötrofil ve trombosit engrafmanına ulaşıldığı gösterilmiştir ¹³⁵.

Bazı nakillerde ürün hacminin yükselmesi nedeniyle tüm ürünlerin aynı gün verilmesi, hipervolemi yatarma endişesi nedeniyle mümkün olmamakta olup ardışık birkaç günde OKHN yapılabilmektedir. Medeni Ş.S. ve ark’nın yaptığı bir çalışmada bölünmüş günlerde ürünleri vermenin nötrofil ve trombosit engrafmanı üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ¹³⁶.

Engrafman Sendromu (ES)

Sitotoksik kemoterapiyi takiben nötrofil sayısı artışı sırasında, muhtemelen proinflamatuvar sitokinler ile ilişkili, non-infeksiyöz ateş, ciltte raş, non-kardiyojenik pulmoner

ödem, kilo artışı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, santral sinir sistemi problemlerinin görülebildiği semptom ve bulgular ile giden bir klinik sendromdur ¹³⁷. Kapiller kaçak sendromu ¹³⁸ ya da otoagresyon sendromu ¹³⁹ gibi isimlendirmeleri de mevcuttur. Genellikle otolog nakilleden sonra tanımlanmıştır ¹³⁷. Kesin tanı kriterleri olmaması nedeniyle insidansı çalışmalara göre farklılık göstermektedir. İnsidansı 24 saatte furosemide yanıtı >%3 kilo artışı olan kapiller kaçak sendromu olarak tanımlayan Nurnberger ve ark %9 ¹⁴⁰, raş ve ateş olarak tanımlayan Lee ve ark ise %59 ¹³⁷ bildirmişlerdir. Risk faktörleri olarak; otolog kemik iliği ile karşılaştırıldığında G-CSF ile mobilize edilen periferik kök hücre kullanılması, mononükler veya CD34(+) hücre sayısı (daha çok ürün verilende daha yüksek oranda ES) ¹⁴¹, posttransplat G-CSF kullanımı ¹³⁷ (ancak bazı çalışmalarda gösterilememiştir), busulfanlı hazırlık rejimi ¹⁴² ve solid tümör nedeniyle OKHN yapılmış kadınlar (meme kanseri) ¹⁴¹ gösterilmiştir. ES olan hastaların mortalitesi, olmayanlara göre daha yüksektir ¹⁴¹.

ES'nin patofizyolojisi multifaktöriyeldir; T hücreleri, monositler ve diğer efektör hücrelerin etkileşimi, kompleman aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin üretimi ve salınmasını içerebilir ^{143 144}. Nötrofil engraftmanı sırasında, nötrofil degranülasyonu ve oksidatif metabolitlerin üretimi ve sitokin salınımı lokal (nötrofillerin başlangıçta sekestre olabileceği akciğer gibi) ve sistemik (ateş ve diffüz kapiller permeabilite artışı) doku hasarı meydana gelir. ES patogenezinde rol oynayan ve Graft versus Host Hastalığı (GVHD) ve multiorgan yetmezliğini predikte edebilen sitokinlerden bazıları; IL-2, TNF- α , IFN-gama ve nötrofil rejenerasyonu ve fonksiyonunun ayrılmaz bir parçası olan IL-8'dir ¹⁴⁵.

Birçok çalışmada çeşitli tanı kriterleri tanımlanmıştır ancak en çok kabul gören ve kullanımı kolay olan Maioline kriterleri günümüzde kullanılmaktadır. Bu kriterler;

*Non-infeksiyöz ateş (>38) ve

*Ciltte raş veya

*Pulmoner infiltrat veya

*Diyare olması (enfeksiyon kanıtı olmadan günde en az iki sulu dışkılama atağı)

(Tüm klinik bulgular için, nötrofillerin periferik kanda görülmeye başlamasından 24 saat öncesi veya sonrası başlanması ve 48 saat öncesi ve sonrası enfeksiyöz bir kanıt bulunmaması gerekmektedir). Bu kriterleri ile insidansı %20 bildirmişlerdir ¹⁴⁶.

Düşük dereceli raş ve ateş tedavi gerektirmeden kendini sınırlayabilir. Ancak semptomatik ve özellikle akciğer bulguları olan hastalarda kortikosteroid tedavisi etkilidir ¹³⁷. Yüksek doz kortikosteroid tedavi, alveolar hemoraji olanlarda kullanılabilir ¹⁴⁷.

2.6.4.OKHN Sonrası Erken Komplikasyonlar

Hematolojik Komplikasyonlar: Nötropeni, anemi ve trombositopeni olup bunların sonucu olarak bakteriyel, viral fungal enfeksiyon sıklığında artış; halsizlik, yorgunluk, eritrosit transfüzyonu ilişkili komplikasyonlar; mukozal, gastrointestinal, intrakraniyal kanamalar görülebilmektedir.

Oral Mukozit: Hazırlık rejiminin, hızlı çoğalan hücreler üzerindeki yan etkilerinden biri olup oral kavitede ülserasyon ve ya inflamasyondur. Ağrılı, beslenme yetersizliğine neden olabilen, hayat kalitesini düşüren, uzamış hastane yatışı ve maliyetine neden olabilen bir durumdur. Patofizyolojisinde direk doku hasarı, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, inflamatuvar sitokinler ve mikrobiyomdaki değişimler sorumludur ^{148 149 150}. Şiddetine göre derecelendirilmekte olup Tablo 9’da gösterilmiştir ¹⁵¹. Oral mukozit insidansını azaltmak için merkezlere göre ve hastanın aldığı hazırlık rejimine göre standart olarak verilen salinli ya da bikarbonatlı gargaraların yanı sıra oral kriyoterapi, fotobiomodülün (intra oral düşük derece lazer ışınlama), palifermin (rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü) veya oral glutamin verilebilmektedir.

Tablo 9. NCI ve WHO Oral Mukozit Derecelendirmeleri

	Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Versiyon 5	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Oral Mukozit Skalası
Derece 0	-	Oral mukozit yok
Derece 1	Asemptomatik ya da hafif semptomlar, müdahale gerektirmez	Eritem ve ağrı
Derece 2	Oral alımı etkilemeyen orta derecede ağrı veya ülser, diyet modifikasyonu yapılmalıdır	Ülserler, katı yiyecekler yiyebilir
Derece 3	Oral alımı etkileyen ciddi ağrı	Ülserler, sıvı diyet gerektirir
Derece 4	Hayatı tehdit eden sonuçları olabilir, acil müdahale gerektirir	Ülserler, Ağızdan beslenme mümkün değildir
Derece 5	Ölüm	-

Diyare: Dışkı sıklığından ve/veya barsaklardan sıvı kaybında artış olarak tanımlanmaktadır. Akut GVHD, enfeksiyonlar, non-oral mukozit, ilaçlar, hazırlık rejimine bağlı doku hasarı, nötropenik enterokolit gibi sebeplerle meydana gelebilir. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Versiyon 5'e göre derecelendirmesi Tablo 10'da verilmiştir ¹⁵¹. Dehidratasyonun önlenmesi, antibiyoterapi, barsak motilitatesini azaltıcı tedaviler uygulanmaktadır.

Tablo 10. Diyare Şiddetinin Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji 5'e Göre Dereceleri

Derece 1	Bazale göre dışkı sayısında <4 artışı
Derece 2	Bazale göre dışkı sayısında 4-6 arası artış, enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık
Derece 3	Bazale göre dışkı sayısında ≥ 7 artış, hastane yatışı gerekir, özbakım için günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık
Derece 4	Hayatı tehdit eden sonuçları olabilir, acil müdahale gerektirir
Derece 5	Ölüm

Nötropenik Ateş (Febril Nötropeni, FN)

Nötropenik ateş; mutlak nötrofil sayısının 500 μ/L 'nin altında olması veya 1000 μ/L 'nin altında olup 24-48 saat içinde 500 μ/L 'nin altına düşmesinin beklendiği hastalarda vücut sıcaklığının timpanik membran ölçümü ile bir kez 38,3 veya bir saat boyunca 38 üzerinde devam eden ateş ölçümü olmasıdır. OKHN sonrası çeşitli hasta gruplarında %90'ın üzerinde FN bildirilen çalışmalar mevcuttur ancak olguların %10-25'inde bakteriyemi dökümente edilebilir ¹⁵². Profilaktik kinolon kullanımı ile NF oranları ve intravenöz antibiyotik kullanımlarının düştüğü, bakteriyemi oranlarının ve hastane yatışlarının azaldığı gösterilmiştir ¹⁵³.

Enfeksiyonlar: Hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, primer hastalığı, kullanılan hazırlık rejimi ve dozu, nötropeni süresi, eğer allojenik kök hücre nakli ise donörün önceki enfeksiyonları gibi durumlara bağlı olarak posttransplant dönemde (pre-engrafman, erken post-engrafman ve geç engrafman) çeşitli oranlarda enfeksiyonlar görülebilir ¹⁵⁴.

Pre-engrafman dönemde; enfeksiyöz odak tespit edilebilen ya da edilemeyen nötropenik ateş, enfeksiyöz ise çoğunlukla viral etkenlere bağlı diyare ve daha çok viral ve fungal etkenlere bağlı mukozit, nötropenik enterokolit, bakteriyel, viral veya fungal etkenlere bağlı

pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyon, bakteriyemi, kolesistit, perianal apse en sık görülen enfeksiyonlardır ¹⁵⁵.

Diğer: Ayrıca hastalarda ilaçlar veya çeşitli sebeplere bağlı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, pulmoner enfeksiyonlar ve efüzyon, engrafman sendromu gibi dumumlara bağlı solunum fonksiyon testlerinde bozulma, delirium ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik bozukluklar da görülebilir.

2.7.C-REAKTİF PROTEİN

CRP homopentamerik bir akut faz proteinidir. 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut pnömokok enfeksiyonu olan hastaların serumları incelenirken keşfedilmiştir. Bu hastaların serumunun , pnömokok hücre duvarından üretilen ‘C’ polisakkaritini söktürebilmesi nedeniyle C reaktif Protein ismi verilmiştir ¹⁵⁶. Pentraxin ailesinin bir üyesidir . Her biri 206’şar amino asit içeren beş adet non-glikozile polipeptid subunitinden oluşur. Monomerik CRP’lerin (mCRP), endoplazmik retikulumda birleşmesiyle pentamerik CRP (native CRP, nCRP) oluşur. Kalsiyum varlığında CRP, mikroorganizmalar üzerinde fosfokolin gibi polisakaritlere bağlanır ve C1q 'yi aktive ederek doğuştan gelen bağışıklığın klasik tamamlayıcı yolunu tetikler ¹⁵⁷.

CRP, organik hastalık taramasında, enflamasyon ve enfeksiyon tedavisine verilen cevabın izlenmesi ve immunkompromize bireylerde araya giren enfeksiyonu saptamada çok kullanışlı non spesifik bir biyokimyasal belirteçtir ¹⁵⁸. Sadece bir belirteç değildir, aynı zamanda inflamasyonda aktif rol oynar.

İnsan CRP'si fosfokolin kalıntılarına en yüksek afinite ile bağlanır, fakat aynı zamanda çeşitli diğer intrinsek ve ekstrinsek ligandlara bağlanır ve bu ligandları taşıyan hücresel, partiküler veya moleküler yapıları çöktür. İntrinsek ligandlar doğal ve modifiye edilmiş plazma lipoproteinlerini ¹⁵⁹ , hasarlı hücre zarlarını ¹⁶⁰ , bir dizi farklı fosfolipit ve ilgili bileşikler, küçük nükleer ribonükleoprotein partiküllerini ¹⁶¹ ve apoptotik hücreleri ¹⁶² içerir. Ekstrinsek ligandlar arasında birçok glikan, fosfolipit gibi mikroorganizmaların bileşenleri, bakterilerin kapsüller ve somatik yapıları, mantar, parazit ve bitki bileşenleri bulunur. Ligandlarla bağlanma olduğu zaman, CRP C1q tarafından tanınır ve klasik kompleman yolunu aktive eder. Ayrıca faktör H için sekonder bağlanma yerleri de mevcuttur ve böylece alternatif yolu ve C5 konvertazı da düzenleyebilir ^{163 164}. CRP ile komplemanın aktivasyonu aynı zamanda proenflamatuvar patofizyolojik etkilere aracılık edebilir ¹⁵⁸.

Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ağırlık, lipit seviyeleri ve kan basıncı dahil olmak üzere başlangıç CRP düzeylerini değiştirebilecek birçok faktör vardır ¹⁶⁵. Sağlıklı bir Kafkas ırkı insanda serumdaki ortalama CRP seviyeleri 0.8 mg/L civarındadır ¹⁶⁶. Ancak bazal değer, CRP genindeki polimorfizmler de dahil olmak üzere diğer faktörlere bağlı olarak bireylerde büyük ölçüde değişebilir ¹⁶⁷. İnsan CRP geni, kromozom 1'in uzun kolunda 1q23.2'de bulunabilir ve bugüne kadar, bazı polimorfizmler tanımlanmış olmasına rağmen, bu gen için keşfedilen alelik varyasyonlar veya genetik eksiklikler yoktur ¹⁶⁵. CRP nin bilinen bir eksikliğinin veya protein polimorfizminin olmaması; filogenetik korunması ve fosfokolin ve ilgili maddeler için ligand bağlayıcı spesifitesi, bu proteinin hayatta kalma için olması gerektiğini düşündürmektedir ¹⁵⁸.

Akut faz stimulusu sonrası değeri 50 µ/L'den daha azken 500 mg/L'den daha fazlaya çıkabilir, yani 10000 kat artabilir. Plazma CRP, sadece hepatositler tarafından üretilir, IL-6'nın CRP gen ekspresyonunun ana indükleyicisi olduğu ve IL-1'in etkiyi arttırdığı bildirilmektedir ¹⁶⁸. Ancak lokal CRP sentezi ve muhtemelen sekresyonu da öne sürülmüştür. De novo hepatik sentezi, tek bir uyarandan sonra çok hızlı bir şekilde başlar, serum konsantrasyonları 5 mg/L'nin üzerine yaklaşık 6 saatte yükselir ve yaklaşık 48 saatte zirve yapar. CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve tüm sağlık ve hastalık koşulları altında sabittir, böylece dolaşan CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır ve üretimini uyaran patolojik süreç(ler)in yoğunluğunu doğrudan yansıtır ¹⁶⁹. CRP değeri diüurnal ritim göstermez ve tokluktan etkilenmez. Mevsimsel değişkenlik göstermez. Karaciğer yetmezliği CRP üretimini bozar, ancak akut faz uyarısını sağlayan altta yatan patolojiyi de etkilemedikçe başka aynı andaki hiçbir patoloji CRP değerini bozmaz ve çok az ilaç CRP değerlerini azaltır. İkiz çalışmalarında yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak bazal CRP değerinde kalıtsal bileşen anlamlılık göstermiştir ¹⁵⁸.

Son zamanlarda “hs-CRP” olarak kısaltılan “yüksek hassasiyetli CRP” ye kardiyovasküler tıpta yapılan vurgu, bunun “geleneksel” CRP'den farklı bir yapı olduğu konusunda yanlış bir izlenim yaratmıştır. Ancak “hs CRP” aynı proteindir ve “yüksek hassasiyet” kullanılan immunassay sistemini ifade eder ¹⁵⁸.

2.8.PROKALSİTONİN

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan, kalsitonin süperaillesinden bir polipeptittir. Tiroid bezindeki parafoliküler C hücrelerinden, akciğer ve barsaktaki nöroendokrin hücrelerden, karaciğer, adiposit ve lenfositlerden sekrete edilir ^{170 171}. Kromozom 11'de CALC-1 geni tarafından düzenlenir ¹⁷². Sistemik inflamasyon ya da bakteriyel enfeksiyondan sonra 2-4 saatte 5000 kat artabilir ¹⁷³. Duyarlılığı için alt limit 0,05 ng/mL olarak belirlenmiştir. Yani <0,05 ng/mL'nin altı normal kabul edilmektedir. Sistemik enfeksiyonlarda 100 ng/mL'nin üzerine çıkabilir. 1000 ng/mL'ye kadar kantitasyonu yapılabilir ¹⁷⁴. Yarı ömrü 22-35 saattir ¹⁷⁵ ve stimulus devam ettikçe serumda yüksek miktarlarda kalmaya devam eder. Sepsisi ve bakteriyel enfeksiyonu öngörmeye CRP ile karşılaştırıldığında daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir ¹⁷⁶. Hematolojik malignitesi olan febril nötropenili hastalarda yapılan bir çalışmada, bakteriyemisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek prokalsitonin değerleri gösterilmiştir ¹⁷⁷. Antibiyotik başlanması ve tedavi süresine karar vermede yardımcı olmaktadır ¹⁷⁸.

Bakteriyel enfeksiyon ve sepsis dışında bazı fungal ve paraziter enfeksiyonlarda, travma, yanık, cerrahi müdahale sonrası, pankreatit, sıcak çarpması ve bazı malignitelerde (medüller tiroid ca, küçük hücreli akciğer ca, karsinoid sendrom) de düzeyi artabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 01.01.2014-31.12.2019 tarihleri arasında multipl myelom veya multipl soliter plazmositom tanısı olup otolog kök hücre nakli yapılmış hastaların, hastanemiz veri tabanı Probel HBYS Versiyon 1, hastanemiz arşivinde bulunan dosyalar ve hemşire gözlemleri incelenerek verilerine ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaşından büyük, birinci otolog kök hücre naklini olan, çalışma için gerekli verilerine ulaşılabilen ve nötrofil engraftmanı olana kadar hayatta kalan toplam 109 hasta dahil edildi. Bu süre zarfında ikinci OKHN'yi olan, verilerine ulaşılamayan ve diğer plazma hücre hastalıkları nedeniyle OKHN yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2.Çalışma Planı

Hastaların cinsiyeti, OKHN anındaki yaşı, multipl myelom tipi, OKHN öncesi aldığı tedaviler, OKHN öncesi toplam kür sayısı, tanı OKHN arası geçen süre (ay) , mobilizasyon rejimi, OKHN rejimi ve ürün miktarı (10^6 hücre/kg) kaydedildi. Hastaların OKHN olduğu gün 0.gün (eğer ardışık iki günde yapıldıysa ilk gün), nötrofil engraftmanı günü de mutlak nötrofil sayısının $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve/veya üzerinde olduğu ilk gün olarak kabul edildi.

0.günden nötrofil engraftmanına kadar geçen sürede ölçülen en yüksek CRP değeri, CRP piki olarak kabul edildi. Ayrıca CRP değerinin yükseldikten sonra düşme eğilime geçip tekrar yükseldiği ve düşme eğilimine girdiği hastaların en yüksek CRP değerleri pik kabul edilmiş olup 2 kez CRP piki olduğu da kaydedildi. CRP pikinin OKHN'nin kaçınıcı günü olduğu, nötrofil engraftmanından kaç gün önce olduğu ve engraftman günü CRP değeri not edildi. CRP'nin virgülden sonraki değeri ihmal edildi ve 0-1 mg/L arasında saptanan değerler SPSS'e 0 olarak kaydedildi. CRP, hastanemizde Beckman Coulter AU5800 ile immunitürbidimetrik yöntemle çalışılmakta olup normal kabul edilen CRP aralığı 0.2-5 mg/L'dir.

CRP piki olduğu dönemde bakıldıysa prokalsitonin pik değeri (CRP pikinin olduğu öncesi ve sonrası 2 gün içinde bakılan en yüksek prokalsitonin değeri) kaydedildi. Prokalsitonin, hastanemizde Siemens ADVIA Centaur XP cihazı ile kemilüminesans immunoassay yöntemiyle çalışılmaktadır. Prokalsitonin 0-0.05 ng/mL aralığı normal, 0.05-0.5 ng/mL lokal enfeksiyon, 0.5-2 ng/mL sistemik enfeksiyon; 2-10 ng/mL ciddi sepsis ve >10 ng/mL septik şok olarak kabul edilmektedir.

Hastaların eşlik eden enfeksiyon kliniği olup olmadığı da incelendi. Hastaların ateş, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, batın/gastrointestinal odaklı enfeksiyon (tiflit, safra yollarını içeren enfeksiyöz durumlar, perianal hassasiyet veya ağrı), kateter enfeksiyonu ve bakteriyemi durumlarından herhangi birinin olması durumunda enfeksiyon kliniği var kabul edildi ve başlangıç günü not edildi. Birden fazla enfeksiyon bulgusu olması durumunda ise ilk başlayan enfeksiyonun başladığı gün kaydedildi. Sistemik antibiyotik kullanımı ve antibiyotik başlama günü, kaç farklı antibiyotik kullanıldığı kaydedildi. Enfeksiyon kliniği olup olmadığı kategorize edilirken ishal ve/veya mukozit olup sistemik enfeksiyon bulguları ve kanıtı olmayan hastalar, bu bulguların öncelikle hazırlık rejimi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle enfeksiyon kliniği yok olarak kabul edildi. Ancak yine de hastalarda olup olmadığı değerlendirildi.

Nötropenik ateş; mutlak nötrofil sayısının $500 \mu/L$ 'nin altında olması veya $1000 \mu/L$ 'nin altında olup 24-48 saat içinde $500 \mu/L$ 'nin altına düşmesinin beklendiği hastalarda vücut sıcaklığının timpanik membran ölçümü ile bir kez $38,3$ veya bir saat boyunca 38 üzerinde devam eden ateş ölçümü olması durumunda kabul edildi. NF olan hastalara nötropenik ateş antibiyoterapi protokolü (klinik endikasyona göre piperasilin tazobaktam, sefepim, meropenem, teikoplanin, amikasin, amfoterisin B, kaspofungin, mikafungin) uygulandı. Nötropenik ateş olmayan ateş olması durumunda da yine enfeksiyon kliniği bulgusu olarak kaydedildi.

Bakteriyemi, periferik kandan ya da kateterden alınan kan kültüründen etken kabul edilen bir mikroorganizma üremesi olması durumunda pozitif kabul edildi.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı klinik ve idrar kültürü sonuçları birlikte değerlendirilerek koyuldu.

Pnömoni ve batın/gastrointestinal odaklı enfeksiyon ise hastanın şikayetleri, fizik muayenesi ve görüntüleme tetkikleri birlikte değerlendirilerek teşhis edildi.

Kateter enfeksiyonu; flebit, kateter çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu veya kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olması durumunda pozitif kabul edildi.

Ayrıca kan, idrar ve dışkı kültürü varlığı ve anlamlı kabul edilen pozitif sonuçları, bakıldıysa polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi sitomegalovirüs (CMV PCR) tetkiki ve aspergillus galaktomannan antijeni sonuçları incelendi.

Hastaların tamamı profilaktik antibiyotik (siprofloksasin ve/veya trimetoprim sulfometaksozol), antifungal (flukonazol) ve antiviral (valasiklovir veya asiklovir) aldı. Ayrıca tüm hastalara 1.günden itibaren nötrofil engrafmanı olana kadar G-CSF uygulandı. Tüm hastalar Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde HEPA (Yüksek Verimli Partikül Filtresi) filtreli, tek kişilik odalarda izlendi.

3.3.İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucundan elde edilen veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versiyon 24.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri ve skewness-kurtosis) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample T testi kullanılırken; bağımsız grupların niceliksel değerlerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Verilerin, normal kabul edilen değerden farklılaştığını göstermek için One Sample T testi kullanıldı. Yine bağımsız ortalama Kruskal Wallis testinden sonra post-hoc testler ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak tanımlandı.

3.4.Etik Kurul Onayı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Dosya No:5244-GOA / 17.02.2020).

4.BULGULAR

4.1.Çalışma Grubuna Ait Genel Veriler

Toplam 109 hasta incelendiğinde 44'i (%40,4) kadın, 65'i (%59,6) erkek, OKHN esnasında ortalama yaş 60 (min.26 max.72) saptandı.

Tablo 11. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Verileri

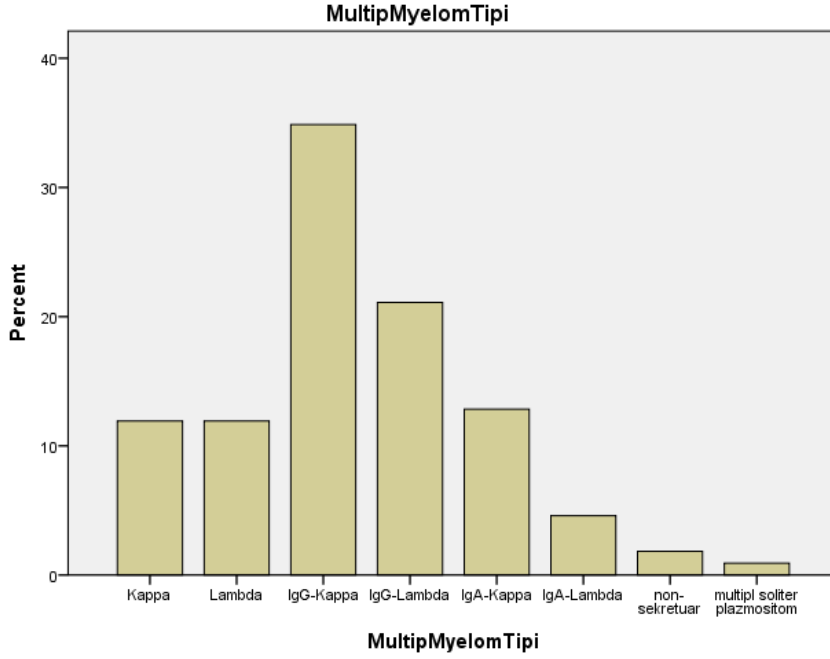
Cinsiyet (n:toplam)	Yaş, ortalama (min-max)	p*
Kadın (n:44)	61 (26-72)	p:0,20
Erkek (n:65)	59 (34-69)	
Genel (n:109)	60 (26-72)	

*p:<0,05 olması durumunda istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir, p:0,20 olup cinsiyetler arasında yaş farkı saptanmamıştır.

Hastaların 38'u (%34,9) IgG kappa, 23'ü (%21,1) IgG lambda, 14'ü (%12,8) IgA kappa, 5'i (%4,6) IgA lambda, 13'ü (%11,9) kappa hafif zincir, 13'ü (%11,9) lambda hafif zincir sekrete ediyordu. Hastaların 1'i (%0,9) multipl soliter plazmositom ve 2'si (%1,8) de non-sekteruar multipl myelom idi. Başka bir deyişle IgG 61 (%56), IgA 19 (%17,4) ve yalnızca hafif zincir 26 (%23,8) hastada saptanmıştır.

Tablo 12. Hastalarımızdaki Multipl Myelom Sekresyon Tipleri Sıklık ve Yüzdeleri

Multipl Myelom Alt Tipi	Sayı	Yüzde (%)	
IgG-Kappa	38	34,9	Toplam 61 (%56)
IgG-Lambda	23	21,1	
IgA-Kappa	14	12,8	Toplam 19 (%17,4)
IgA-Lambda	5	4,6	
Kappa hafif zincir	13	11,9	Toplam 26 (%23,8)
Lambda hafif zincir	13	11,9	
Non-sekretuar multipl myelom	2	1,8	
Multipl soliter plazmositom	1	0,9	
Toplam	109	100	



Şekil 2. Hastalarımızdaki Multipl Myelom Sekresyon Tipleri Sıklık ve Yüzdeleri

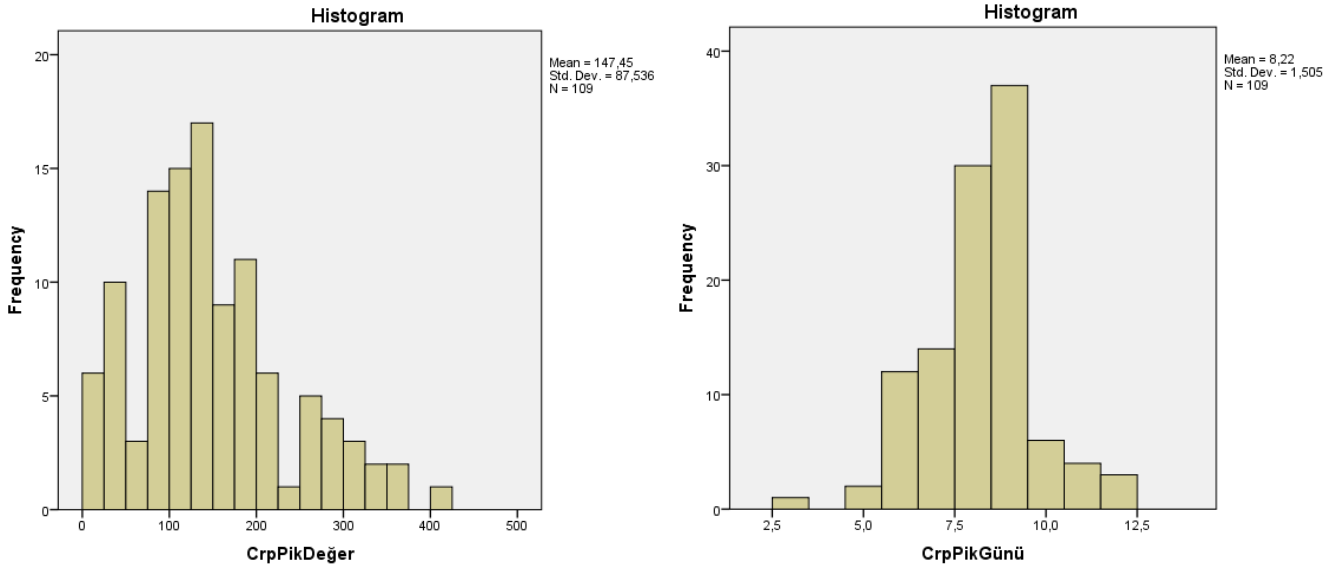
Toplam 109 hastadan 108'nin OKHN öncesi aldığı tedavi protokolü bilinmekte idi ve 42 hasta (%38,5) ile en çok VCD protokolü uygulandığı saptandı. 2.sıklıkta 27 hasta (24,8) ile VAD ve VCD , 3.sıklıkta ise 19 hasta (% 17,4) ile VAD ve VD protokolü aldıkları saptandı. Herhangi başka bir protokol ile VCD alan hasta sayısı 84 (%77) idi.

Tüm hastalarda OKHN için periferik kök hücre kaynağı kullanılmıştır ve OKHN rejimi için hastaların tamamında melfalan kullanılmıştır. Mobilizasyon rejimi olarak 97 (%89) hastada siklofosamid + G-CSF, 9 (%8,3) hastada yalnızca G-CSF, 2 (%1,8) hastada siklofosamid + G-CSF ile mobilizasyon yetersizliği olması nedeniyle G-CSF + praliksafor ve 1 (%0,9) hastada Siklofosamid + G-CSF + praliksafor kullanılmıştı. Toplam 109 hastanın 102'sinin (%93,6) OKHN öncesi aldıkları toplam kür sayısı bilinmekte olup ortalama 5 (min.2-max.11) kür tedavi almışlardı. Tanıdan sonra OKHN olana kadar geçen süre ortalama 8 ay (min.4-max.27) idi. Verilen toplam ürün miktarı ortalama $6,1 \times 10^6$ /kg hücre (min.2,6-max.27) saptandı.

Hastaların ortalama nötrofil engraman günü OKHN'nin ortalama 11.günü (min.9-max.16) saptandı.

Tablo 13. Hastalarımızın Genel Veri Tablosu

Genel Veriler		Toplam (109)	Yüzde (%)
OKHN Öncesi Tedavi (n/N*)	VCD	42/108	38,5
	VAD+VCD	27/108	24,8
	VAD+VD	19/108	17,4
	diğer	20/108	18
	bortezomib toplam	107/108	99,1
	lenalidomid toplam	10/108	9,1
Mobilizasyon Rejimi	Siklofosfamid + G-CSF	97	89
	G-CSF	9	8,3
	Siklofosfamid + G-CSF +Praliksafor	3	2,7
*n/N:Protokol verilen kişi sayısı/Protokolü bilinen kişi sayısı			
Genel Veriler		Bilinen/Toplam sayı (n/N**) (yüzde %)	Ortanca (min-max)
OKHN öncesi kür sayısı		102/109 (%93,5)	5 (2-11)
Tanı-OKHN arası süre, ay		109/109 (%100)	8 (4-27)
CD34+ ürün miktarı, 10 ⁶ /kg		106/109 (%97,2)	6,1 (2,6-27)
Nötrofil engraftman günü		109/100 (%100)	11 (9-16)
CRP 0.gün, mg/L		103/109 (%94,4)	7 (0-186)
CRP pik değeri, mg/L		109/100 (%100)	135 (9-406)
Engraftman günü CRP, mg/L		107/109 (%98,1)	47 (4-371)
CRP pik günü		109/100 (%100)	8 (3-12)
CRP pik sayısı ve ortanca, mg/L	1 pik	95/109 (%87,2)	93 (10-196)
	2 pik	14/109 (%12,8)	122 (11-291)
CRP piki-engraftman arası süre, gün		109/100 (%100)	3 (0-9)
**n/N:Bilinen/Toplam sayı			



Şekil 3. Tüm Hastaların CRP Pik Değeri ve CRP Pik Günü Dağılımı

4.2. Enfeksiyon Kliniği Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

109 hastadan 83'ünde (%76,1) enfeksiyon kliniği olduğu saptandı, 26'sında (%23,9) saptanmadı. Tüm hastaların CRP pik değeri ortalama 135 mg/L saptandı. Enfeksiyon kliniği olan hastaların ortalama CRP pik değeri: 148 mg/L (min.11-max.406), enfeksiyon kliniği olmayan hastaların ortalama CRP pik değeri: 86,5 mg/L (min.9-max.255) olup aralarında anlamlı olarak fark saptandı ($p < 0,01$) (Tablo 14). Hastaların ortalama enfeksiyon başlangıç günü 6.gün (min.0-max.11) saptandı. Ayrıca enfeksiyon kliniği başlangıcından ortalama 2 gün sonra CRP pik değere ulaşıldığı görüldü, 2 hastada CRP pik değere ulaşıldıktan sonra enfeksiyon kliniği ortaya çıktı.

Tablo 14. Enfeksiyon Kliniği Varlığına Göre CRP Pik Değeri

Enfeksiyon Kliniği	Toplam (n:109)	Ortalama CRP pik değeri, mg/L (min-max)	p*
Enfeksiyonu olanlar [n (%)]	83 (%76,1)	148 (11-406)	p<0,01
Enfeksiyonu olmayanlar [n (%)]	26 (%23,9)	86,5 (9-255)	

*p:<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Enfeksiyon kliniği olan hastalar ayrı ayrı incelendiğinde ateş 63 hastada (%57,7) olup bunların 60'ı nötrojenik ateş (%55), pnömoni 9 (%8,3), İYE 7 (%6,4), batın/GİS odaklı enfeksiyon 9 (%8,3), kateter enfeksiyonu 32 (%29,4) ve bakteriyemi 23 hastada (%21,1) saptandı. Ayrıca ishal hastaların 68'inde (%62,4) ve mukozit 50 hastada (%45,9) saptanmıştır.

Tablo 15’de enfeksiyon kliniğine göre hasta sayıları, yüzdeleri ve enfeksiyon kabul edilen durumların, ishal ve mukozitin ortanca başlangıç günleri verilmiştir.

Tablo 15. Enfeksiyon Kliniği ve İshal/Mukozit Oranları ve Başlangıç Günleri

Enfeksiyon kliniği	Toplam (n:109)	Yüzde (%)	Ortanca başlangıç günü (min-max)
Ateş	63	57,7	6 (1-10)
Pnömoni	9	8,3	6 (1-9)
İYE	7	6,4	5 (4-8)
Batın/Gis	9	8,3	7 (5-9)
Kateter Enfeksiyonu	32	29,4	7 (0-11)
Bakteriyemi	23	21,1	6 (0-9)
Genel	83	76,1	6 (0-11)
İshal/Mukozit	Toplam (n:109)	Yüzde (%)	Ortanca başlangıç günü (min-max)
İshal	68	62,4	4 (0-10)
Mukozit	50	45,9	6 (2-10)
İshal/Mukozit	84	77,1	5 (0-10)

Hastaların 75’inden (%68,8) kan kültürü alınmış ve 23’ünde (%21,1) üreme saptanmıştır. İdrar kültürü ise hastaların 61’inden (%56) alınmış ve 7’sinde (%6,4) anlamlı kabul edilen üreme saptanmıştır.

Bakteriyemisi olan ve olmayan hastaların CRP düzeyleri incelendiğinde; bakteriyemisi olan hastaların ortanca CRP pik değeri 179 mg/L (min87-max.384), ortalama:184 mg/L (SD $\pm$ 62,4, CI %95); bakteriyemisi olmayanların ortanca CRP pik değeri:120 mg/L (min.9-max.406), ortalama 137,4 mg/L (SD $\pm$ 90,8, CI %95) saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup p:0,002 saptanmıştır (Tablo 16).

FN olanların ortanca CRP pik değeri 166 mg/L (min.35 -max.406), FN olmayanların CRP pik değeri ortanca 97 mg/L (min.9-max.310) (p:<0,001) saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Bakteriyemi ve Febril Nötropeni Varlığına Göre CRP Pik Değeri

Bakteriyemi	Toplam (n:109)	Ortanca CRP pik değeri mg/L (min-max)	p*
Var [n(%)]	23 (%21,1)	179 (87-384)	0,002
Yok [n(%)]	86 (%78,9)	120 (9-406)	
Febril Nötropeni			
Var [n(%)]	60 (%55)	166 (35-406)	<0,001
Yok [n(%)]	49 (%45)	97 (9-310)	

4.3.CRP ve Engrafman ile İlgili Veriler

Klinik enfeksiyon bulgusu olmayan 26 hasta seçildiğinde, ortalama CRP pik değeri 88,3 mg/L (SD $\pm$ 61,8, CI %95) ortanca değer 86,5 mg/L (min 9, max 255) saptanmıştır. Normal CRP üst limiti 5 mg/L kabul edildiğinde enfeksiyon kliniği olmasa dahi, preengrafman döneminde CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p < 0,001$) yükseldiği söylenebilmektedir. Bu hastalar arasında ortanca CRP pik günü 9.gün (min 6-max 11) olup ortanca 2 gün sonra nötrofil engrafmanı olduğu görülmüştür.

Klinik enfeksiyon bulgusu olmayanların arasından ishal ve/veya mukoziti olanlar da çikartıldığında (toplam 9 hasta) ortalama CRP pik değeri 80,67 mg/L (SD $\pm$ 52,7, CI %95), ortanca 84 mg/L (min.9-max 166) saptanmaktadır ve normal CRP üst limiti 5 mg/L kabul edildiğinden bu hastalarda da CRP'nin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür ($p:0,003$)

Tablo 17. Enfeksiyon Kliniği Olmayan Hastalarda İshal ve/veya Mukozit Varlığı ile CRP ilişkisi

İshal ve/veya Mukozit Varlığı	N:26	CRP pik değeri ortalaması mg/L	p*
İshal ve/veya mukoziti olan	17	92,47	p:0,65
İshal ve/veya mukoziti olmayan	9	80,67	

P:<0,05 olması durumunda istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

Ayrıca enfeksiyon kliniği olmadığı kabul edilen 26 hastanın, ishal ve/veya mukozitleri olanlar ve olmayanların CRP pik değerleri karşılaştırıldığında, ishal ve/veya mukoziti olanların ortalama CRP pik değeri 92,47 mg/L (SD $\pm$ 67,3), olmayanların ortalama CRP pik değeri 80,67 mg/L (SD. $\pm$ 52,7) saptanmış olup aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,65$). Yani başka bir bulgusu olmayıp sadece ishal ve/veya mukoziti olan hastaların sistemik enfeksiyon kliniğinin olmadığı varsayımımız desteklenmiş olmaktadır.

Tüm hastalar için CRP pik değeri ile engrafman günü kabul edilen gün CRP değeri (109 hastanın 107'sininki bilinmekte) karşılaştırıldığında, CRP pik değer ortalama 148,5 mg/L (SD $\pm$ 87,9, CI %95), engrafman günü CRP ortalaması 61,9 mg/L (SD $\pm$ 50,1, CI %95) olup anlamlı olarak farklı saptandı ($p < 0,001$).

Enfeksiyon kliniği olan hastalar incelendiğinden CRP pik ortalaması 166,8 mg/L (SD $\pm$ 86,6), engrafman günü CRP 67,8 mg/L (SD $\pm$ 53,3) farkları ortalaması 98,9 mg/L (SD $\pm$ 73,1) anlamlı olarak fark saptanmıştır ((p:<0,001).

Enfeksiyon kliniği olmayan hastalar da incelendiğinde, bu hastalarda CRP piki ortalama 88,3 SD mg/L (SD $\pm$ 61,8, CI %95, ortanca 86,5 mg/L (min 9-max 255) , engrafman günü CRP ortalaması 42 mg/L (SD $\pm$ 31, CI %95) , ortancası 38 mg/L (min. 4-max 105) olup; farklarının ortalaması 46 mg/L (SD $\pm$ 50, CI %95) , ortancası 24 mg/L (min.0-max 219) olup aralarında anlamlı fark saptanmıştır (p:<0,001).

Böylece tüm hastalarda CRP pik değeri görüldükten sonra nötrofil engrafmanı kabul edilen güne kadar CRP düzeylerinde anlamlı olarak azalma meydana gelmektedir.

Hastalarımızdan 14 (%12,8) tanesinde 0.günden engrafmana kadar olan sürede 2 kez CRP piki görülmüştür. Bu hastaların 1. CRP pik değeri ortanca 93 mg/L (min.10-max196), 2.CRP pik değeri ortanca 122 mg/L (min 11.- max.291) saptanmıştır. Hastaların 10 tanesi enfeksiyon kliniği olan grupta, 4 tanesi ise enfeksiyon kliniği olmayan gruptadır. Enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde ise 6 tanesinin ilk CRP piki döneminde enfeksiyon bulgusu olduğu, 2.CRP pikinde herhangi bir enfeksiyon bulgusunun olmadığı görülmüştür. Dört hastanın ise 2.CRP piki döneminde enfeksiyon bulgusu olduğu saptanmıştır.

Beş hastamızda engrafman sendromu saptanmış olup (%4,5), CRP pik değerlerinin nötrofil engrafmanından ortanca 1 gün önce olduğu, CRP pik değerlerinin ortanca 91 mg/L (min 84, max 132) olduğu saptanmıştır.

4.4.Ürün Miktarı ile İlgili Analizler

Verilen ürün miktarı 106 hastanın bilinmekte olup, 5×10^6 CD34(+) hücre/kg ve üzerinde hastalarda (n:78) ortalama nötrofil engrafman günü 10,7 ($\pm$ 1,2) , 5×10^6 CD34(+) hücre/kg'nin altında olan hastalarda (n:28) ortalama nötrofil engrafman günü 12 (SD $\pm$ 1,6) saptanmış olup aralarında anlamlı fark saptanmıştır. (p:<0,001).

Enfeksiyon kliniği olan ve olmayanlar arasında verilen ürün miktarları arasında karşılaştırma yapılmış olup anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,48).

Hastalara verilen ürün miktarı ile CRP pik değerleri karşılaştırılmış olup ideal ürün miktarı olan 5×10^6 CD34 (+) hücre/kg cut-off olarak belirlendi. 5×10^6 CD34(+) hücre/kg ve üzerinde olan 78 hastanın CRP pik değeri ortalaması 142,9 mg/L (SD $\pm$ 82,9), 5×10^6 CD34(+) hücre/kg'ın altında olan hastaların CRP pik değeri ortalaması 155 mg/L (SD $\pm$

99,2) saptanmış olup daha az miktarda ürün verilen hastaların CRP pik değeri ortalamaları daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,53).

4.5.Prokalsitonin ile İlgili Veriler

Enfeksiyon kliniği olan 83 hastanın 21'inden (%25,3) CRP pik gününe yakın ± 2 gün içerisinde prokalsitonin değeri görülmüş olup en yüksek saptanan değeri prokalsitonin pik değer olarak kaydedilmiştir. Hastanın ölçülen değeri $<0,01$ ise SPSS'e 0,01 olarak kaydedilmiştir. Bu hasta grubunda ortalama prokalsitonin pik değeri:0,33 ng/ml (SD $\pm$ 0,32), ortanca değer 0,24 ng/ml (min: $<0,01$ max:1) saptanmıştır.

Prokalsitonin hastanemizde 0,01-0,05 ng/ml arası normal, 0,05-0,5 ng/ml arası lokal enfeksiyon, 0,5-2 ng/ml arası sistemik enfeksiyon kabul edilmekte olup; 0,5'in altında ve 0,5 ve/veya üstünde olan hastalar karşılaştırıldığında 16 hastada prokalsitonin 0,5'in altında saptanmış olup (% 76,1) bu hastaların CRP pik değeri ortalaması 145,4 mg/L (SD $\pm$ 71,8), 5 hastada prokalsitonin 0,5 ve/veya üstünde saptanmış (%23,8) olup bu hastaların CRP pik değeri ortalaması 205,2 mg/L SD $\pm$ 95,5) saptanmıştır. Prokalsitonini yüksek olan hastalarda CRP pik değerleri ortalaması da yüksek saptanmış olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,14).

Enfeksiyon kliniği olmayan 26 hastanın 6'sında (%23,1) CRP pik gününe ± 2 gün yakın prokalsitonin pik değeri bakılmış olup ortalaması 0,07 ng/ml (SD $\pm$ 0,06) saptanmıştır.

Bakteriyemisi olan 23 hastanın 9'unda prokalsitonin bakılmış olup ve bakteriyemisi olmayan hastalarla kıyaslandığında, prokalsitonin pik değeri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p:0,031),sırasıyla ortalama 0,45 ng/ml ve 0,18 ng/ml.

5. TARTIŞMA

5.1.Genel Veriler

OKHN, multipl myelom olup transplantasyonun uygun olduğu hastalarda progresyonsuz sağkalımı ve toplam sağkalımı azaltan önemli bir seçenektir. Tüm dünyada OKHN'nin en çok uygulandığı hastalık da multipl myelomdur. Bu nedenle de literatürde gerek MM olup OKHN yapılan ve yapılmayan hastaların incelendiği, gerekse OKHN süreci ve sonrasındaki idame tedavilerin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur.

Demografik veriler incelendiğinde; Nishimura K.K. ve ark'nın Arkansas Üniversitesi'nde 1989-2018 yılları arasında MM nedeniyle OKHN olan 4329 hastanın uzun dönem sonuçlarının incelendiği bir çalışmada ortalama yaş 58,9 (aralık 17,4-84,8), erkek hasta %61,1, kadın hasta %38,9 olarak saptanmış ¹⁷⁹. Stadtmauer E.A. ve ark'nın 2019 da yayınladığı 758 hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama yaş 56 (aralık 20-50), erkek hasta %60, kadın hasta %40 oranında saptanmıştır ¹⁸⁰. Kollu ve ark'nın 2018'de 121 hastalık bir çalışmasında da ortalama yaş 61, hastaların %67,8'i erkek, %32,2'i kadın olarak saptanmıştır ¹⁸¹. MM'nin erkeklerde daha sık görülmesiyle paralel olarak OKHN yapılan hastalarda da erkek cinsiyet hakimdir. Bizim çalışmamızda da 109 hasta incelenmiş ve ortalama yaş 60 (aralık 26-72), bunların %59,6'u erkek, %40,4'ü kadın hasta saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

Hastaların ağır ve hafif zincir sekresyon tipleri incelendiğinde; Kayle R. ve ark'nın 2003 de 1027 yeni tanı MM hastanın özelliklerinin incelendiği çalışmada IgG kappa %34, IgG lambda %18, IgA kappa %13, IgA lambda %8, IgM ve D toplam %2,5, hafif zincir kappa %9, ve lambda %7, biklonal %2, negatif ise %7 hastada tespit edilmiştir ⁹.

Park ve ark'nın OKHN olan MM hastalarındaki enfeksiyöz komplikasyonların incelendiği bir çalışmada ise IgG (%64,2), IgA(%14,7), IgM (%0,4), hafif zincir (%19,6), IgD (%0,7), non-sektetuar (%0,4) olarak tespit edilmiştir ¹⁸².

Bizim çalışmamızda da hastaların %34,9'u IgG kappa, %21,1'i IgG lambda (toplam IgG %56), %12,8'i IgA kappa, %4,6'sı IgA lambda (toplam IgA %17,4), 13'ü (%11,9) kappa hafif zincir, 13'ü (%11,9) lambda hafif zincir (toplam hafif zincir %23,8) sekrete ediyordu, %0,9'u multipl soliter plazmositom ve %1,8'i de non-sektetuar multipl myelom idi. Literatür ile uyumlu olarak en sık IgG kappa saptandı, Ancak muhtemelen hasta sayımızın diğer çalışmalara oranla az olması nedeniyle IgM ve IgD sekrete eden hasta saptanmadı.

OKHN öncesi alınan tedaviler incelendiğinde, tedavi rejimlerinin bilimsel verilerin yanında ülkelerin sağlık sigorta sistemleri ve geri ödeme koşullarına göre değişiklik gösterdiği dikkat çekmektedir. Ayrıca çalışmaya hangi yıllar arasındaki hastaların dahil edildiği de sonuçları etkilemektedir. Örneğin; Park H. ve ark'nın 2006-2015 yılları arasındaki hastaları incelediği bir çalışmada OKHN öncesi bortezomib kullanımı %39,8, talidomid kullanımı %65,7, lenalidomid kullanımı ise %3,1 olarak saptanmış olup çalışmaya 2000'li yıllardaki hastaların da dahil edilmesi nedeniyle günümüze göre talidomid kullanımı fazla, bortezomib kullanımı az olarak saptanmıştır ¹⁸².

Türkiyede bortezomib Haziran 2014'de subkutan uygulama için onay almış ancak OKHN uygun hastalarda ilk sıra tedavide kullanılamayıp, ilk sıra tedaviye yanıtız hastalarda 2.sıra olarak kullanılabilmektedir. Takip eden süreçte ilk sıra tedavide de kullanımı Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödeme kapsamına alınmış olup kullanılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda yalnızca bir hastada (%0,9) yalnız VAD (vinkristin + doksorubisin + deksametazon) sonrasında OKHN yapıldığı görülmüş, diğer tüm hastalarda (%99,1) ilk sıra ya da VAD veya AD sonrası ikinci sıra olarak bortezomib bazlı rejimlerin kullanıldığı görülmüştür. Lenalidomid ise hala ilk sıra tedavide geri ödeme kapsamında olmadığından ve ilk sıra tedaviye yanıtız hastada kullanılabildiğinden yalnızca 10 hastada (%9,1) OKHN öncesi kullanıldığı saptanmıştır. Çalışmaya 2014 yılından itibaren hastaların alınması ile de ilgili olarak talidomid ya da melfelan kullanan hasta olmamıştır.

Shah N. ve ark'ın 2017 de yayınlanan ¹⁸³ ve Kollu ve ark'nın 2018 de yayınlanan çalışmalarında ¹⁸¹ nötrofil engrafman günü (mutlak nötrofil sayısının 500/ μ L'nin üzerine çıktığı ardışık 3 günün ilki kabul edilmiş) 11.gün, Batle ve ark'nın çalışmasında ¹⁸⁴ 12.gün olarak saptanmış ¹⁸³. Biz çalışmamızda, mutlak nötrofil sayısının 1000/ μ L ve üzerinde olduğu ilk günü kabul ettik ve literatür ile benzer olarak nötrofil engrafman gününü ortalanca 11.gün (aralık 9-16.gün) olarak saptandık.

5.2.OKHN Sonrası Enfeksiyöz Komplikasyonlar

OKHN sonrası, gerek verilen rejim ve primer hastalık gerekse nötropeni süresi ile ilişkili çeşitli oranlarda enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilmektedir. Literatürde +30 güne veya +100 güne kadar olan enfeksiyonların incelendiği genellikle retrospektif çalışmalar mevcuttur.

Rahman S. ve ark'nın 2019 da yayınladığı bir çalışmada ¹⁸⁵ 2007-2016 yılları arasında OKHN olan 413 MM hastası, ilk 100 gün içindeki enfeksiyonlar açısından retrospektif olarak incelenmiş. Hastaların %21'i en az bir kez dökümente edilmiş enfeksiyon geçirmiş. Toplam bakteriyemi % 7,3 ve FN %43 saptanmıştır.

Gudiol C. ve ark heterojen hasta grubunda yapılan bir çalışmada pre-post engrafman dönemde bakteriyemi %47,2 ¹⁸⁶, Yemişen M ve ark'nın bir çalışmada allojenik ve otolog nakil olan heterojen bir grupta ilk 100 gün değerlendirilmiş ve %45 hastada en az bi kez bakteriyemi saptanmıştır. Yeshurun ve ark'nın ciprofloksasin profilaksisi alan ve almayan lenfoma ve MM hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ¹⁸⁷; tüm grupta FN %86,5, bir veya daha fazla dökümente enfeksiyonu olan hasta %28,6 , %9,8 bakteriyemi, %9,2 pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu %1,6 görülmüştür. Satlin M.J. ve ark'nın levofloksasin profilaksisi ile ilgili çalışmada, kullanılan hastalarda NF %60,9, bakteriyemi %14,7 saptanmıştır ¹⁵³.

Bizim çalışmamızda da tüm hastalar profilaktik antibiyotik, antiviral ve antifungal almış ve pre-engrafman dönemde en az bir enfeksiyon geçirme oranı %76,1 olarak saptanmıştır. FN %55, pnömoni %8,3, idrar yolu enfeksiyonu %6,4, bakteriyemi %21,1, kateter ilişkili enfeksiyon %29,4 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda enfeksiyon oranlarının yüksek olmasını öncelikle çalışmamın dizaynı ile ilişkilendirmekteyiz. Diğer çalışmalarda kültür veya indirek yöntemlerle dökümente edilmiş patojenlerin olması durumunda (örneğin bakteriyemi, kateter ile ilişkili bakteriyemi, PCR ile kanıtlanmış viral enfeksiyonlar gibi) enfeksiyonun olduğu kabul edilmiştir. Çalışmalarda FN'de etken saptanmaması durumunda enfeksiyon kabul edilmediğini görmekteyiz. Bizim çalışmamızın primer sonlanım noktası CRP yüksekliği ve nötrofil engrafmanı arasında ilişki olması nedeniyle biz; FN, flebit, kateter çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu gibi etken gösterilemeyen durumları da enfeksiyon geçiren hasta grubuna dahil ettik ve bu nedenle enfeksiyon geçiren hasta oranımızı yüksek saptadık. Ancak bakteriyemi oranımızdaki yüksekliğe, profilaksi için kullandığımız kinolon grubu antibiyotiklere ülkemizde direnç oranlarının yüksek olmasının da katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hazırlık rejimi olarak melfalan veya BEAM rejimi kullanılan MM ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastalarının incelendiği 197 hastalık prospektif bir çalışmada (POMA Study); ciddi oral mukozit, MM hastalarının (toplam 109 hasta) %45,9'unda (CI %95, %36-%56) saptanmış, ortalama 5,3 gün (CI %95, 4,4-6,1 gün) sürmüştür. Bu hastalarda ciddi oral mukozit WHO 'ya göre derece 3-4 olanlar olarak kabul edilmiştir ¹⁸⁸. Batlle M ve ark.'nın

2014 de yayınladığı retrospektif oral kriyoterapi ve yalnızca salin gargara alan iki grup hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada da, bizim grubumuza benzer özellikleri olan yalnızca saline alan grupta WHO sınıflamasına göre tüm derecelerde oral mukozit %82 hastada (56 kişi), derece 3-4 ise %31 hastada (21 kişi) saptanmıştır ¹⁸⁴.

Bizim çalışmamızda ise %45 (50 kişi) oral mukozit tespit edilmiş olup tüm dereceleri içermektedir ve başlangıç günü ortalama 6.gün (min.2-max.10) saptanmıştır. Bu da kemoterapi rejiminin başlangıcından ortalama 10 gün sonraya denk gelmektedir. Bizim hastalarımızda tüm derecelerin dahil edilmesine rağmen oranların göreceli olarak düşük saptanmasının nedeni olarak çalışmamızın retrospektif olması ve ciddi müdahale gerektirmeyen derece 1 ve/veya derece 2'nin kaydedilmemiş olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

5.3. Kök Hücre Nakli ve C-Reaktif Protein

CRP yüksekliğinin çoğunlukla allojenik nakil olan hasta gruplarında enfeksiyon etyolojilerini gösterip göstermediği, post-transplant komplikasyonlarla ilişkisi, FN, akut GVHD ve mortaliteyi öngörmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Seri CRP izlenmesinin nötropenik ateşli çocuklarda nakilde enfeksiyonların erken tanısı ve izlenmesi için değerli olduğu ¹⁸⁹ ve bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer ateş nedenleri arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapabildiği gösterilmiştir ¹⁹⁰. Bazı çalışmalarda ise CRP'nin FN epizodları için tedaviye yanıtı izlemede yararlı olduğu ancak ateş nedenleri arasında farkı ve FN'yi predikte etmediği bulunmuştur ¹⁹¹.

Wu P. ve ark'nın 2019'da yayınladığı 15 çalışmanın dahil edildiği allojenik nakil olan 3458 hastanın incelendiği bir metaanalizde, yüksek pre-transplant CRP düzeyinin non-relaps mortalite, akut GVHD ve daha kötü genel sağkalım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ¹⁹².

Fuji S. ve ark, pre-engrafman CRP düzeyleri ile akut GVHD ve non-relaps mortalitenin (NRM) incelendiği 224 allojenik nakil olan hasta incelemiştir ¹⁹³. Hastalar pre-engrafman dönemde ölçülen en yüksek CRP değerlerine göre 15 mg/dL'den büyük ve küçük olanlar olarak kategorize edilmiştir. 15 mg/dL'den büyük CRP değeri olan grupta akut GVHD ve NRM'nin daha yüksek olduğu, OS'nin daha düşük olduğu saptanmıştır. Fare çalışmalarında da, inflamatuvar sitokinlerin üretiminin akut GVHD gelişimi artırdığı gösterilmiştir ¹⁹⁴.

Rowe İF. Ve ark'nın 1984 de yayınladığı bir çalışmada; 16 lösemi hastasının allojenik kök hücre nakli sonrası CRP değerleri incelenmiş ve hem sadece GVDH, hem de GVHD +

enfeksiyonu olan hastalarda CRP yüksekliğinin görüldüğü ve aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır¹⁹⁵. Bu da enfeksiyonu olmayan hastalarda da CRP'nin enfeksiyonu olanlar kadar yükselebileceği ve bunun GVHD gibi immünolojik mekanizmalarla açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda da CRP düzeyinin OKHN sonrası ilk 30 gün içinde en şiddetli semptomlarla anlamlı derecede ilişkili olduğu^{189 196}, CRP değerinin 10 mg/dL üzerinde oluşunun ve günlük 15 mg/L artışının ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁹⁷.

Birçok çalışma ve metaanalizde allojenik kök hücre naklinde CRP incelenmiş olmasına rağmen, literatürde OKHN'de CRP'nin incelendiği yeterli çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamız ile benzer bir dizaynı olan Kollu V. ve ark'nın 2018'de yayınlanan multipl myelom tanılı 121 hastanın toplam 170 OKHN'sindeki FN ve CRP değerlerinin incelendiği bir çalışmada¹⁸¹ median nötrofil engrafman günü 11.gün olarak saptanmış. 170 transplanttan 47 hastada (%27) nötropenik ateş gelişmiş. İlk transplantı olanlar ayrıca değerlendirildiğinde FN oranı %19 saptanmış. Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında bu çalışmada FN oranları oldukça düşük saptanmış olup bu çalışmada standart kinolon profilaksisinin yanı sıra +5.günden itibaren meropenem profilaksisi de uygulanmış ve tartışmada meropenem profilaksisine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmada FN'den ortalama 3 gün sonra engrafman meydana geldiği görülmüş. Hastaların en yüksek ölçülen CRP değerleri karşılaştırılmış ve CRP düzeyinin yüksek (4-43 mg/dL) saptandığı hastalarda, saptanamaz düzeydekilere (<0,5 mg/dL) oranla 5,45 kat FN risk artışı olduğu saptanmış. Ayrıca FN olanlarda en yüksek CRP değerinin FN olmayanlardan daha yüksek olduğu (p:<0,01) görülmüş. Bizim çalışmamızda ise ortalama FN günü 6.gün ve ortalama 5 gün sonra engrafman olduğu görülmüştür, FN olanların ortalama CRP pik değeri 166 mg/L (min.35 -max.406), FN olmayanların CRP pik değeri ortalama 97 mg/L (min.9-max.310) (p:<0,001) saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda enfeksiyon kliniği olan hastaların (%76,1) ortalama CRP pik değeri:148 mg/L (min.11-max.406), enfeksiyon kliniği olmayan hastaların (%23,9) ortalama CRP pik değeri:86,5 mg/L (min.9-max 255) olup aralarında anlamlı olarak fark saptanmıştır (p:<0,01) ve CRP nin enfeksiyon olan hastalarda daha yüksek değerlere çıkabildiği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda; dökümente edilen enfeksiyonlardan bakteriyemi de incelendiğinde; bakteriyemisi olanlarda ortalama CRP pik değeri 179 mg/L (min87-max.384), ortalama:184 mg/L (SD $\pm$ 62,4); bakteriyemisi olmayanda ortalama CRP pik değeri:120 mg/L (min.9-max.406), ortalama 137,4 mg/L (SD $\pm$ 90,8) (CI%95) saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup p:0,002 saptanmış ve dökümente enfeksiyonlarda daha yüksek CRP değerlerine ulaşıldığı literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Ancak klinik enfeksiyon bulgusu olmayan 26 hasta da incelendiğinde; ortalama CRP pik değeri 88,3 mg/L (SD $\pm$ 61,8, CI %95) ortalama değer 86,5 mg/L (min 9, max 255) saptanmıştır. Normal CRP üst limiti 5 mg/L kabul edildiğinde enfeksiyon kliniği olmasa dahi, preengrafman döneminde CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak (p:<0,001) yükseldiği söylenebilmektedir.

Literatürde en yüksek CRP değerlerine ne zaman ulaşıldığı, yukarıda bahsedilen Kollu ve ark'nın FN için yaptığı çalışması dışında rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, tüm grupta da ortalama CRP pik günü 8.gün ve ortalama 3 gün sonra nötrofil engrafmanı olduğu, enfeksiyon kliniği olmayan hastalarda da benzer şekilde CRP pik günü 9.gün olup ortalama 2 gün sonra nötrofil engrafmanı olduğu saptanmıştır. Bu da engrafman kabul edilen günden önceki nötrofil ve monosit artışlarının, sitokin salınımı ile birlikte CRP yüksekliğine sebep olabileceğini ve bu CRP yüksekliğinin ardından gelecek engrafmanın habercisi olabileceğini düşündürmektedir. Engrafmanı erken tahmin etmek için belirteçler geliştirilmeye çalışılmış¹⁹⁸ ancak literatürde bununla ilgili yeterli veriye rastlanmamıştır.

Enfeksiyon kliniği olmayan bu hastalardaki preengrafman dönemindeki CRP yüksekliğinin engrafmanla ilişkilendirilmesi, enfeksiyonu olan hastalardaki daha yüksek CRP değerlerine bu durumun da katkıda bulunabileceğini, yani pre-engrafman dönemindeki belki de hastaların enfeksiyonları ile uyumsuz şekildeki yüksek CRP değerlerinin altında, CRP'nin engrafman habercisi olabileceğinin yattığını düşünmekteyiz. Ayrıca 14 (%12,8) hastamızda görülen 2.kez CRP pikinin olması da hasta özelinde değerlendirilerek, yeni gelişen enfeksiyonu düşündürdürebileceği gibi iyileşmekte olan enfeksiyon sonrası CRP'nin tekrar yükselmesi engrafmanın yaklaştığını da düşündürmektedir.

FDA tarafından prokalsitoninin dökümente edilmiş enfeksiyonu olan nötropenik hastalarda yararlı bir prognostik biyomarker olarak kullanılabileceğini onaylanmıştır¹⁹⁹. CRP'nin aksine prokalsitonin non-infeksiyöz inflamasyonlara cevap olarak yükselmez²⁰⁰ ve

özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste CRP'den daha üstün olduğu bilinmektedir. Ancak kök hücre nakli alıcılarında yapılan bir metaanalizde CRP'nin ciddi sistemik enfeksiyonu göstermede prokalsitoninden daha sensitif olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur ²⁰¹. Bizim çalışmamızda enfeksiyon kliniği olan 83 hastanın 21'ine CRP pik gününe yakın ± 2 gün içinde prokalsitonin bakılmış ve ortalama prokalsitonin pik değeri:0,33 ng/ml saptanmış, enfeksiyon kliniği olmayan 26 hastanın 6'sına bakılmış ve ortalama 0,07 ng/ml saptanmıştır. Bu haliyle aralarında istatistiksel fark olmakla birlikte her iki grupta da ortalama prokalsitonin pik değerleri lokal enfeksiyon düzeyi ile uyumlu saptanmıştır ve buna rağmen engrafman öncesi CRP yüksekliği olduğu yukarıda belirtilmiştir.

OKHN'de, akut GVHD'ye benzer olarak patofizyolojisinde proinflamatuvar sitokin salınımı olduğu bilinen engrafman sendromu ^{146 202} olan hastalarda CRP düzeylerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Knoll M.B. ve ark'nın 2018 de yayınladığı MM nedeniyle OKHN olup ES gelişen 15 hastalık bir vaka serisinde tüm hastalarda CRP yüksek saptanmış ve prokalsitonin ise sadece bakteriyemisi olan bir hastada 2 ng/dL'nin üzerinde saptanmış ²⁰³. Carreras E. ve ark'nın 2010 da yayınlanan otolog nakil yapılan hastaların incelendiği çalışmasında ES olan tüm hastaların CRP düzeyleri yüksek saptanmıştır. FN olup sonrasında ES olan hastaların CRP düzeyleri, ES döneminde FN döneminde 3 kat daha yüksek saptanmıştır ²⁰⁴. Zaten tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun olmaması gereken ES'de FN döneminden bile yüksek CRP düzeylerinin saptanması, o dönemdeki yüksek sitokin salınımının göstergesidir.

Hastalarda literatürdeki kriterlere uygun ES olmasa bile, engrafman dönemindeki monosit ve nötrofil sayılarının artmaya başlamasının, enfeksiyonu olsa da olmasa da hastalarda bu dönemdeki CRP yüksekliğine katkıda bulunabileceğini ve engrafmanın habercisi olabileceğini düşünmekteyiz. Gelecekte yapılacak prospektif çalışmalar, CRP yüksekliğinin engrafman habercisi olup olmadığı konusunda ışık tutabilir.

6.SONUÇ

CRP, allojenik ya da otolog kök hücre nakli olan hastalarda enfeksiyonun iyi bir göstergesidir. Ancak hastalarda CRP yüksekliğinin tek sebebi enfeksiyonlar olmayıp mukozal hasarlanma, hazırlık rejimi ilişkili hücre ölümü, sitokin salınım sendromu gibi inflamatuvar durumlarda da artabilmektedir. Engrafman döneminde, enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda da sitokin salınımı ile ilişkili olarak CRP düzeyleri yükselebilir ve CRP yüksekliği bu hastalarda nötrofil engramanının erken bir göstergesi olabilir. Bu nedenle de özellikle pre-engrafman dönemde CRP yüksekliğinin olduğu ancak kanıtlanmış enfeksiyonu olmayan hastalarda, hastaların klinik takibinin daha önemli olduğunu, agresif antibiyoterapinin ertelenebileceğini, enfeksiyöz süreçlerin prokalsitonin gibi belirteçlerle de desteklenmesini ve non-enfeksiyöz ateşi ve CRP yüksekliği olan hastalarda engrafman sendromunun akılda tutulmasını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Myeloma - Cancer Stat Facts. Available at:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
2. *TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ MULTIPL MYELOM TANI VE TEDAVİ KILAVUZU*. (Galenos Yayınevi, Mart-2020).
3. Cibmtr. *Center for International Blood and Marrow Transplant Research Transplant Activity Report Covering 2013-2017 Table 4. Number of HCTs performed in the United States and reported to CIBMTR-by disease and donor type 2013-2017 DONOR TYPE Autologous Related Unrelated Data Unavailable** Grand Total DISEASE CATEGORY* N % N % N % N % N %*.
4. Chen, Y. *et al.* High incidence of engraftment syndrome after haploidentical allogeneic stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* **96**, 517–526 (2016).
5. *HematoLog TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ 2013: 3■1*.
6. AnthonyS. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L.Longo, MD, Eugene Braunwald, MD, Stephen L. Hauser, MD, PhD, Joseph Loscalzo, MD, P. *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE TÜRKÇE*. (2013).
7. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA. Cancer J. Clin.* **70**, 7–30 (2020).
8. Owattanapanich, W., Suphadirekkul, K., Kunacheewa, C., Ungprasert, P. & Prayongratana, K. Risk of febrile neutropenia among patients with multiple myeloma or lymphoma who undergo inpatient versus outpatient autologous stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* **18**, (2018).
9. Kyle, R. A. *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **78**, 21–33 (2003).
10. Landgren, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

- consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* **113**, 5412–5417 (2009).
11. Rajkumar, S. V. *et al.* Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* **27**, 1738–1744 (2013).
 12. Neben, K. *et al.* Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J. Clin. Oncol.* **31**, 4325–4332 (2013).
 13. B Cells Are Generated Throughout Life in Humans - PubMed. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8543844/?from_single_result=8543844&expanded_search_query=8543844.
 14. Alberts, B. *et al.* The Generation of Antibody Diversity. (2002).
 15. Perez-Andres, M. *et al.* Human peripheral blood B-Cell compartments: A crossroad in B-cell traffic. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry* **78**, (2010).
 16. Üniversitesi, G. *et al.* *HematoLog TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ 2013: 3■1 8 Dr. Rauf Haznedar.*
 17. Landgren, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* **113**, 5412–5417 (2009).
 18. Kyle, R. A. *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* **346**, 564–569 (2002).
 19. Multiple myeloma: Pathobiology - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology?search=multiple myeloma&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology?search=multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3).
 20. Iwanaga, M. *et al.* Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* **113**, 1639–50 (2009).
 21. Preston, D. L. *et al.* Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.* **137**, S68-97 (1994).

22. Lewis, E. B. Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in american radiologists. *Science* (80-.). **142**, 1492–1494 (1963).
23. Zandecki, M. Multiple myeloma: Almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br. J. Haematol.* **94**, 217–227 (1996).
24. Bergsagel, P. L. & Kuehl, W. M. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 6333–6338 (2005).
25. Gonza, D. *et al.* Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood* **110**, 3112–3122 (2016).
26. Rajkumar, S. V. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 340–345 (2005). doi:10.1182/asheducation-2005.1.340
27. Mantovani, A. & Garlanda, C. Inflammation and multiple myeloma: The Toll connection. *Leukemia* **20**, 937–938 (2006).
28. Bohnhorst, J. *et al.* Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* **20**, 1138–1144 (2006).
29. Xu, F. H. *et al.* Interleukin-6-induced inhibition of multiple myeloma cell apoptosis: Support for the hypothesis that protection is mediated via inhibition of the JNK/SAPK pathway. *Blood* **92**, 241–251 (1998).
30. Rawstron, A. C. *et al.* The interleukin-6 receptor alpha-chain (CD126) is expressed by neoplastic but not normal plasma cells. *Blood* **96**, 3880–6 (2000).
31. Kuehl, W. M. & Bergsagel, P. L. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer* **2**, 175–187 (2002).
32. Fonseca, R. *et al.* International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* **23**, 2210–21 (2009).
33. López-Corral, L. *et al.* The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells. *Clin. Cancer Res.* **17**, 1692–1700 (2011).
34. Walker, B. A. *et al.* A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number

- abnormalities and their prognostic value. *Blood* **116**, (2010).
35. Misund, K. *et al.* MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia* **34**, 322–326 (2020).
 36. Klein, B., Zhang, X. G., Lu, Z. Y. & Bataille, R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* **85**, 863–872 (1995).
 37. Lichtenstein, A., Tu, Y., Fady, C., Vescio, R. & Berenson, J. Interleukin-6 Inhibits Apoptosis of Malignant Plasma Cells. *Cell. Immunol.* **162**, 248–255 (1995).
 38. Ong, F. *et al.* Bcl-2 protein expression is not related to short survival in multiple myeloma. *Leukemia* **9**, 1282–4 (1995).
 39. Ng, M. H. *et al.* Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood* **89**, 2500–6 (1997).
 40. Silvestris, F., Tucci, M., Cafforio, P. & Dammacco, F. Fas-L up-regulation by highly malignant myeloma plasma cells: Role in the pathogenesis of anemia and disease progression. *Blood* **97**, 1155–1164 (2001).
 41. Landowski, T. H., Qu, N., Buyuksal, I., Painter, J. S. & Dalton, W. S. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. *Blood* **90**, 4266–70 (1997).
 42. CM, S. & PI, C. Osteoprotegerin is a soluble decoy receptor for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand and can function as a paracrine survival factor for human myeloma cells. *Cancer Res.* **63**, 912–916 (2003).
 43. Rajkumar, S. V. *et al.* Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin. Cancer Res.* **8**, 2210–2216 (2002).
 44. Galea, H. R. & Cogné, M. GM-CSF and IL-12 production by malignant plasma cells promotes cell-mediated immune responses against monoclonal Ig determinants in a light chain myeloma model. *Clin. Exp. Immunol.* **129**, 247–253 (2002).
 45. Vacca, A. *et al.* A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica* **88**, 176–85 (2003).
 46. Roccaro, A. M. *et al.* BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate

- multiple myeloma progression. *J. Clin. Invest.* **123**, 1542–1555 (2013).
47. Keats, J. J. *et al.* Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* **120**, 1067–1076 (2012).
 48. Sezer, O., Heider, U., Zavrski, I. & Possinger, K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica* **86**, 837–843 (2001).
 49. Schuber, F. & Lund, F. Structure and Enzymology of ADP-ribosyl Cyclases: Conserved Enzymes that Produce Multiple Calcium Mobilizing Metabolites. *Curr. Mol. Med.* **4**, 249–261 (2005).
 50. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – IARC. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>.
 51. Cline, M. J. & Berlin, N. I. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am. J. Med.* **33**, 510–525 (1962).
 52. Roodman, G. D. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Journal of Bone and Mineral Research* **17**, 1921–1925 (2002).
 53. Anemia in Multiple Myeloma - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16163188/>.
 54. Winearls, C. G. Acute myeloma kidney. in *Kidney International* **48**, 1347–1361 (Nature Publishing Group, 1995).
 55. Significant Improvement in the Survival of Patients With Multiple Myeloma Presenting With Severe Renal Impairment After the Introduction of Novel Agents - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356630/>.
 56. Spectrum of Glomerular and Tubulointerstitial Renal Lesions Associated With Monotypical Immunoglobulin Light Chain Deposition - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1901926/>.
 57. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Bladé, J. & Ludwig, H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* **22**, 1485–1493 (2008).
 58. Al-Abdooli, A. A. & Afandi, B. Artifactual hypercalcaemia in multiple myeloma.

- Emirates Med. J.* **24**, 155–157 (2006).
59. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?topicRef=839&source=see_link.
 60. Angelova, E. A. *et al.* IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum. Pathol.* **84**, 321–334 (2019).
 61. Fonseca, R. *et al.* International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* **23**, 2210–2221 (2009).
 62. Alexandrakis, M. G. *et al.* The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin. Lab. Haematol.* **25**, 41–46 (2003).
 63. Hematoloji Atlası. Available at: http://hematolojiatlasi.com/atlas_content.php?id=56.
 64. Meletios A. Dimopoulos, M. E. K. M. E. T. M. Non-Secretory Myeloma: One, Two, or More Entities? (2013).
 65. Rajkumar, S. V. *et al.* IMWG criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* **15**, e538–e548 (2014).
 66. Waltham, S. R.-U., Inc, M. U. & 2019, undefined. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. *uptodate.com*
 67. Swerdlow, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* **127**, 2375–2390 (2016).
 68. Hillengass, J. *et al.* International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology* **20**, e302–e312 (2019).
 69. Corso, A. & Mangiacavalli, S. Non-secretory myeloma: Ready for a new definition? *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* **9**, (2017).
 70. Greipp, P. R. *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* **23**, 3412–3420 (2005).
 71. Palumbo, A. *et al.* Revised international staging system for multiple myeloma: A report

- from international myeloma working group. *J. Clin. Oncol.* **33**, 2863–2869 (2015).
72. Durie, B. G. M. & Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**, 842–854 (1975).
 73. Chng, W. J. *et al.* IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* **28**, 269–277 (2014).
 74. Kumar, S. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* **17**, e328–e346 (2016).
 75. Singhal, S. *et al.* Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1565–1571 (1999).
 76. Dimopoulos, M. A. *et al.* Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.* **12**, 991–995 (2001).
 77. Abdelkefi, A. *et al.* First-line thalidomide-dexamethasone therapy in preparation for autologous stem cell transplantation in young patients (<61 years) with symptomatic multiple myeloma (Retraction in: Bone Marrow Transplantation (2009) 43:11 (893)). *Bone Marrow Transplant.* **36**, 193–198 (2005).
 78. Dimopoulos, M. A. & Eleutherakis-Papaiakovou, V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *American Journal of Medicine* **117**, 508–515 (2004).
 79. Holstein, S. A. & McCarthy, P. L. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs* **77**, 505–520 (2017).
 80. Cruz, M. P. Lenalidomide (Revlimid): A thalidomide analogue in combination with dexamethasone for the treatment of all patients with multiple myeloma. *P T* **41**, 310–313 (2016).
 81. Rajkumar, S. V. *et al.* Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* **106**, 4050–4053 (2005).
 82. Dimopoulos, M. *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2123–2132 (2007).

83. McCarthy, P. L. *et al.* Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1770–1781 (2012).
84. Richardson, P. G. *et al.* Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* **121**, 1961–1967 (2013).
85. Hideshima, T. *et al.* Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* **101**, 1530–1534 (2003).
86. Richardson, P. G. *et al.* A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2609–2617 (2003).
87. Siegel, D. S. *et al.* Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* **36**, 728–734 (2018).
88. Moreau, P. *et al.* Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1621–1634 (2016).
89. de Weers, M. *et al.* Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *J. Immunol.* **186**, 1840–1848 (2011).
90. Lonial, S. *et al.* Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 621–631 (2015).
91. FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma | FDA. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma>.
92. Attal, M. *et al.* Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* **394**, 2096–2107 (2019).
93. Andreu Vieyra, C. V. & Berenson, J. R. The potential of panobinostat as a treatment option in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology* **5**, 197–210 (2014).

94. Richardson, P. G. *et al.* Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* **127**, 713–721 (2016).
95. Chauhan, D. *et al.* Identification of genes regulated by Dexamethasone in multiple myeloma cells using oligonucleotide arrays. *Oncogene* **21**, 1346–1358 (2002).
96. Attal, M. *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **335**, 91–97 (1996).
97. Rosiñol, L. *et al.* Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* **120**, 1589–1596 (2012).
98. Cavo, M. *et al.* Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *Lancet* **376**, 2075–2085 (2010).
99. Durie, B. G. M. *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **389**, 519–527 (2017).
100. S Vincent Rajkumar, M. Multiple myeloma: Selection of initial chemotherapy for symptomatic disease. *UpToDate* (2020). Available at: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-disease?search=multiple myeloma&topicRef=6643&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-disease?search=multiple%20myeloma&topicRef=6643&source=see_link).
101. Rajkumar, V. *Multiple myeloma: Overview of management.* associacaopaulistamedicina.org.br
102. O'Donnell, E. K. *et al.* A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **182**, 222–230 (2018).
103. HematoLog & Eylül 2014 - cilt: 4 - sayı: 2 & kök hücre biyolojisi ve uygulama alanları - Editör: Teoman Soysal | Nadir Kitap. Available at:

<https://www.nadirkıtap.com/hematolog-eylul-2014-cilt-4-sayi-2-kok-hucre-biyolojisi-ve-uygulama-alanlari-editor-teoman-soysal-dergi13450982.html>.

104. Fu, S. & Liesveld, J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev.* **14**, 205–218 (2000).
105. Li, L. & Xie, T. STEM CELL NICHE: Structure and Function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **21**, 605–631 (2005).
106. Broxmeyer, H. E. Chemokines in hematopoiesis. *Current Opinion in Hematology* **15**, 49–58 (2008).
107. Sugiyama, T., Kohara, H., Noda, M. & Nagasawa, T. Maintenance of the Hematopoietic Stem Cell Pool by CXCL12-CXCR4 Chemokine Signaling in Bone Marrow Stromal Cell Niches. *Immunity* **25**, 977–988 (2006).
108. Ehninger, A. & Trumpp, A. The bone marrow stem cell niche grows up: Mesenchymal stem cells and macrophages move in. *Journal of Experimental Medicine* **208**, 421–428 (2011).
109. Heazlewood, S. Y., Oteiza, A., Cao, H. & Nilsson, S. K. Analyzing hematopoietic stem cell homing, lodgment, and engraftment to better understand the bone marrow niche. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1310**, 119–128 (2014).
110. Chen, S., Lewallen, M. & Xie, T. Adhesion in the stem cell niche: Biological roles and regulation. *Development (Cambridge)* **140**, 255–265 (2013).
111. Gandhi, M. K. *et al.* The minimum CD34 threshold depends on prior chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell recipients. *Bone Marrow Transplant.* **23**, 9–13 (1999).
112. Hosing, C. *et al.* Poor hematopoietic stem cell mobilizers: A single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am. J. Hematol.* **84**, 335–337 (2009).
113. Lévesque, J. P., Hendy, J., Takamatsu, Y., Simmons, P. J. & Bendall, L. J. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by gcsf or cyclophosphamide. *J. Clin. Invest.* **111**, 187–196 (2003).

114. Lévesque, J. P. *et al.* Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp. Hematol.* **30**, 440–449 (2002).
115. Lévesque, J. P., Hendy, J., Winkler, I. G., Takamatsu, Y. & Simmons, P. J. Granulocyte colony-stimulating factor induces the release in the bone marrow of proteases that cleave c-KIT receptor (CD117) from the surface of hematopoietic progenitor cells. *Exp. Hematol.* **31**, 109–117 (2003).
116. Cashen, A. F., Lazarus, H. M. & Devine, S. M. Mobilizing stem cells from normal donors: Is it possible to improve upon G-CSF? *Bone Marrow Transplantation* **39**, 577–588 (2007).
117. Gerlach, L. O., Skerlj, R. T., Bridger, G. J. & Schwartz, T. W. Molecular Interactions of Cyclam and Bicyclam Non-peptide Antagonists with the CXCR4 Chemokine Receptor. *J. Biol. Chem.* **276**, 14153–14160 (2001).
118. DiPersio, J. F. *et al.* Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* **113**, 5720–5726 (2009).
119. DiPersio, J. F. *et al.* Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4767–4773 (2009).
120. Fda. *MOZOBIL (plerixafor) Injection, Solution for subcutaneous use.*
121. Liles, W. C. *et al.* Augmented mobilization and collection of CD34⁺ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* **45**, 295–300 (2005).
122. Duarte, R. F. *et al.* Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* **46**, 52–58 (2011).
123. The Biology and Clinical Uses of Blood Stem Cells - PubMed. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9116266/>.

124. Kumar, S. *et al.* Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* **21**, 2035–2042 (2007).
125. Oral Melphalan at Diagnosis Hampers Adequate Collection of Peripheral Blood Progenitor Cells in Multiple Myeloma - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161361/>.
126. To, L. B., Levesque, J. P. & Herbert, K. E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* **118**, 4530–4540 (2011).
127. Kumar, S. K. *et al.* Impact of additional cytoreduction following autologous SCT in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* **42**, 259–264 (2008).
128. Moreau, P. *et al.* Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* **99**, 731–735 (2002).
129. Anagnostopoulos, A. *et al.* Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma. *Cancer* **100**, 2607–2612 (2004).
130. Fenk, R. *et al.* High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: Results of a randomised study. *Br. J. Haematol.* **130**, 588–594 (2005).
131. Cluzeau, T. *et al.* Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: A study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 687–691 (2016).
132. Teltschik, H. M. *et al.* Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br. J. Haematol.* **175**, 115–122 (2016).
133. Üniversitesi, A. *et al.* *Engraftman, Tanımları ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini Mutlu*

Arat.

134. Schmitz, N. *et al.* Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* **100**, 761–767 (2002).
135. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoablation for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9446633/>.
136. Solmaz Medeni, Ş. *et al.* Does reinfusion of stem cell products on multiple days affect engraftment? *Turkish J. Hematol.* **35**, 271–276 (2018).
137. Lee, C. K., Gingrich, R. D., Hohl, R. J. & Ajram, K. A. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **16**, 175–82 (1995).
138. Marrow Engraftment and Clinical Manifestations of Capillary Leak Syndrome - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8832012/>. (Accessed: 9th July 2020)
139. Moreb, J. S. *et al.* Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplantation* **19**, (1997).
140. Nürnberger, W., Willers, R., Burdach, S. & Göbel, U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.* **74**, 221–224 (1997).
141. Edenfield, W. J., Moores, L. K., Goodwin, G. & Lee, N. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant.* **25**, 405–409 (2000).
142. Clinical Evidence for an Engraftment Syndrome Associated With Early and Steep Neutrophil Recovery After Autologous Blood Stem Cell Transplantation - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8932849/>. (Accessed: 9th July 2020)
143. Takatsuka, H. *et al.* Complications after bone marrow transplantation are manifestations of systemic inflammatory response syndrome. *Bone Marrow Transplant.* **26**, 419–426 (2000).

144. Salat, C. *et al.* Levels of the terminal complement complex, C3a-desArg and C1-inhibitor in adult patients with capillary leak syndrome following bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.* **71**, 271–274 (1995).
145. Spitzer, T. R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **27**, 893–898 (2001).
146. Maiolino, A. *et al.* Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: Definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant.* **31**, 393–397 (2003).
147. Raptis, A. *et al.* High-dose corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* **24**, 879–883 (1999).
148. Sonis, S. T. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Diseases* **16**, 597–600 (2010).
149. Sonis, S. T. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer* **4**, 277–284 (2004).
150. Al-Dasooqi, N. *et al.* Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer* **21**, 2075–2083 (2013).
151. Cancer Institute, N. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.* (2017).
152. Freifeld, A. G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* **52**, (2011).
153. Satlin, M. J. *et al.* Impact of Prophylactic Levofloxacin on Rates of Bloodstream Infection and Fever in Neutropenic Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21**, 1808–1814 (2015).
154. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=hematopoietic stem cell transplantation diarrhea&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ra](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=hematopoietic%20stem%20cell%20transplantation%20diarrhea&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ra)

nk=1.

155. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=preengrafman infections hematopoietic cell transplantation infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=preengrafman%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
156. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS * BY WILLIAM S. TILLET, M. D., AND THOMAS FRANCIS, JR., M. D. (From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Re. 561–571 (1930).
157. Volanakis, J. E. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol. Immunol.* **38**, 189–197 (2001).
158. Pepys, M. B. & Hirschfield, G. M. C-reactive protein: A critical update. *Journal of Clinical Investigation* **111**, 1805–1812 (2003).
159. Rowe, I. F., Soutar, A. K., Trayner, I. M., Thompson, G. R. & Pepys, M. B. Circulating human C-reactive protein binds very low density lipoproteins. *Clin. Exp. Immunol.* **58**, 237–44 (1984).
160. Volanakis, J. E. & Wirtz, K. W. A. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers [20]. *Nature* **281**, 155–157 (1979).
161. TW, D. C. C-reactive Protein Reacts With the U1 Small Nuclear Ribonucleoprotein. *J Immunol* **148**, 2553–9.
162. Gershov, D., Kim, S. J., Brot, N. & Elkon, K. B. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J. Exp. Med.* **192**, 1353–1363 (2000).
163. Volanakis, J. E. COMPLEMENT ACTIVATION BY C-REACTIVE PROTEIN COMPLEXES. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **389**, 235–250 (1982).
164. Mold, C., Gewurz, H. & Du Clos, T. W. Regulation of complement activation by C-

- reactive protein. in *Immunopharmacology* **42**, 23–30 (Immunopharmacology, 1999).
165. Hage, F. G. & Szalai, A. J. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology* **50**, 1115–1122 (2007).
 166. Shine, B., de Beer, F. C. & Pepys, M. B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin. Chim. Acta* **117**, 13–23 (1981).
 167. Devaraj, S., Venugopal, S. & Jialal, I. Native pentameric C-reactive protein displays more potent pro-atherogenic activities in human aortic endothelial cells than modified C-reactive protein. *Atherosclerosis* **184**, 48–52 (2006).
 168. Szalai, A. J. *et al.* Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. *J. Immunol.* **160**, 5294–9 (1998).
 169. Vigushin, D. M., Pepys, M. B. & Hawkins, P. N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* **91**, 1351–1357 (1993).
 170. (No Title). Available at: <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Prokalsitonin.pdf>.
 171. Hendrickson, W. A. & Ward, K. B. Atomic models for the polypeptide backbones of myohemerythrin and hemerythrin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **66**, 1349–1356 (1975).
 172. Jin, M. & Khan, A. I. Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. *Lab. Med.* **41**, 173–177 (2010).
 173. Brunkhorst, F. M., Heinz, U. & Forycki, Z. F. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis [1]. *Intensive Care Medicine* **24**, 888–889 (1998).
 174. Gilbert, D. N. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology* **48**, 2325–2329 (2010).
 175. Meisner, M., Schmidt, J., Hüttner, H. & Tschaikowsky, K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* **26**, S212–S216 (2000).
 176. van Oers, J. A. H., de Jong, E., Kemperman, H., Girbes, A. R. J. & de Lange, D. W. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein Is Insufficient to Predict

- Proven Infection: A Retrospective Cohort Study in Critically Ill Patients Fulfilling the Sepsis-3 Criteria. *J. Appl. Lab. Med.* **5**, 62–72 (2020).
177. Yang, M. *et al.* Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One* **14**, (2019).
 178. Schuetz, P. *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Heal.* **8**, 1297–1371 (2013).
 179. Nishimura, K. K. *et al.* Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv.* **4**, 422–431 (2020).
 180. Stadtmauer, E. A. *et al.* Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. *J. Clin. Oncol.* **37**, 589–597 (2019).
 181. Kollu, V. *et al.* C-Reactive Protein Monitoring Predicts Neutropenic Fever Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Cureus* **10**, (2018).
 182. Park, H. *et al.* Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. *Int. J. Hematol.* **106**, 801–810 (2017).
 183. Shah, N. *et al.* Inpatient vs outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* **99**, 532–535 (2017).
 184. Batlle, M. *et al.* Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *Eur. J. Haematol.* **93**, 487–491 (2014).
 185. Rahman, S. *et al.* Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Transpl. Infect. Dis.* **21**, (2019).
 186. Gudiol, C. *et al.* Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 824–830 (2014).
 187. Yeshurun, M. *et al.* Antibacterial prophylaxis with ciprofloxacin for patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing autologous haematopoietic cell

- transplantation: a quasi-experimental single-centre before-after study. *Clin. Microbiol. Infect.* **24**, 749–754 (2018).
188. Blijlevens, N. *et al.* Prospective oral mucositis audit: Oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J. Clin. Oncol.* **26**, 1519–1525 (2008).
 189. Engel, A., Mack, E., Kern, P. & Kern, W. V. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* **26**, 213–221 (1998).
 190. Rintala, E., Irjala, K. & Nikoskelainen, J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **11**, 973–978 (1992).
 191. Yonemori, K. *et al.* Clinical value of serial measurement of serum C-reactive protein level in neutropenic patients. *Leuk. Lymphoma* **41**, 607–614 (2001).
 192. Wu, P. *et al.* Pretransplant C-reactive protein as a prognostic marker in allogeneic stem cell transplantation: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. **98**, e14474 (2019).
 193. Fuji, S. *et al.* Preengraftment Serum C-Reactive Protein (CRP) Value May Predict Acute Graft-versus-Host Disease and Nonrelapse Mortality after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **14**, 510–517 (2008).
 194. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1467511/>.
 195. Rowe, I. F. *et al.* Measurement of serum C reactive protein concentration after bone marrow transplantation for leukaemia. *J. Clin. Pathol.* **37**, 263–266 (1984).
 196. Wang, X. S. *et al.* Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin. Cancer Res.* **20**, 1366–1374 (2014).
 197. Fassas, A. B. T. *et al.* Serial measurement of serum C-reactive protein levels can

- identify patients at risk for severe complications following autologous stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma* **46**, 1159–1161 (2005).
198. Kahng, J. *et al.* Novel markers of early neutrophilic and monocytic engraftment after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Lab. Med.* **34**, 92–97 (2014).
 199. Haddad, H. El *et al.* Procalcitonin Guiding Antimicrobial Therapy Duration in Febrile Cancer Patients with Documented Infection or Neutropenia. *Sci. Rep.* **8**, 1099 (2018).
 200. Assicot, M. *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341**, 515–518 (1993).
 201. Lyu, Y. X., Yu, X. C. & Zhu, M. Y. Comparison of the diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein after hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl. Infect. Dis.* **15**, 290–299 (2013).
 202. Cornell, R. F., Hari, P. & Drobyski, W. R. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **21**, 2061–2068 (2015).
 203. Knoll, B. M. *et al.* Procalcitonin as a biomarker to differentiate bacterial infections from engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *American Journal of Hematology* **94**, E74–E76 (2019).
 204. Carreras, E. *et al.* Engraftment syndrome after auto-SCT: Analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant.* **45**, 1417–1422 (2010).