

T.C.
KONYA NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. NEDİM YILMAZ SELÇUK

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA BÖBREK TUTULUM ORANININ İNCELENMESİ

Dr. BÜLENT SAVUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HALİL ZEKİ TONBUL

KONYA
2012

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

KISALTMALAR	ii
1. GİRİŞ	2
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	43
6.SONUÇ	48
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

- ABY: Akut böbrek yetmezliği
- ADH: Antidiüretik hormon
- BY: Böbrek yetmezliği
- GFH: Glomerülerfiltrasyon hızı,
- GVHH: Greft versus host hastalığı
- HZDH: Hafif zincir depo hastalığı
- HD: Hemodializ
- Ig: İmmünoglobülin
- IMWG: Uluslararası myelom çalışma grubu
- ISS: Uluslararası evrelendirme sistemi
- İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
- Kİ: Kemik iliği
- KT: Kemoterapi
- KİT: Kemik iliği transplantasyonu
- MCV: Ortalama eritrosit hacmi
- MGUS: Anlamı bilinmeyen monoklonal gamopati
- MM: Multiple myelom
- M-Protein: Monoklonal protein
- PLT: Trombosit
- PTH: Parathormon
- PY: Periferik yayma
- SMM: Asemptomatik multiple myelom
- VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
- VAD: Vinkristin-adriamisin-deksametazon

ONAY

” Multiple Myelom hastalarında böbrek tutulum oranının belirlenmesi” isimli çalışma Necmettin Erbakan üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı klinik araştırmalar etik kurulunun 13.04.2012 tarih, 2012-90 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

1. GİRİŞ

Multiple myelom (MM) plazma hücrelerinin monoklonal artışı ile karakterize bir plazma hücre diskrazisidir. Tüm hematolojik malignitelerinin %10'unu oluşturur [1]. Kemik destrüksiyonu, böbrek yetmezliği, anemi ve hiperkalsemi ile seyreden hastalığın yaşlanan nüfusla birlikte sıklığının artması beklenmektedir [2].

Multiple myelomda böbrek tutulumu ilk defa 1845 yılında Henry Bence Jones'un myelomlu hastanın idrarında, daha sonra Bence Jones proteini olarak adlandırılacak okside albumini tespit etmesi ile tanımlanmıştır [3].

Myelom ilişkili böbrek yetmezliği (BY) erken mortaliteye neden olan önemli bir prognostik faktördür. Multiple myelomda böbrek yetmezliği sıklığı tanıma bağlı olarak %20-50 arasında değişmektedir [4-6]. Böbrek yetmezliği genellikle orta derecede olmakla birlikte hastaların %10'unda renal replasman tedavisi gereklidir [7].

Tanı anında tespit edilen BY'nin nedenleri çeşitli olup, geri dönüşlü olabilmektedir. Multiple myelom seyrinde en sık rastlanan böbrek hastalığı tipi myelom böbreği olarak tanımlanan silindir nefropatisidir. Hafif zincir depo hastalığı (HZDH), amiloidoz, Fanconi sendromu ve hafif zincir glomerulopatisi diğer böbrek hastalığı tipleridir. Multiple myeloma eşlik eden hiperkalsemi böbrek yetmezliğinin ikinci en sık nedenidir [8].

Dehidratasyon, hiperürisemi, nefrotoksik ilaç ve kontrast madde kullanımı böbrek yetmezliği gelişiminde etkili diğer faktörlerdir ve böbrek yetmezliğinin esas nedeni olmaktan çok, hafif zincirlerin etkilerini artırarak böbrek hasarına neden olurlar [4, 9].

Böbrek yetmezliğinin düzelmesi ile sağ kalım üzerine olumsuz etkilerin ortadan kalktığı bilinmektedir. Bu nedenle, böbrek yetmezliğinin iyileşmesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Tanı anında tespit edilen böbrek yetmezliğinin derecesi, proteinüri miktarı ve hiperkalsemi daha önce belirlenen prognostik faktörler arasındadır [10]. Uygun tedavi ile böbrek yetmezliğinin düzelme oranı %25-58'e ulaşmaktadır [4, 6, 10]. Sıvı replasmanı, hiperkalseminin düzeltilmesi, nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gibi destek tedavisinin yanında ivedilikle MM'a yönelik kemoterapi başlanmalıdır. Erken dönemde hızla hafif zincir düzeyini düşürebilecek ve hiperkalsemiye de etkili yüksek doz steroid içeren kemoterapi rejimleri tedavide önemli yer tutmaktadır. Böbrek yetmezliği olan

hastalarda güvenle kullanılabileceği gösterilen Talidomid ve Bortezomib'in yüksek doz steroid ile kombine edilmesi MM hastalarında iyi bir seçenek olarak yerini almıştır.

Bu çalışmada ocak 2006 ile mayıs 2011 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Hastanesi Hematoloji ve Nefroloji Bilim Daları'na başvuran MM tanısı konmuş hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularla böbrek hastalığı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Myelom

Tüm malign hastalıkların % 1'ini oluşturan MM, B hücre kökenli klonal plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen çoğalmasdır. Plazma hücrelerinin aşırı çoğalması sonucu, fazla miktarda ve genellikle anormal yapıda olan immunglobulin (monoklonal protein=M protein) üretimi gerçekleşir. Tüm hematolojik malignitelerin % 10'unu oluşturur. Başlangıç yaşı ortanca 60 olup, 40 yaş altı vaka görülme sıklığı % 5'in altındadır [11]. Toplumda görülme sıklığı yüzbinde 4 olup, erkek baskınlığı görülmektedir. Hastaların % 57'si erkektir [1, 11-12].

Multiple myelom kemik iliğinde malign klonal plazma hücre infiltrasyonu, yaygın kemik lezyonları (osteoporoz ve/veya litik) ve artan plazma hücrelerinin genellikle hatalı olarak sentezlediği monoklonal Ig'lerin serumda artması, diğer normal yapıda Ig'lerin azalması ile karakterizedir. Halsizlik, kemik ağrısı ve tekrarlayan enfeksiyonlar başvuru anında en sık şikâyetlerdir [13]. Kemik destrüksiyonuna bağlı patolojik kırıklar, böbrek yetmezliği, anemi, hiperkalsemi sıklıkla eşlik eden bulgulardır. Daha az sıklıkta ise hiperviskosite, kanamaya eğilim, amiloidoz ve nöropati saptanır [1, 14-15].

Multiple myelom gelişiminde etyolojik faktörler açıkça belirlenememekle birlikte vakaların hemen tamamının malign klonal plazma hücre çoğalmasının öncü tablosu olan MGUS (anlamı belirsiz monoklonal gamopati)'dan ilerlediği bildirilmektedir [16-17]. Antijen stimülasyonunun sonucu olarak MGUS geliştiği düşünülmektedir. Vakaların %50'sinde patogeneizde etkili olduğu düşünülen klonal plazma hücre çoğalmasını tetikleyen 14q32 kromozomu üzerinde bulunan Ig ağır zincir lokusunda translokasyon mevcuttur [18-19].

Anlamı belirsiz gamapatinin sıklığı 50 yaşın üzerinde % 3'dür [20]. Multiple myeloma ilerleme riski yılda % 1'dir ve MM gelişme riski 25 yıl sonra dahi mevcuttur [16, 21]. Multiple myelom ilerlemesinde Ras ve p53 mutasyonu, p16 metilasyonu, ikincil translokasyonlar gibi genetik etkenler, bunun yanında hücresel bağışıklığın baskılanması, angiogenezin artışı, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) ve VEGF gibi parakrin sitokinler etkili olmaktadır [16]. Bugün için MGUS'a klinik yaklaşım, hastalarda risk ve takip sıklığı belirlemektir. IgG dışı M proteini tipi, 1,5 g/dl üzerinde serum M protein

miktarı ve serum serbest hafif zincir oranı (κ/λ) değişiklikleri saptanan MGUS' lu hastalar MM' e ilerleme açısından yüksek risklidir ve daha yakın takipleri gerekir [22].

2.2. Tanı

Multiple myelom tanısından sıklıkla aşağıda belirtilen klinik prezentasyonlar nedeniyle şüphelenilir:

- Kemik ağrısı nedeniyle çekilen grafilerde saptanan litik lezyonlar
- Artmış serum total protein konsantrasyonu ve/veya idrar ve serumda monoklonal protein varlığı
- Açıklanamayan anemi gibi malignite düşündüren sistemik belirti ve bulgular
- Semptomatik veya insidental olarak bulunan hiperkalsemi
- Akut böbrek yetmezliği

2.3. Tanı Kriterleri

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu semptomatik multiple myelom tanısı için aşağıdaki 3 basitleştirilmiş kriter üzerinde uzlaşmıştır [23].

Multiple Myelom için IMWG Kriterleri:

Multiple Myelom tanısı için 3 kriter de olmalıdır.

1. Serum veya idrarda M protein varlığı
2. Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin varlığı veya plazmositom.
3. Plazma hücre diskrazisiyle ilişkili olduğu düşünölen uç organ hasarı:
 - a. Hiperkalsemi
 - b. Litik kemik lezyonları
 - c. Anemi
 - d. Renal yetmezlik

Asemptomatik (smoldering) multiple myelom (SMM) tanısı için, her iki kriter de olmalıdır.

1. Serum M protein düzeyi ≥ 3 g/dl ve/veya kemik iliği plazma hücreleri $\geq \% 10$.
2. Uç organ hasarı yok

MGUS tanısı için 3 kriterin tümü olmalıdır.

1. Monoklonal protein düzeyi < 3 g/dl.
2. Kemik iliği plazma hücresi $< \% 10$.

3. Plazma hücre diskrazisi veya B hücreli lenfoproliferatif hastalıkla ilişkili uç organ hasarı yok

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kriterleri:

Yukarıdaki IMWG kriterlerinden biraz farklıdır. Multiple myelom tanısı için WHO kriterleri:

Majör Kriterler

1. Kemik iliği plazma hücresi $> \%30$
2. Biyopside plazmositom
3. Serum veya idrarda M protein varlığı

-Serum IgG >3.5 g/dl veya

-Serum IgA >2 g/dl veya

-İdrar Bence-Jones proteini > 1 g/24 saat

Minör Kriterler

1. Kemik iliği plazma hücreleri % 10-30 arası
2. Yukarda belirtilen miktarlardan daha düşük M protein konsantrasyonları.
3. Litik kemik lezyonlarının varlığı.
4. Normal immünglobülin düzeylerinde normalin % 50'sine kadar olan azalma.

-IgG < 600 mg/dl veya

-IgA < 100 mg/dl veya

-IgM <50 mg/dl

Tanı için: 1 majör + 1 minör kriter veya 1 ve 2'nin mutlaka dahil olduğu 3 minör kriter.
Bu kriterler semptomatik, progresif hastalığı olan hastalarda bulunmalıdır.

2.4. Evreleme

27 yıl önce myelom hastaları az sayıda tedavi seçeneğine sahipken, Durie ve Salmon hemoglobin, paraprotein konsantrasyonu, böbrek ve kemik hastalığı ölçümleriyle sonuçları öngördürecek bir evreleme sistemi geliştirdiler [24]. Modern tedaviyle bu prognostik belirteçlerin geçerliliği azalmıştır [25]. Bu nedenle tüm dünyada 17 merkezden daha önce tedavi almamış 10.750 myelom hastasına dayanarak Uluslararası evreleme sistemi geliştirilmiştir.

Durie-Salmon Klinik Evreleme Sistemi

Evre I: Düşük tümör kütlesi <0,6 x 10¹² hücre/m²

Asağıdakilerden tümü gereklidir:

- Hb > 10 g/dl.
- Serum IgG < 5 g/dl.
- Serum IgA < 3 g/dl.

- Normal serum kalsiyumu.
- İdrarda M protein atılımı < 4 g/gün.
- Kemik lezyonu yok

Evre II: Orta hücre kütlesi Evre I veya III'e dahil olmayanlar

Evre III: Yüksek tümör kütlesi > $1,2 \times 10^{12}$ hücre/m²

Asağıdakilerden biri yeterlidir:

- Hb < 8,5 g/dl.
- Serum IgG > 7 g/dl.
- Serum IgA > 5 g/dl.
- Serum kalsiyumu > 12 mg/dl.
- İdrarda M protein atılımı > 12 g/gün.
- Yaygın kemik lezyonları
- A: Serum kreatinini < 2 mg/dl.
- B: Serum kreatinini \geq 2 mg/dl.

Uluslararası Evreleme Sistemi (International staging system-ISS)

Evre I: Beta-2 Mikroglobulin < 3.5 mg/L ve serum albumini \geq 3.5 g/dl.

Evre II: Evre I veya III'e uymayanlar

Evre III: Beta-2 Mikroglobulin \geq 5.5 mg/L

ISS, MGUS ve SMM'u multiple myelomdan ayırt etmede yeterli değildir. Durie-Salmon evrelemesinin aksine; ISS, tümör yükünün güvenilir bir göstergesi değildir. Fakat ISS'nin de prognostik önemi vardır. ISS evre I için median sağkalım 62; II için 44; III için 29 aydır.

2.5. Multiple Myelomda Prognoz

Multiple myelom hastalarında ortanca sağ kalım 3 yıl olarak bildirilmekle birlikte [9] tedavi protokollerine yeni ajanların eklenmesi ile prognozun daha iyi olduğu gözlenmektedir [26]. Bunun yanında, tanıdan sonra ilk aylar içinde erken ölümlerin ve 10 yıldan uzun yaşayan olguların varlığı, tedaviden bağımsız olarak hastalığın klinik seyrinin çeşitliliğini ortaya koymaktadır [12, 27].

Prognozu belirleyen birçok etken tespit edilmiştir. Prognostik faktörlerin belirlediği gruplar, farklı sağ kalım oranlarına sahip hastaların klinik gidiş, takip ve tedavi stratejisinin belirlenmesini sağlar. Durie Salmon Evreleme sisteminde düşük tümör yükü olan ve böbrek yetmezliği bulunmayan evre I-A (kreatinin < 2mg/dl) hastalarda beklenen ortanca yaşam süresi 5 yıl iken, böbrek yetmezliği bulunan evre III- B hastalarda 15 ay ile sınırlıdır [24, 28]. Durie-salmon evreleme sisteminin dezavantajını ortadan kaldırdığı düşünülen Uluslararası evreleme sistemine göre ortanca sağ kalımın evre I’de 62 ay, evre II’ de 44 ay ve evre III’ de 29 ay olduğu belirlenmiştir [11]. Yaygın kullanılan bu evreleme sistemleri bazı hasta gruplarında, prognoz değerlendirilmesinde yeterli olmamaktadır. Bu nedenle, daha iyi bir klinik seyir tahmininde yardımcı prognostik faktörler belirlenmiştir [16].

Multiple Myelomda Prognostik Faktörler [16] :

Bağımsız prognostik faktörler

- Performans
- Uluslararası evreleme sistemi
- Durie-Salmon evreleme sistemi
- Karyotipte hipodiploidi veya 13q delesyonu bulunması
- t (4; 14) veya t(14; 16) translokasyonları
- 17p delesyonu
- LDH
- Plazmoblastik morfoloji

- Plazma hücre döngüsü sentez fazı (plazma cell labeling index)

Ek prognostik faktörler

- Yaş
- C reaktif protein (CRP)
- Serum kreatinin
- Trombosit sayısı (PLT)

50 yaşından küçük hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir [16, 18, 29]. $\beta 2$ mikroglobulin tüm hücreler tarafından sentezlenen ve membranda bulunan HLA sınıf I histokompatibilite antijeninin hafif zinciridir. Böbrekler yolu ile ekskrete edilir. Bu nedenle hücresel döngünün arttığı MM'da tümör yükünü ve böbrek fonksiyonunu aynı anda yansıtmaktadır. Multiple myelomda tanı anında serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi önemli bir prognostik belirteç olup evreyi belirler. Fakat takipte hastalık değerlendirmesi için önemi yoktur [18, 28]. Serum LDH düzeyi artışı MM'da artmış tümör yükü ve ekstramedüller tutulumu gösterir. Fakat yeni tanı almış hastaların ancak % 5-11 inde serum LDH düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu nedenle tetkikin prognoz belirlenmesinde tek başına kullanım alanı sınırlıdır [28]. IL-6, MM patogeneğinde hücre içi ileti yollarını aktive ederek, plazma hücrelerinde artmış proliferasyon, anti-apoptotik aktivite ve angiogenik aktiviteye yol açar [30]. Akut faz reaktanı olan CRP in vivo IL-6 aktivitesini yansıtmaktadır. Bu nedenle yüksek serum CRP seviyesi kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir [28, 31]. Hemoglobin (Hb) düzeyi [18], periferik kanda tespit edilen plazma hücresi varlığı [32], Kİ incelemesinde % 2'den fazla plazmoblast (plazmoblastik morfoloji) [33] ve plazma hücresi çoğalma hızı [34] diğer önemli prognoz göstergeleridir [18, 32-34]. Serum kalsiyum ve albumin seviyesi, Ig alt grubu ve Kİ tutulum yaygınlığının da gösterilen prognostik değeri olmakla birlikte, evreleme sistemleri ve bağımsız prognostik belirteçlere anlamlı katkı sağlamamaktadır [12]. Sitogenetik, zamanla MM'da prognostik faktörler arasında yerini alarak, en önemli belirleyicilerden biri olmuştur. Hiperdiploidi, t(6;14) ve t(11;14) iyi prognoz göstergesi iken [35], 13q ve 17p delesyonları [36], t(4;14), t(14;16), t(14;20) kötü prognozu işaret etmektedir [18, 35, 37]. Böbrek yetmezliği MM'lu hastalarda kötü prognostik belirteç olup, %50'ye varan sıklıkta görülmesi önemini artırmaktadır. Böbrek yetmezliği prognozu çeşitli yollarla etkilemektedir. Erken ölümler ve kısa ortanca sağ kalım bildirilmekle birlikte, böbrek yetmezliğinden çıkış durumunda sağ kalım dezavantajı

ortadan kalkmaktadır [10]. Ayrıca tedavide kullanılması planlanan ilaçlara doz ayarı yapılması, etkili olduğu bilinen nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması yetersiz tedavi riskini taşımaktadır. Böbrek yetmezliği ayrıca elektrolit imbalansına, enfeksiyona yatkınlığa neden olup, yatarak tedavinin uzamasına ve hayat kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. Neticede böbrek yetmezliğinden çıkış MM'lu hastalar için büyük önem taşımaktadır. Böbrek yetmezliğinden çıkış oranı çeşitli faktörlerden etkilenecek, %20-60 arasında değişmektedir [38]. Kreatinin yüksekliği, hiperkalsemi, proteinüri miktarı, M protein tipi böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili faktörler olarak bildirilirken, kemoterapi yanıtı ile bir ilişki tespit edilmemiştir [6, 10]. Böbrek yetmezliğinin kötü prognostik gösterge olması ve BY'den çıkışın sağkalım dezavantajını ortadan kaldırması, BY'den çıkışa etkili parametrelerin belirlenmesinin gereğini ortaya koymaktadır.

2. 6. Multiple Myelom ve Böbrek

Multiple myelomda BY, tedavide zorluklara yol açan önemli bir prognostik faktördür. Tanıda sıklıkla serum kreatinin değeri kullanılmakla birlikte özellikle hafif ve orta derecede BY bulunanlarda GFH daha doğru bilgi vermektedir. Böbrek yetmezliği sınırı olarak 2 mg/dl kullanılmaktadır ve orta derecede BY'ne tekabül etmektedir. Fakat daha az sıklıkta, BY sınırını 1,5 mg/dl kabul eden yayınlar mevcuttur. Bu nedenle MM'lu hastalarda BY sıklığı tanıma bağlı olarak %50'ye kadar yükselmektedir [6] ve bu hastaların %10'unda tanı anında renal replasman tedavisi ihtiyacı olmaktadır [7]. Multiple myelomda tanı anında tespit edilen böbrek hasarının nedenleri çeşitli olup, geri dönüşlü olabilmektedir. Böbrek hasarı esas olarak monoklonal hafif zincirlerin etkisi sonucu gelişir. Hiperkalsemi daha az sıklıkla olmak üzere böbrek yetmezliğinin diğer nedenidir. Dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar ve kontrast madde kullanımı genellikle hafif zincirlerin etkilerini arttırarak böbrek hasarına neden olurken nadiren böbrek yetmezliği gelişiminde esas nedendir [39].

Multiple Myelomda Böbrek Hasarı [40]

Fonksiyonel Tubuler Anomaliler;

1. Fanconi Sendromu
2. Konsantrasyon bozuklukları

3. Distal renal tubuler asidoz
4. Hiperkalsemik nefropati
5. Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri

Yapısal Anomaliler;

1. Myelom böbreği
2. Akut silindir nefropatisi
3. Glomerulopati
4. Hafif zincir depo hastalığı
5. Amiloidozis
6. Fibriler glomerulonefrit
7. Vasküler lezyonlar
8. Plazma hücre infiltrasyonu

Diğer Nedenler;

1. Dehidratasyon ve Kontrast madde maruziyeti
2. Akut ürik asit nefropatisi
3. Obstrüktif nefropati
4. Hiperviskosite sendromu
5. Asemptomatik hafif zincir proteinürisi

Hafif zincirlerin böbrekte etkili olduğu alanlar ve mekanizma farklı olduğundan MM'a bağlı böbrek yetmezliği farklı klinik ve patolojik bulgularla kendini gösterir. Hafif zincirlerin neden olduğu "myelom böbreği" olarak tanımlanan silindir nefropatisi, böbrek hasarının en sık nedenidir. Multiple myelomda gözlenen hafif zincir depo hastalığı,

amiloidoz veya edinilmiş erişkin tip Fanconi sendromu kimi zaman birlikte gelişebilen diğer klinikopatolojik durumlardır [39].

2. 6. 1. Hafif Zincirler ve Böbrek

IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere toplam 5 çeşit Ig bulunmaktadır. Ig'ler plazma hücrelerinden ayrı ayrı sentezlenen iki ağır iki hafif toplam 4 polipeptid zincirinden oluşurlar (şekil 1). Hafif zincirler kappa (κ) ve lambda (λ) olmak üzere iki tiptir ve ağır zincirlere Ig meydana getirmek üzere kovalent bağlarla bağlanırlar [41]. Hafif zincirler, ağır zincirlerden bir miktar fazla üretilir ve sağlıklı insan serumunda çok az miktarda bulunurlar [42-43]. Serbest hafif zincirlerin monomerik büyüklüğü yaklaşık olarak 22-25 kDa dır [40]. Serbest hafif zincir düzeyi ölçümünde normal değer aralığı, serbest kappa (κ) hafif zincir için 3,3-19,4 mg/L iken serbest lambda (λ) hafif zincir için 5,7-26,3 mg/L dir [44].

Serbest hafif zincirlerin metabolizması böbrekler yolu ile olur. Hafif zincirler glomeruler kapiller duvardan kolayca filtre edilebilirler ve proksimal tubullerde cubilin-megalin reseptör sistemi ile endositoz gerçekleşir. Endozomal-lizozomal yol ile metabolize edilir. Yarı ömürleri 2-4 saattir [45]. Sağlıklı bireylerde günlük hafif zincir üretimi 0,5-1 g/gün iken, böbreklerin hafif zincir metabolizma kapasitesi 10-30 g/gündür [46]. Böbrek fonksiyonları normal sınırlarda ve aşırı miktarda üretim yok ise, idrarda 1-10 mg/gün hafif zincir tespit edilir [42]. Böbrek yetmezliğinde azalmış metabolizma nedeni ile ve MM gibi B hücre proliferatif hastalıkları, romatoid artrit, sjögren sendromu, multiple skleroz, sistemik lupus eritamatozis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış üretim sonucu serbest hafif zincir serum düzeyleri artar [45]. Böbrek yetmezliğinde kappa ve lambda hafif zinciri birlikte yükselir. Multiple myelom tanısını desteklemekte kappa/lambda oranı kullanılabilir. Fazla miktarda serbest hafif zincir üretimi, proksimal tübülde fazla miktarda endositoz yapılmasına ve bu yolla tubullerin fizyolojik görevini yapmasına engel olarak tubuler disfonksiyon geliştirir. Protein yükünün devam etmesi tubuler hücrelerde inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve nekroz, apopitoz ile sonuçlanabilir. Hafif zincir üretimi proksimal tubul hücrelerinin endositoz kapasitesini aştığında ise tubullerde konsantrasyonu artar. Tubullerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile reaksiyona girerek tubuler silindir oluşturur [39-40]. Hafif zincirlerin nefrotoksitesi çeşitlilik göstermektedir. Nefrotoksiteyi belirleyen ise hafif zincirlerin değişken bölgesidir [39]. κ ve λ hafif zincirin her ikisi de nefrotoksik olmakla birlikte eşlik

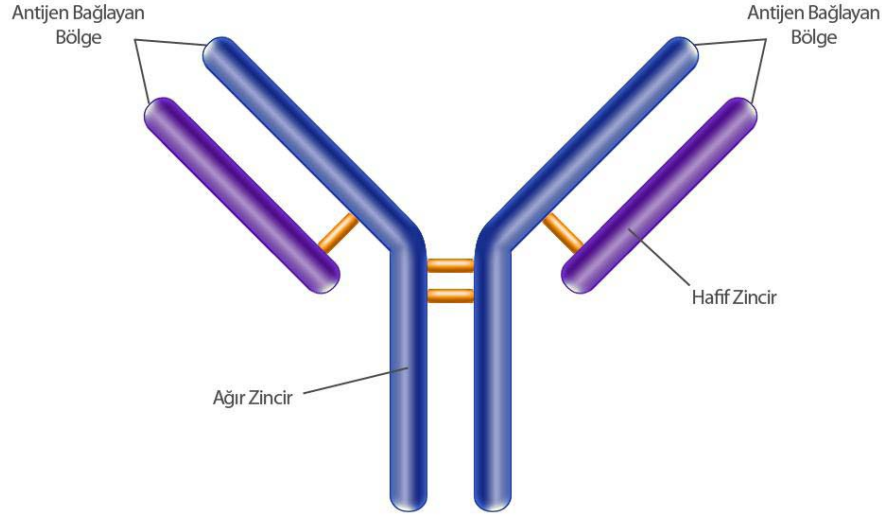
ettikleri klinik tablolardaki sıklıkları farklıdır. λ hafif zincir amiloidozla daha sık görülmekte iken, Fanconi Sendromunda κ hafif zincir daha sık birliktelik gösterir [40].

2.6.2. Myelom Böbreği

Multiple myeloma eşlik eden en sık böbrek tutulum şeklidir. Genellikle ABY tablosu ile başvuru gerçekleşir. Patolojik incelemede distal tubuler silindirlere eşlik eden proksimal tubuler atrofi, tubulointerstisyel fibrozis ile karakterize kronik tubulointerstisyel nefropati izlenir. Glomerül etkilenmediğinden idrarda serbest hafif zincir (Bence-Jones proteini) tespit edilir [39-40, 47-48].

Multiple myelomda fazla miktarda üretilen hafif zincirler proksimal tubullerin katabolize etme kapasitesini aşar (şekil-1). Henle kulpu çıkan kolunda üretilen ve salınan Tamm-Horsfall proteini (üromodulin) glikoprotein yapıdadır ve hafif zincirlere afinitesi vardır. Tubullerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile tubuler silindir oluşturarak tubuler obstrüksiyona neden olurlar [39-40]. Tubuler obstrüksiyon intraluminal basınç artışına ve bu nedenle GFH'de ve interstisyel kan akımında düşüşe neden olur. Böbrek fonksiyonun azalması ile hafif zincirlerin tubuler klirensi azalır ve konsantrasyonu daha çok artar. Böylece silindir oluşum hızı artarak, myelom böbreği ile sonuçlanan kısır döngü oluşur. Hiperkalsemi, asidoz, dehidratasyon ve loop diüretik kullanımı tubuler silindir oluşumunu artırır [39, 47]. Myelom böbreği oluşumunda diğer mekanizma, hafif zincirlerin endositozu ile başlar. Proksimal tubul hücrelerinden, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımının ardından kimi zaman multinükleer dev hücreler olmak üzere inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Daha sonra ise fonksiyon kaybını pekiştiren fibrozis gelişim süreci başlar [39, 47]. Ayrıca hafif zincirlerin artmış miktarda endositozu tubuler hücre nekrozu yaparak böbrek fonksiyon bozukluğu ciddiyetini artırır [39-40, 47]. Multiple myelomda en kötü seyirli böbrek tutulumu, akut oligürük böbrek yetmezliği ile başvuran ve proksimalde daha belirgin olmak üzere distal tubullerde de yoğun silindir gelişimi görülen akut silindir nefropatisidir. Genellikle tabloya dehidratasyon, kontrast maruziyeti ve hiperkalsemi eşlik eder. Kontrast madde kullanımı öncesinde ve sonrasında yeterli hidrasyon ile komplikasyon önlenir. Akut silindir nefropatisinde yoğun tedavinin yanında plazmaferez öneren küçük çaplı çalışmalar mevcuttur [40].

Şekil 1. İki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşan immünglobülin molekülü



2. 6. 3. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, MM’da görülen böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında ikinci sırayı alır [8]. Multiple myelomda hiperkalsemi, IL-1 β , paratiroid hormon benzeri peptid, IL-6 ve lenfotoksinler gibi bir grup sitokinin etkileri ile artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı gelişir [4, 49-51]. Hiperkalsemi, böbreğin konsantrasyon kabiliyetini bozar, renal kan akımını renal vazokonstrüksiyona neden olarak azaltır ve diürez artırır. Artan diürez ile hipovolemi ve prerenal azotemiye neden olur. Konsantre ve azalmış idrar akımı silindir gelişimini artırır. Sonuç olarak, hiperkalsemi silindir nefropatisine bağlı gelişen böbrek hasarını artırır. Hiperkalsemi, genellikle hidrasyona ve kemoterapiye iyi yanıt verir. Loop diüretikleri de hiperkalsemide etkili olmakla birlikte, hastada övolemi sağlanmadan uygulanması renal hasarı artırır. Bifosfonatların etkisi ilk birkaç gün içinde izlenir ve yineleyen uygulamalar ile hiperkalseminin tekrarlaması önlenir [52]. Maligniteye bağlı hiperkalsemide etkili tedavi seçeneklerinden olan bifosfonatlar MM’a bağlı akut böbrek yetmezliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Bifosfonatların böbrek toksisitesi olması ve uygulama ardından gelişebilen hipokalsemi önemli komplikasyonlarıdır.

2. 6. 4. Hafif Zincir Depo Hastalığı ve Amiloidozis

Hafif zincir depo hastalığı ve amiloidozis glomeruler tutulum gösterir. Hafif zincir glomerulopatisi Ig birikimi ile oluşur. Immunglobulin birikimi amiloid yapısında olabilir. Her iki formda da en belirgin özellik nonselektif proteinürüdür. Amiloid, hafif zincirlerin değişken bölgesinden oluşan fibriler yapıda birikimlerdir [53]. Amiloidozisde nefrotik düzeyde proteinüri yanında vakaların ancak %20'sinde tanı anında böbrek yetmezliği görülür [54]. Kesin tanı için biyopsi ile patolojik inceleme gereklidir. Daha kolay elde edilebilen subkutan yağ dokusu ve rektal biyopsi, kemik iliği biyopsisi veya böbrek biyopsisi seçenekler arasındadır. Hafif zincir depo hastalığında hafif zincir birikimleri fibriler değil granüler biçimdedir ve amiloid gibi Kongo kırmızısı ile boyanma göstermez [55]. Hafif zincir birikimi esas olarak mesengiumda ve ayrıca arterioller ve kapillerde de izlenebilir. İmmunfloresan ile genellikle lineer peritubuler ve mesengial nodüller, bazal membran, Bowman kapsülü, vasküler yapılarda, interstisyumda hafif zincir birikimi izlenir. Eşlik eden interstisyel fibrozis değişmeyen bulgulardandır [56]. Amiloidozisten farklı olarak hastaların tamamına yakınında başvuruda nefrotik sendroma eşlik eden böbrek yetmezliği bulunur ve extrarenal organ tutulumu daha azdır. Hafif zincir depo hastalığında daha çok kappa tipi hafif zincir birikimi görülürken [56], amiloidoziste vakaların %80'inde lambda tipi hafif zincir tespit edilir [54].

2. 6. 5. Tubuler Fonksiyonel Bozukluklar

Edinilmiş Fanconi sendromu, proksimal tubul reabsorbsiyon bozukluğu sonucu gelişir. Hafif zincirlerin proksimal tubul hücrelerine direkt tahrip edici etkisi patogenezde suçlanmaktadır. Tubuler hücre nekrozu, fokal mikrovillus kaybı yanında kısmen katabolize edilmiş hafif zincirlerin oluşturduğu kristal inklüzyonların proksimal tubul membran taşıyıcılarını (Na-K-ATP'ase) etkilediği düşünülmektedir [39, 57]. Hastaların %90'ında kappa hafif zincir tespit edilir.

Glukozüri, aminoasidüri, hipopotasemi, hipofosfatemi, hipouüremi ve proksimal renal tubuler asidoz ile seyrederek [57]. Erişkin hastalarda tespit edilen proksimal renal tubuler asidozun en sık nedeni MM'dur [40]. Çoğu hastada semptom yoktur. En sık klinik bulgu osteoporoz ve yavaş seyirli böbrek yetmezliğidir [39]. Hafif zincir proteinürisi tespit edilen MM hastalarında poliüri, polidipsi ile seyreden idrar konsantrasyon defekti görülebilir. Tubulointerstisyel değişiklikler ve ADH'a yanıtızlık nedeni ile gelişen nefrojenik diabetes

insipitus patogenezde suçlanmaktadır [58]. Multiple myelomda, hafif zincir proteinürisi olan hastalarda nadir olmakla birlikte distal tip renal tubuler asidoz görülebilmektedir [59].

2. 6. 6. Multiple Myelomda Diğer Böbrek Yetmezliği Nedenleri

Damar tutulumu genellikle glomerüllerle birlikte arterioller, küçük ve orta boy arterlerdedir. Amiloid veya granüler tarzda hafif zincir birikimi damar duvarında izlenir. Bunun yanında böbrek yetmezliği tablosunda proliferatif ve proliferatif olmayan vaskülopati de izlenebilir [60]. Plazma hücreleri ile böbrek parankim infiltrasyonu, hiperviskositeye bağlı böbrek hasarı ve ürik aside bağlı nefropati nadiren gelişir. Hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve allopurinol kullanımı hiperürisemi ile mücadelede başarı ile kullanılmakta ve günümüzde MM'da ürik aside bağlı nefropati görülmesini engellemektedir [48, 61-63]. Multiple myeloma bağlı obstrüktif üropati ise plazmasitom, büyük pelvik proteinöz silindirler, vertebral çökme kırığına bağlı gelişen sinir hasarı neticesinde nörojenik mesane ve nefrolitiazis sonucu gelişebilmektedir [40].

2.7 Tedavi

Multiple miyelom tedavisi temelde yüksek doz terapi/hematopoyetik kök hücre transplantasyonu ve diğer tedaviler olarak ikiye ayrılır.

Otolog kök hücre transplantasyonu 65-70 yaşından daha genç MM'lu hastalar için öncül tedavilerin en önemli kısmını oluşturur [25, 64]. Hastalarda gözlenen iyileşmenin bu tedaviye mi yoksa hastaların özelliklerine mi bağlı olduğu halen araştırılmaktadır. Uzun dönem yanıt ve daha uzun sağkalım için tam remisyonun sağlanması en önemli adımdır. Diğer yandan, transplantasyon döneminde M protein düzeyi ile ölçülen başlangıç kemoterapisine duyarlılık, transplantasyon sonrası tam remisyonunun en önemli ön gördürücüsüdür. Konvansiyonel kemoterapi rejimleri ile indüksiyon yapılması sonrası sağlanan transplantasyon öncesi tam remisyon oranı %5-10 iken, transplantasyon sonrası bu oran %35'tir ve ortalama sağ kalım yaklaşık 6 yıldır [65]. Talidomid ve deksametazon; vinkristin, adriamisin ve deksametazon'un (VAD) yerini almakta ve transplant öncesi indüksiyon rejimi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, transplant öncesi tam remisyon oranı < % 10'dur ve bu rejimlerin yüksek riskli sitogenetiği veya ekstramedüller plazmasitoları olan hastalarda suboptimal olduğu düşünülmektedir [66]. Bortezomib/deksametazon ile yapılan indüksiyon tedavisine ilişkin transplant öncesi tam remisyon oranı %12 iken, transplant sonrası bu oran % 33'tür [67]. Transplantasyon sonrası

konsolidasyon ya da idame tedavilerde yeni ajanlar ön plana çıkmaktadır. Bunun yanında, transplantasyon sonrası talidomid, lenalidomid ya da bortezomib ile konsolidasyon yapılmasının tam remisyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. İki transplantasyon serisinde talidomid ile idame tedavi yapılmasının genel sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. Lenalidomid ve bortezomibin transplantasyon sonrası idame tedavideki yeri araştırılmaktadır [67].

Multiple myelomlu genç hastalarda en iyi küratif yaklaşım allojenik transplantasyondur. Ancak allojenik transplantasyonun % 30 ile % 50 arasında değişen transplantasyon ilişkili mortalite riski olduğu bildirilmektedir. Bu mortalitenin azaltılması için düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri önerilmiş ve mortalite % 10-20 oranlarına çekilmiştir. Akut ve kronik “graft-versus-host” hastalığı (GVHH) sıklığı sırasıyla % 30 ve % 60’tır. Transplantasyon sırasındaki düşük tümör yükü ve kronik GVHH gelişimi, sonucun en önemli ön gördürücüleridir [67]. Altmış beş yaş üzeri hastalar veya komorbiditesi olan genç hastalar için standart tedavi uzun yıllardır melfalan ve prednizon, deksametazon temelli VAD benzeri rejimler veya tek başına deksametazon idi. Son yıllarda talidomid, lenalidomid ve bortezomib bu tedavilerin yerini almıştır. Yaşlı hastalarda melfalan-prednizona kıyasla melfalan-prednizon-talidomid ile daha yüksek yanıt oranları, daha uzun olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım gözlenmektedir [66]. Relaps ya da refrakter MM hastalarında tek ajan talidomide yanıt oranları % 30-40 arasındadır. Talidomid, deksametazon ve/veya sitotoksik ajanlarla kombine edildiğinde yanıt oranları % 50’den % 65’e yükselmektedir [68]. İlerlemiş refrakter miyelomlu hastalarda bortezomib ile yaklaşık % 35’lik bir yanıt oranı elde edilmektedir. Bortezomibin genel yanıt oranı ve genel sağkalım üzerinde deksametazona üstün olduğu gösterilmiştir [69]. Kurtarma tedavisi seçimini belirleyen faktörler arasında başlangıçtaki tedavinin bileşenleri, birincil tedaviye yanıtın düzeyi ve süresi, performans durumu ve yaş, relapsın tipi ve önceden gözlenen toksisiteler yer alır [70]. Güncel olarak yeni kuşak ilaçlar araştırılmaktadır. Bunlar arasında umut veren pomalidomid, bir proteazom inhibitörü olan “carfilzomib” ve histon deasetilaz inhibitörleri yer almaktadır [71-72]. Yüksek doz glukokortikoidler ve/veya sitotoksik ajanlar ile birlikte talidomid veya lenalidomid alan hastalara tromboproflaksi verilmelidir [73]. Talidomid ve bortezomib içeren rejimlerin en önemli yan etkisi periferik nöropatidir ve dikkatli doz azaltımını veya ilacın kesilmesini gerektirir [74]. Bortezomib alan hastalara mutlak suretle asiklovir ile herpes zoster proflaksisi verilmelidir. Renal yetmezliğin tedavisinde en etkili yol myelomun tedavisidir. Doz azaltımına gerek olmayan hızlı ve yüksek yanıtı ajanlarla

renal iyileşme daha iyidir. Renal yetmezlikte tedavi ajanının maksimum güvenlikte kullanılması önemlidir [75]. Böbrek yetmezliğinde melfalan, siklofosamid ve lenalidomid de doz azaltımı gerekirken doksorubicin, deksametazon, talidomid ve bortezomibte ise doz azaltımına gerek yoktur [75]. İntravenöz bifosfonatlar (pamidronat, zolendronik asit veya klodronat) iskelet komplikasyonlarını önleyebilir ya da düzeltebilir.

Bifosfonatlar böbrek yetmezliğinde yakın takip altında kullanılmalıdır. Her dozdan önce serum kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Kreatinin düzeyinde artış olursa tedaviye ara verilmelidir. Böbrek fonksiyonları normal olanlarda pamidronat 90 mg ıv/4 hafta, zolendronik asit 4 mg ıv/4 hafta dozunda verilir. Hafif ve orta renal bozuklukta pamidronat standart dozda kullanılır, zolendronik asitte ise doz azaltımına gidilmelidir. Şiddetli renal bozukluk olan hastalarda pamidronat 30 mg ıv/4 hafta kullanılırken zoledronik asit kullanımı kontraendikedir [76]. Zolendronik asit verilen 1960 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar ortalama 4 yıl takip edilmiştir, zolendronik asit mortalitede ortalama %16 azalma sağlamıştır. Ortalama yaşam süresi 5,5 ay uzamıştır [77].

Bifosfonatların birincil tedavinin başlangıcından itibaren iki yıl süreyle uygulanması ve hastalığın aktif fazları sırasında da devamı önerilmektedir [78]. Uzun dönem kullanımları çenede osteonekroza yol açabilmektedir. Serum hemoglobini 10 g/dl'nin altındaki hastalara hedef hemoglobin düzeyi < 12 g/dl olacak şekilde eritropoietin tedavisi verilmesi Amerikan Hematoloji Cemiyeti ve Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti tarafından önerilmektedir [79]. Ancak tromboz açısından dikkatli olunmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmadaki amacımız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde MM tanısı ile takip edilen hastalarda böbrek tutulum oranının araştırılmasıdır.

Bu amaçla ocak 2006 ile mayıs 2011 yılları arasında NÜMTF Hematoloji ve Nefroloji Klinikleri'ne başvuran ve tetkikler sonucunda MM teşhisi konan hastaların dosyaları, epikrizleri ve hastane otomasyon sisteminden labaratuvar sonuçları incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilo, boyu ve beden kitle indeksi; kemik ağrısı, kırık, anemi, pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, osteolitik kemik lezyonları, plazmositom, periferik yaymada rulo formasyonu ve plazma hücresi, hiperproteinemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, proteinüri, Bence Jones protenürisi, üremi varlığı; oligüri, hipovolemi, enfeksiyon, otolog kit yapıma,renal tutulum, renal tutulumu olan hastaların hemodiyalize girme ve kalıcı hemodiyaliz durumu incelendi. Hastaların ilk tanı anında ve en son incelenen glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon, total protein, albümin, LDH, β 2 mikroglobülin, ferritin, lökosit sayısı, Hb, MCV, Plt ve ürik asit değerleri incelendi. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki plazma hücre oranları belirlendi. İlk tanı anındaki protein elektroforezlerinde anormal M proteini olup olmadığı incelendi ve sedimentasyon değerlerine bakıldı. Hastaların IgG, IgM, IgA değerleri kantitatif olarak ölçüldü. Hastaların serum immunelektroforez ve idrar immunelektroforez sonuçları incelendi. Hastaların Durie-Salmon evrelendirme sistemine göre evrelemesi yapıldı. Durie Salmon evrelemesine göre serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin altı olan değerler Evre-A, 2 mg/dl ve üzeri olanlar Evre-B olarak sınıflandırıldı.

Hastaların kemoterapi alma durumu, kemoterapi protokol çeşidi ve kür sayısı incelendi. Böbrek yetmezliği olanlarda melfalan, siklofosamid ve lenalidomid dozu azaltılarak verilmişti. Hastaların ortalama ne kadar takip edildiği incelendi. Hastaların son durumu, dosya ve epikrizlerinden takibe gelmeyen hastaların ise, telefon numaralarına ulaşılarak öğrenildi.

Anemi için; hemoglobin 12 g/dl'nin altı olan değerler kabul edildi. Oligüri için; hastanın günlük idrar miktarının 400 cc'nin altı idrar çıkarması esas alındı. Hipovolemi durumu; dil kuruluğu ve azalmış turgor tonusuna göre değerlendirildi. Renal tutulum ölçütü olarak; kreatinin değeri 2 mg/dl ve üzeri değerler kabul edildi.

Pansitopeni için; lökosit sayısı 4000/mm³'ün altı, hemoglobin 12 g/dl'nin altı ve trombosit sayısı 150.000/mm³'ün altı olan değerler kabul edildi. Hiperproteinemi ölçüsü olarak; > 8,3 g/dl olan değerler kabul edildi. Hiperkalsemi için; > 10,5 mg/ dl olan değerler alındı.

Hiperürisemi için; kadınlarda > 7 mg/dl, erkeklerde > 8 mg/dl olan değerler kabul edildi. Proteinüri için; spot idrar veya 24 saatlik idrardaki protein değerlerine bakıldı. Azotemi için; kan üre değeri >40 mg/dl olan değerler kabul edildi. Kalıcı hemodiyaliz tanımı olarak; 3 aydan daha uzun süre hastanın hemodializ alması kabul edildi.

Hastaların parametreleri bu şekilde kaydedildikten sonra hastaların semptomları, aldıkları tedaviler, laboratuvar değerleri vs. istatikselsel olarak gözden geçirildi.

İstatikselsel analiz: İstatikselsel metod için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak veya yüzde olarak ifade edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler halinde sunuldu. Gruplar arası sürekli değişkenlerin analizinde, istatikselsel olarak normal dağılımlarda Standart T-testi, normal dağılmayanlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli verilerin arasındaki ilişki için Pearson Korelasyonu yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare veya Fisher exact testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma NEÜMTF Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmamızda ocak 2006 ile mayıs 2011 yılları arasında NEÜMTF Hematoloji ve Nefroloji Klinikleri'ne başvuran toplam 104 adet hastanın dosya, epikriz ve otomasyon sisteminden laboratuvar değerleri tarandı. Bu hastalardan 24 tanesi (%23) nefroloji ve hematoloji kliniklerine başvurmuş, 80 hasta ise (%77) sadece hematoloji kliniğine başvurmuştur.

Hastaların % 52,9'u (n=55) erkek, % 47,1'i (n=49) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $64 \pm 10,6$ yıl idi (31-86 yıl). 49 hasta (%47) 65 yaşın üzerindediydi. Kilo ortalaması $72 \pm 13,4$ kg idi (45-98 kg). Boy ortalaması $163,5 \pm 8,5$ cm idi (150-187 cm). Ortalama beden kitle indeksi $26,8 \pm 4,5$ idi (15,57-36,21) (tablo-1).

Tablo-1. Hastaların demografik özellikleri

HASTA PARAMETRELERİ	ORTALAMA \pm STANDART SAPMA (MİN-MAKS)
Yaş (yıl)	$64 \pm 10,6$ (31-86)
Kilo (kg)	$72 \pm 13,4$ (45-98)
Boy (cm)	$163,5 \pm 8,5$ (150-187)
Beden kitle indeksi	$26,8 \pm 4,5$ (15,5-36,2)

Hastaların tanı anındaki Kİ plazma hücre oranı ortalama $\%49 \pm 27,1$ idi (%5-%100). Hastaların ilk başvuru anındaki sedimantasyon oranları incelendi. Sedimantasyon ortalaması $75 \pm 39,6$ mm/saat idi (4-160 mm/saat) (tablo-2).

Multipl myelomlu hastalar immünglobülin alt tipine göre gruplandırıldı. En sık IgG (%68,26) 2.sırada IgA (%24) 3. sırada IgM (%1,9) alt tipi mevcuttu. 6 hasta (%5,7) hafif zircir(kappa veya lambda) tipinde idi. (tablo-3)

Tablo-2. Hastaların kemik iliği plazma hücre oranları ve sedimentasyon değerleri

HASTA PARAMETRELERİ	ORTALAMA ± STANDART SAPMA (MİN-MAKS)
Kemik iliği plazma hücre oranı (%)	49 ± 27,1 (5-100)
Sedimentasyon (mm/saat)	75 ± 39,6 (4-160)

Tablo-3. MM hastalarının serum immünelektroforez sonuçları

Serum immün elektroforez tipi	Hasta sayısı	Oran (%)
Ig G KAPPA	51	49
Ig G LAMBDA	20	19,2
Ig A KAPPA	11	10,5
Ig A LAMBDA	14	13,4
IgM LAMBDA	2	1,9
KAPPA HAFİF ZİNCİR	2	1,9
LAMBDA HAFİF ZİNCİR	4	3,8

Hastaların her grup için ilk tanı anındaki ortalama immünglobülin değeri hesaplandı. Ortalama IgG değeri $37,5 \pm 38,6$ g/L (3,6-216 g/L) olarak tespit edildi. Ortalama IgM değeri $60,1 \pm 66,36$ g/L (13,2-107 g/L) olarak tespit edildi. Ortalama IgA değeri ise $14,8 \pm 15,6$ g/L (0,17-39,8 g/L) olarak bulundu.

Hastaların tanı anındaki biyokimyasal ve hematolojik parametreleri tablo 4 ve 5 'te gösterilmiştir.

Tablo-4. Hastaların başlangıç biyokimya değerleri

HASTA PARAMETRELERİ	ORTALAMA ± STANDART SAPMA (MİN-MAKS)
Glukoz (mg/dl)	120,5 ± 54 (75-477)
Üre (mg/dl)	63 ± 49,2 (12-274)
Kreatinin (mg/dl)	2,0 ± 2 (0,45 ± 11,4)
Sodyum (meq/l)	134 ± 4,6 (121-145)
Potasyum (meq/l)	4,3 ± 0,6 (2,6-6)
Kalsiyum (mg/dl)	9,6 ± 1,7 (6,7-15,9)
Fosfor (mg/dl)	3,8 ± 1,7 (1,3-6,6)
Parathormon(pg/ml) (n=33)	73,5 ± 83,5 (3,4-331)
Total protein (g/dl)	9,3 ± 2,4 (4,7-15,7)
Albümin (g/dl)	3,5 ± 0,7 (1,5-4,9)
Globulin (g/dl)	5,8 ± 1,7 (3,2-10,8)
LDH (IU/l)	223 ± 117,4 (55-660)
β2 mikroglobülin(mg/l)(n=79)	7 ± 9,7 (0,01-40,2)
Ürik asit (mg/dl)	6,5 ± 2,6 (1,1-17,3)

Tablo-5. Hastaların başlangıç hematolojik değerleri

HASTA PARAMETRELERİ	ORTALAMA ± STANDART SAPMA (MİN-MAKS)
Lökosit sayısı (mm ³)	7.318 ± 3.197,5 (1.200-24.500)
Hemoglobin (gr/dl)	9,8 ± 2,2 (5,7-14,4)
MCV (fl)	88,3 ± 7,1 (68-106)
Trombosit sayısı (mm ³)	244000 ± 97851 (31.000-503.000)

Daha sonra hastaların takip ve tedavileri devam etmekteyken, aynı parametrelerin en son değerleri tarafımızdan hastane otomasyon sisteminden incelenerek kayıt altına alındı (tablo 6-7).

Tablo-6. Hastaların takip süresinin sonunda bakılan biyokimya değerleri

HASTA PARAMETRELERİ	ORTALAMA ± STANDART SAPMA (MİN-MAKS)
Glukoz (mg/dl)	123 ± 47.1 (62-298)
Üre (mg/dl)	58.5 ± 49.5 (10-240)
Kreatinin (mg/dl)	1.9 ± 2.3 (0,46-14,4)
Sodyum (mEq/l)	137,2 ± 4,0 (129-150)
Potasyum (meq/l)	4,3 ± 0,8 (2,9-7,3)
Kalsiyum (mg/dl)	8,7 ± 1,2 (5,6-15)
Fosfor (mg/dl)	3,6 ± 1,4 (1-8,6)
Parathormon (pg/ml)(n=16)	139,2 ± 166,4 (9,3-531)
Total protein (gr/dl)	7,4 ± 1,6 (4,5-13)
Albümin (gr/dl)	3,6 ± 0,7 (1,2-4,8)
Globulin (g/dl)	3,8 ± 0,9 (3,3-8,2)
LDH (IU/l)	314 ± 616 (103-5.976)
β2 mikroglobülin(mg/l)(n=47)	6,8 ± 7,8 (0,26-37)
Ürik asit (mg/dl)	5,4 ± 1,9 (2,3-12,1)

Tablo-7. Hastaların takip süresinin sonunda bakılan hematolojik değerleri

HASTA PARAMETRELERİ	ORTALAMA ± STANDART SAPMA (MİN-MAKS)
Lökosit sayısı (mm ³)	6.460 ± 5,470 (50-52.800)
Hemoglobin(gr/dl)	11 ± 2,3 (6-15,5)
MCV (fl)	88,3 ± 6 (74-105)
Trombosit sayısı (mm ³)	188.000 ± 102.000 (21.000-404.000)

Tablo-8 MM hastalarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilen parametreler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Hemoglobin (g/dl)	9,8 ± 2,1	11 ± 2,3	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,6 ± 1,6	8,7 ± 1,2	<0,001
Trombosit (mm ³)	243.382 ± 98132	187.969 ± 101624	<0,001
Total protein (g/dl)	9,2 ± 2,4	7,4 ± 1,6	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	6,5 ± 2,6	5,3 ± 1,8	<0,001
Parathormon (pg/ml)	73,5 ± 83,5	139,2 ± 166,4	<0,001

İlk tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri ile tedavi sonrası ortalama hemoglobin değeri karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama hemoglobin değerinde yükselme olmuştur, ortalama hemoglobin değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

İlk tanı anındaki ortalama kalsiyum değeri ile tedavi sonrası ortalama kalsiyum değeri karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama kalsiyum değerinde düşme vardı, ortalama kalsiyum değerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

İlk tanı anındaki ortalama trombosit sayısı ile tedavi sonrası ortalama trombosit sayısı karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama trombosit sayısında düşme olduğu görüldü, ortalama trombosit sayısındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). İlk tanı anındaki ortalama total protein değeri ile tedavi sonrası ortalama total protein değeri karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama total protein değerinde düşme tespit edildi, ortalama total protein değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Hastaların ilk tanı anındaki ortalama ürik asit değeri ile tedavi sonrası ortalama ürik asit değeri karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama ürik asit değerinde düşme olduğu görüldü, ortalama ürik asit düzeyindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Hastaların ilk tanı anındaki ortalama parathormon değerleri ile tedavi sonundaki parathormon değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında parathormon değerlerinde yükselme olmuştu ($p<0,001$).

Hastaların re, kreatinin, beta-2 mikroglobülin değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre gerileme olmuştu, fakat bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Albümin düzeyinde ise tedavi sonrası artma mevcuttu, fakat buda istatistiksel olarak anlamlı değildi. (tablo-8).

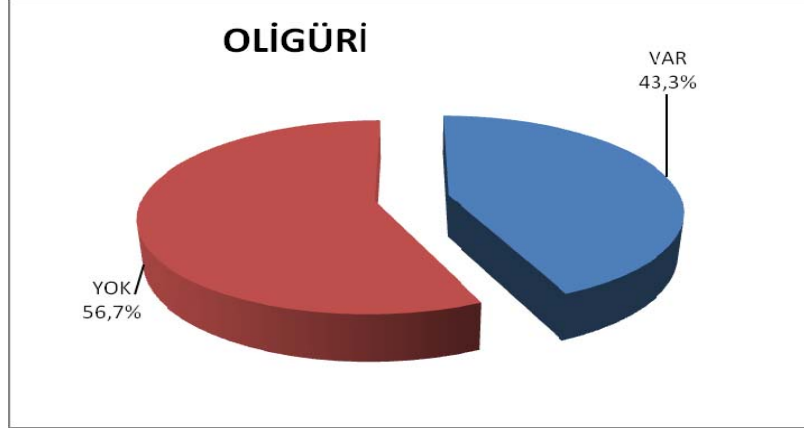
Daha öncede belirttiğimiz gibi 104 adet hasta dosyası tarandı. Bunların %52,9'u ($n=55$) erkek, % 47,1'i ($n=49$) kadındı.

Hastaların % 94,2'sinde ($n=98$) başvuru anında kemik ağrısı Őikayeti mevcuttu, % 36,5'inde ($n=38$) kemik kırığı mevcuttu. Hastaların başvuru anında % 93,3'ünde ($n=97$) anemi mevcuttu (tablo-9). Hastaların % 43,3'ünde ($n=45$) oligüri mevcuttu, % 41,3'ünde ($n=43$) hipovolemi mevcuttu (Şekil 2-3) .

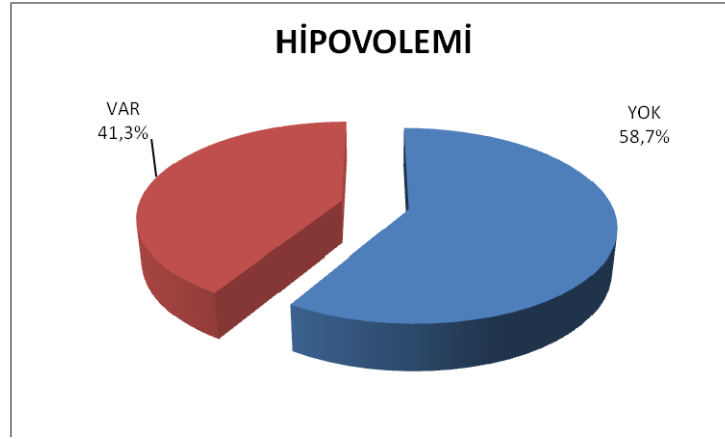
Tablo-9. Multiple myelom hastalarında semptom ve bulgular

Semtom ve bulgular	Hasta Sayısı	Oran (%)
Kemik ağrısı	98	94,2
Kemik kırığı	38	36,5
Anemi	97	93,3
Oligüri	45	43,3
Hipovolemi	43	41,3
Enfeksiyon	82	78,8

Şekil-2. Multipl Myelomlu Hastalarda Oligüri Oranı



Şekil-3. Multipl Myelomlu Hastalarda Hipovolemi Oranları



Hastaların en çok solunum sistemi ve İYE olmak üzere % 78,8'inde (n=82) enfeksiyon mevcuttu (tablo-9). Hastaların %84,6'sının (n=88) direk grafilerinde osteolitik kemik lezyonları mevcuttu (şekil-4).

Şekil-4. Multipl Myelomlu Hastalarda Osteolitik Kemik Lezyonları Oranı

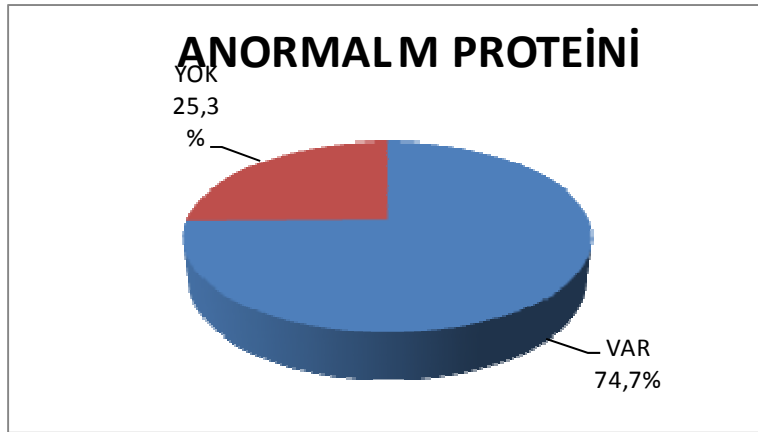


Hastaların % 29,8'inde (n=31) plazmasitom mevcuttu. Serum protein elektroforezi bakılan hastaların (n=87) 65'inde (% 74,7) protein elektroforezinde anormal M proteinine rastlandı, 22'sinde (% 25,3) protein elektroforezinde anormal M proteinine rastlanmadı, 17 hastada ise serum protein elektroforezi bakılmamıştı (%16,3) (şekil-5). Hastaların % 24'ünde (n=25) pansitopeni tespit edildi. Hastaların % 37,5'inde (n=39) lökopeni mevcuttu. Hastaların % 38,5'inde (n=40) trombositopeni vardı. PY bakılan hastaların % 68,6'sında (n=59) PY'de rulo formasyonu mevcuttu, % 31,4 'ünde (n=27) PY'de rulo formasyonu yoktu. PY'sinde plazma hücresi saptanan hasta sayısı % 11,5 (n=12), saptanmayan hasta sayısı %71,1 (n=74) idi, % 17,4 (n=18) hastanın PY kaydına ulaşılamadı. Hastaların % 66,3'ünde (n=69) hiperproteinemi vardı (tablo-10). Hastaların % 22,1'inde (n=23) hiperkalsemi mevcuttu (şekil-6).

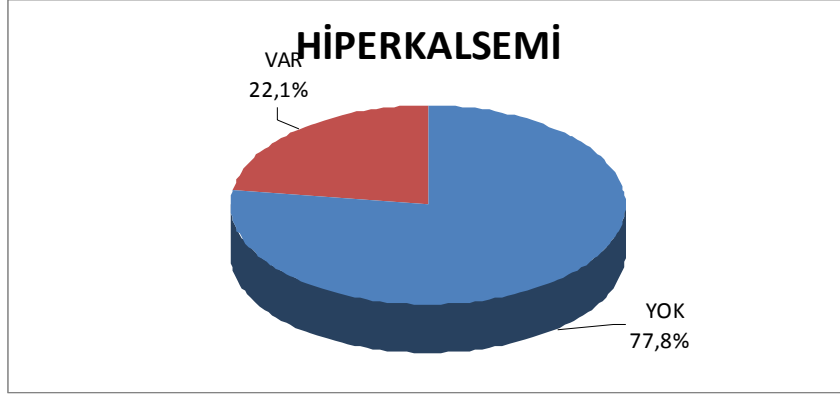
Tablo-10. Multiple myelom hastalarında tanı anındaki anormal hematolojik laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Hasta Sayısı	Oran (%)
Pansitopeni	25	24
Lökopeni	39	37,5
Trombositopeni	40	38,5
Anormal M proteini	65	74,7
Hiperproteinemi	69	66,3
PY'de rulo formasyonu	59	68,6
PY'de plazma hücresi	12	11,5
Osteolitik kemik lezyonları	88	84,6
Plazmositom	31	29,8

Şekil-5. Multipl Myelomlu Hastalarda protein elektroforezinde Anormal M Proteini Görülme Oranları



Şekil-6. Multipl Myelomlu hastalarda hiperkalsemi (Ca>10,5 g/dl) oranı



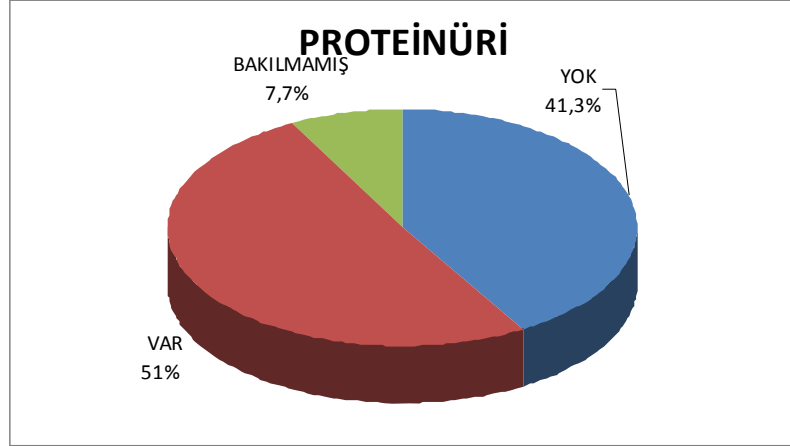
Tablo-11. Multiple myelom hastalarında tanı anındaki anormal renal laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Hasta Sayısı	Oran (%)
Kreatinin ≥ 2 mg/dl	33	31,7
Azotemi (BUN>20mg/dl)	63	60,6
Hiperkalsemi	23	22,1
Hiperürisemi	23	22,1
Proteinüri	53	55,2
Bence-jones proteinüri (n=31)	11	35,4

Hastaların % 22,1'inde (n=23) hiperürisemi mevcuttu. Hastaların % 51'inde (n=53) proteinüri mevcuttu, % 41,3'ünde (n=43) proteinüri yoktu, % 7,7 (n=8) hastada proteinüri varlığına bakılmamıştı (şekil-7). Proteinüri tetkiki 34 hastada 24 saatlik idrarda bakılmış,62 hastada ise spot idrarda proteinüri bakılmıştı. Nefrotik düzeyde proteinüri(3,5 g/gün) olan 11 hasta mevcuttu. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan sadece 1 hastaya renal biopsi yapılmıştı. Hastaların % 60,6'sında (n=63) azotemi vardı (şekil-8).

Toplam 31 hastada idrarda Bence Jones proteinürisi bakılmıştı (%29,8). Bakılan 31 hastanın 11'inde (%35) pozitif bulundu. 73 hastada ise (%70,2) idrarda Bence Jones proteinürisi bakılmamıştı. (tablo-11).

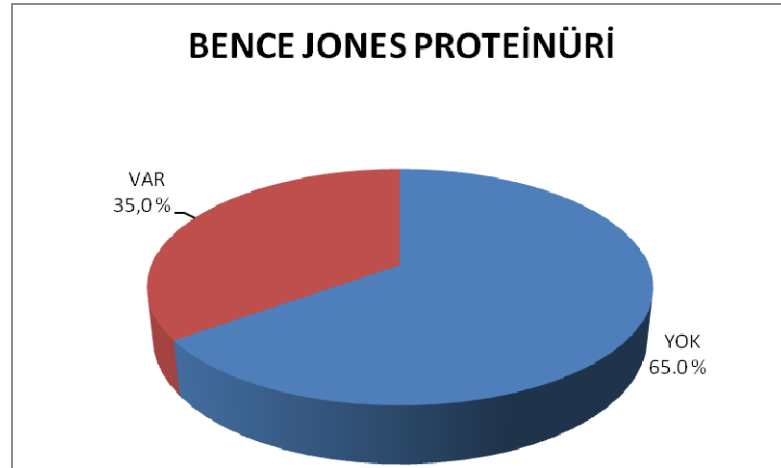
şekil-7. MM'li hastalarda proteinürü oranı



şekil-8. MM'li hastalarda azotemi oranı



Şekil-9. MM'li hastalarda Bence Jones proteinüri oranı



Hastane otomasyon sisteminden serum immun elektroforezleri tarandı. 104 hastanın tamamına serum immun elektroforez bakılmıştı. 104 hastadan % 49'u (n=51) IgG Kappa, % 19,2'si (n=20) IgG Lambda, % 10,5'i (n=11) IgA Kappa, % 13,4'ü (n=14) IgA Lambda, % 1,9'u (n=2) IgM Lambda, % 3,8'i (n=4) Lambda hafif zincir, % 1,9'u (n=2) Kappa hafif zincir olarak tespit edildi (tablo-3).

Hastaların %25,3'ünde serum protein elektroforezinde anormal M proteinine rastlanmazken serum immün elektroforezde tüm hastalarda anormal band tespit edildi.

Hastane otomasyon sisteminden idrar immun elektroforezleri tarandı.104 hastanın tamamına idrar imuno elektroforez bakılmıştı. 104 hastadan % 49'u (n=51) IgG Kappa, % 19,2'si (n=20) IgG Lambda, % 10,5'i (n=11) IgA Kappa, % 13,4'ü (n=14) IgA Lambda, % 1,9'u (n=2) IgM Lambda, % 3,8'i (n=4) Lambda hafif zincir, % 1,9'u (n=2) Kappa hafif zincir olarak tespit edildi (tablo-12). Hastaların serum ve idrar immün elektroforezleri sonuçları birbiri ile uyuşmaktaydı.

Tablo-12. MM hastalarının idrar immün elektroforez sonuçları

İdrar immün elektroforez tipi	Hasta sayısı	Oranı (%)
IgG KAPPA	51	49
IgG LAMBDA	20	19,2
IgA KAPPA	11	10,5
IgA LAMBDA	14	13,4
IgM LAMBDA	2	1,9
KAPPA HAFİF ZİNCİR	2	1,9
LAMBDA HAFİF ZİNCİR	4	3,8

Hastaların Durie-Salmon Evreleme sistemine göre evrelemesi incelendi. Hastaların % 1,9'u (n=2) evre 1-A, % 14,4'ü (n=15) evre 2-A, % 2,8'i (n=3) evre 2-B, % 51,9'u (n=54) evre 3-A, % 28,8'i (n=30) evre 3-B olarak tespit edildi, evre 1-B'ye giren hasta tespit edilmedi. Hastaların büyük çoğunluğu son evre (evre-3) idi (tablo-13).

Tablo-13. MM hastalarının Durie-Salmon evrelendirmesi

Durie Salmon evreleme sistemine göre hastaların evresi	Hasta sayısı	Oranı (%)
EVRE 1-A	2	1,9
EVRE 2-A	15	14,4
EVRE 2-B	3	2,8
EVRE 3-A	54	51,9
EVRE 3-B	30	28,8

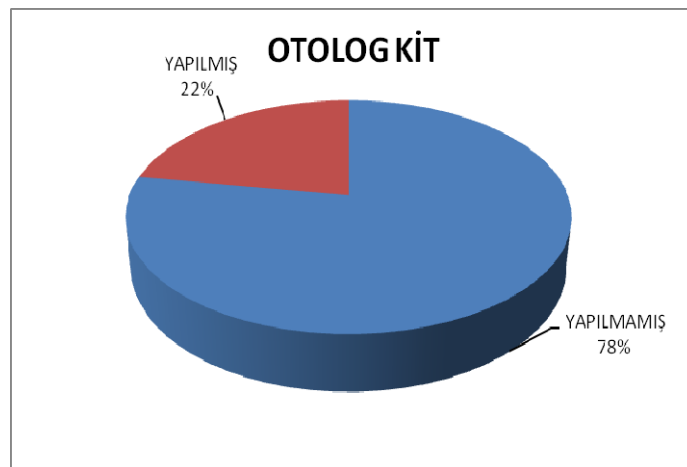
Böbrek tutulumu (kreatinin:2 mg/dl ve üzeri) olan hastaların sayısı (Evre 2-b ve 3-b) 33 (%31,7) idi.

Hastaların kemoterapi (KT) alma durumu araştırıldı. 104 hastadan 102'si KT almıştı, 2 hasta ise KT almadan ölmüştü. Hastalara kemoterapi verilirken öncelikle 2 kür vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD) (65 yaş üstü ise melfalan-metilprednizolon) tedavisi verilip ardından kemik iliği aspirasyonu ile yanıt değerlendirilmesi yapıp, şayet yanıt yoksa diğer tedaviler (bortezomib, talidomid, lenalidomid vs.) verilmiştir. Hastalar takip süresi boyunca belli sürelerle dekort, VAD, melfalan-metilprednizolon, melfalan-metilprednizolon-talidomid, bortezomib-dekort, talidomid-dekort, lenalidomid-dekort kemoterapi protokollerini tedavi olarak almışlardı. Hastalardan 37'si melfalan-metilprednizolon KT protokolü, 18 hasta deksametazon, 32 hasta talidomid-deksametazon, 60 hasta bortezomib-deksametazon, 17 hasta lenalidomid-deksametazon, 66 hasta VAD ve 10 hasta da melfalan-metilprednizolon-talidomid almıştı. Hastaların aynı zamanda takip süreleri incelendi.

Hastaların ortalama takip süresi $29,1 \pm 22,7$ ay olarak tespit edildi (minimum 1,5 ay, maksimum 130 ay).

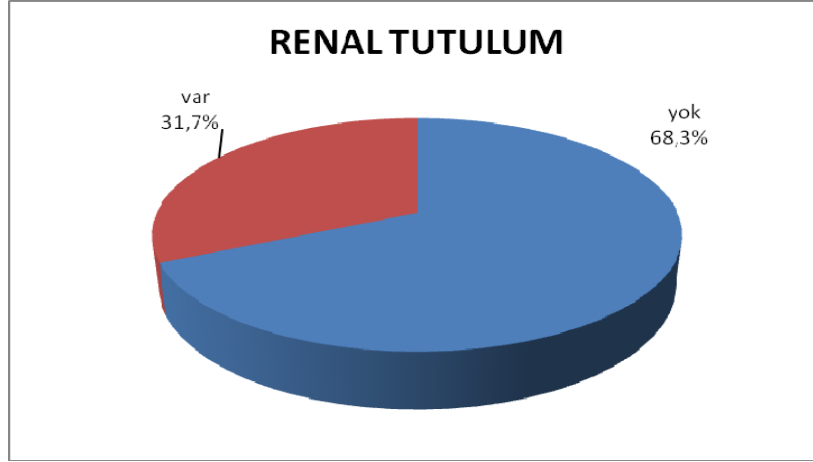
Hastalara MM tedavisinde önemli bir yer tutan otolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıp yapılmadığı araştırıldı. % 23,1'ine (n=24) otolog KİT yapılmış iken, % 76,9'una (n=80) otolog KİT yapılmamıştı. Otolog KİT yapılan hastaların yaş ortalaması $54,9 \pm 6,76$ yıl idi. Otolog KİT yapılan hastaların tamamı 65 yaşın altındaydı (şekil-10).

Şekil-10.MM'li hastalarda otolog KİT yapılma oranı



104 hastanın % 31,7'sinde (n=33) renal tutulum tespit edildi, % 68,3'ünde (n=71) renal tutulum yoktu (şekil-11). Renal tutulum kriteri olarak serum kreatinin düzeyi 2mg/dl ve üzeri değerler kabul edildi.

Şekil-11. MM'li hastalarda renal tutulum oranı (%)



Tablo-14. MM'li hastaların renal tutulum durumuna göre karşılaştırılması

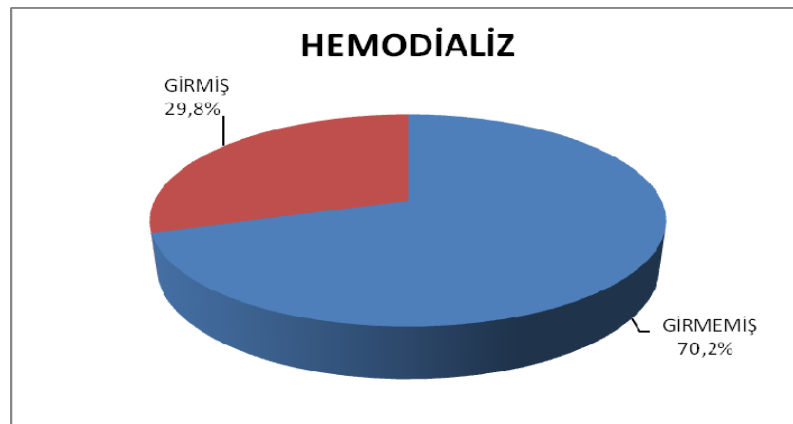
Klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri	Kreatinin <2	Kreatinin ≥2	P
Hasta sayısı	71	33	
Yaş	64,7 ± 9,5	62,3 ± 12,6	0,33
Üre (mg/dl)	39,7 ± 17,7	112,4 ± 57,7	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,95 ± 0,31	4,43 ± 2,0	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	5,91 ± 2,1	7,92 ± 3,1	0,002
Kalsiyum (mg/dl)	9,34 ± 1,1	10,2 ± 2,3	0,037
Hipovolemik hasta sayısı (%41,3)	15 (%21,1)	28 (%84,8)	<0,001
Oligürük hasta sayısı (%43,2)	14(%19,7)	31(%94)	<0,001
Mortalite (%30,7)	18(%24)	14(%42,4)	0,034
IgG tipi anormal M proteinli hasta sayısı (%68,2)	52(%73,2)	19(%57,5)	0,5
IgA tipi anormal M proteinli hasta sayısı (%24)	16 (%22,5)	9 (%27,2)	0,67
IgM tipi anormal M proteinli hasta sayısı (%1,9)	1(%1,4)	1(%3)	0,5
Hafif zincirli hasta sayısı (%5,7)	2 (%2,8)	4 (%12,1)	0,7

Renal tutulumu olanların ortalama üre ve kreatinin değerleri, renal tutulumu olmayanlardan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Renal tutulumu olanların ortalama ürik asit değeri, renal tutulumu olmayanlardan yüksekti ($p=0,002$). Renal tutulumu olanların yaş ortalaması $62,3 \pm 12,6$, renal tutulumu olmayanların ise $64,7 \pm 9,5$ idi ($p=0,33$). Renal tutulumu olan hastaların %84,8'i ($n=28$) hipovolemikti. Renal tutulumu olmayan hastaların %21,1'i ($n=15$) hipovolemikti ($p<0,001$). Renal tutulumu olan hastaların %93,9 unda($n=31$) oligüri mevcuttu, renal tutulumu olmayan hastaların %19,7 sinde ($n=14$) oligüri mevcuttu ($p<0,001$). Renal tutulum ile anormal M proteini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (tablo-14).

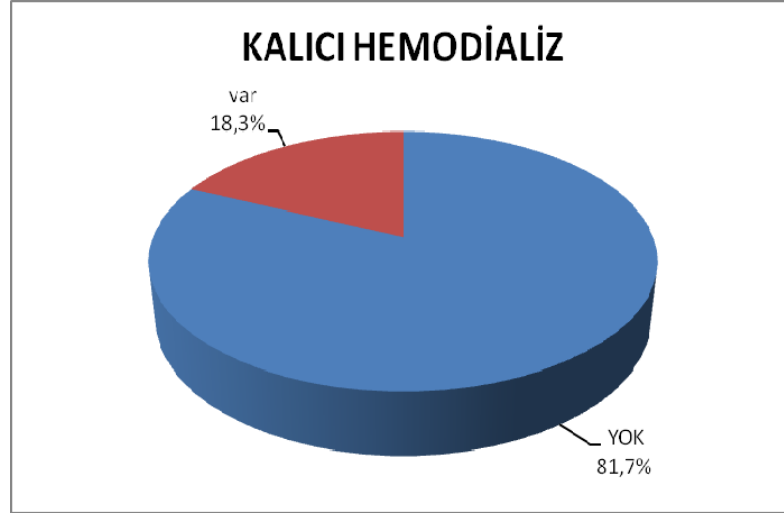
Hastaların % 29,8'i ($n=31$) hemodiyalize girmiş, % 70,2'si ($n=73$) hemodiyalize girmemişti (şekil-12). Renal tutulumu olan 33 hastanın 31'inde hemodializ ihtiyacı olmuştu. 19 hastada ise kalıcı hemodializ ihtiyacı (3 aydan uzun süren) olmuştur. Dialize alınan hastaların %61'i kalıcı hemodializ hastası olmuş, %39'u ise hemodializ programından çıkmıştır. 104 hastanın % 18,3'ü ($n=19$) kalıcı hemodializ (haftada 3 gün) tedavisi almıştı (şekil-13).

Hemodializ programından çıkışı göstermede etkili olabilecek faktörleri incelemek için, hemodializ programından çıkan 12 hasta ile kalıcı hemodializ tedavisi alan 19 hastanın yaş, kreatinin, albümin, β_2 mikroglobulin, kalsiyum, hemoglobin, LDH, plazma hücre oranı, ürik asit, anormal M protein çeşidi karşılaştırıldı. Bu parametrelerin hemodializ programından çıkışta istatistiksel olarak anlamlı yoktu (tablo-15).

Şekil-12. MM'li hastalarda hemodializ ihtiyacı(%)



Şekil-13. MM'li hastalarda kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı(%)



Tablo-15. Hemodializ programından çıkışı etkileyebilecek faktörlerin karşılaştırılması

	Kalıcı HD	Geçici HD	P
Hasta sayısı	19	12	
Yaş	64,1 ± 11,6	61,5 ± 13,2	0,5
Kreatinin (mg/dl)	4 ± 2,4	4,3 ± 2,4	0,74
Albumin (g/dl)	3,5 ± 0,7	3,6 ± 0,7	0,62
Ürik asit (mg/dl)	6,45 ± 1,62	7,58 ± 3,66	0,34
LDH (IU/L)	279 ± 145,4	203,5 ± 84,5	0,07
B ₂ mikroglobulin(mg/L)	13,1 ± 12,2	15,1 ± 16,1	0,75
Kalsiyum (mg/dl)	10,2 ± 2,1	10,5 ± 2,4	0,75
Hemoglobin (g/dl)	9,23 ± 1,85	9,86 ± 2,73	0,78
Plazma hücre oranı (%)	61,6 ± 25,9	65,3 ± 26,9	0,74

Nefroloji ve hematoloji kliniğine başvuran hastaların labaratuvar ve klinik özellikleri araştırılmıştır (tablo-16). Nefroloji kliniğine başvuran hastaların tamamında oligüri mevcuttu. Hematoloji kliniğine başvuran hastaların yaklaşık dörtte birinde (%26,2) oligüri mevcuttu ($p<0,001$). Nefroloji kliniğine başvuran hastaların %83,3'ünde ($n=20$) hipovolemi mevcuttu. Hematoloji kliniğine başvuran hastaların %28,7'inde ($n=23$) hipovolemi mevcuttu ($p<0,001$). Nefrolojiye başvuran hastaların %45,8'inde ($n=11$) hiperkalsemi mevcuttu. Hematolojiye başvuranların %15'inde ($n=12$) hiperkalsemi mevcuttu ($p=0,005$). Nefrolojiye başvuran hastaların %91,6'sında ($n=22$) proteinüri mevcuttu. Hematolojiye başvuran hastaların %38,7'sinde ($n=31$) proteinüri mevcuttu ($p<0,001$). Nefrolojiye başvuranların %100'ünde ($n=24$) azotemi mevcuttu. Hematolojiye başvuranların %48,7'inde ($n=39$) azotemi mevcuttu ($p<0,001$). Nefrolojiye başvuran hastaların %50'sinde ($n=12$) hiperproteinemi mevcuttu. Hematolojiye başvuran hastaların %71,2'inde ($n=57$) hiperproteinemi mevcuttu ($p=0,048$). Nefrolojiye başvuran hastaların %79,1'inin ($n=19$) serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl ve üzeri değerlerdeydi. Hematolojiye başvuran hastaların %17,5'inde ($n=14$) serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl ve üzerindedi ($p<0,001$). Nefrolojiye başvuran hastalarda ölüm oranı %41,6 ($n=10$) idi. Hematolojiye başvuran hastalarda ölüm oranı %27,5 ($n=22$) idi ($p=0,05$). Nefrolojiye başvuran hastaların %83,3'ü ($n=20$) hemodialize girmişken hematolojiye başvuranların %13,7'si ($n=11$) hemodialize girmişti. ($p<0,001$). Nefrolojiye başvuranların yaklaşık üçte ikisi (%66,6) kalıcı hemodializ programına alınmışken hematolojiye başvuranların sadece 3'ü (%3,7) kalıcı hemodializ programına alınmıştır ($p<0,001$) (tablo-16).

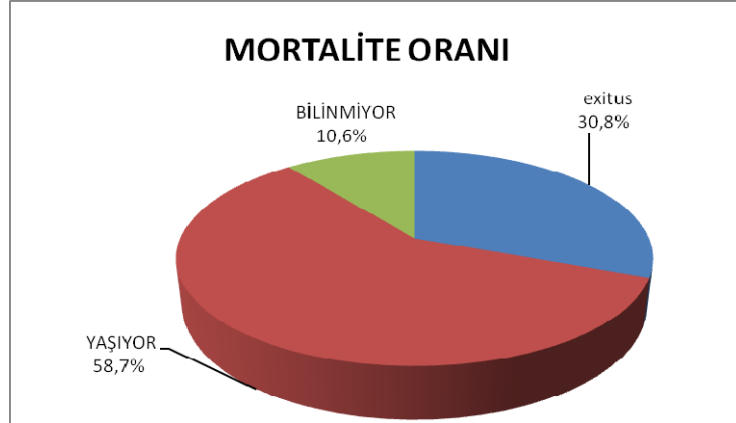
Tablo-16. Nefroloji ve hematolojiye başvuran hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hematolojiye Başvuranlar (n=80)	Nefrolojiye başvuranlar (n=24)	P
Oligüri (%43,2)*	21 (%26,2)	24(%100)	<0,001
Hipovolemi (%41,3)*	23 (%28,7)	20 (%83,3)	<0,001
Hiperkalsemi (%22,1)*	12 (%15)	11(%45,8)	0,005
Proteinüri (%50,9)*	31 (%38,7)	22 (%91,6)	<0,001
Azotemi (%60,5)*	39 (%48,7)	24 (%100)	<0,001
Hiperürisemi (%22,1)*	17 (%21,2)	6 (%25)	0,16
Hiperproteinemi (%66,3)*	57 (%71,2)	12 (%50)	0,048
Mortalite (%30,7)*	22 (%27,5)	10 (%41,6)	0,005
Hemodiyaliz (%29,8)*	11 (%13,7)	20 (%83,3)	<0,001
Kalıcı hemodiyaliz (%18,2)*	3 (%3,75)	16 (%66,6)	<0,001
Kreatinin ortalaması (mg/dl)	1,52 ± 1,54	3,85 ± 2,27	<0,001
Kreatinin ≥ 2 mg/dl (%31,7)*	14(%17,5)	19 (%79)	<0,001

Not: * Tüm hastalarda görülme oranı

Hastaların son durumları (yaşayıp yaşamadığı) araştırıldı, yaklaşık 2,5 yıllık takip süresince hastaların % 30,8'i (n=32) ölmüşken, % 58,7'si (n=61) yaşıyordu. % 10,6'sının (n=11) ise son durumu öğrenilemedi (şekil-14). Hastaların en sık ölüm nedeni sepsis idi. Renal tutulumu olan 33 hastanın 14'ü (%42,42) ölmüşken, renal tutulumu olmayan 71 hastadan 18'i (%25,3) ölmüştü. Böbrek tutulumu olanlardaki mortalite oranı, böbrek tutulumu olmayanlarınkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,005).

Şekil-14. MM'li hastaların takip süresince mortalite oranı(%)



Tablo-17. Yaşayan ve ölen MM'lu hastaların kötü prognostik faktörler yönünden karşılaştırılması

MM'da kötü prognostik faktörler	Ölenler n=32	Yaşayanlar n=61	P
Ortalama yaş (yıl)	64,6 ± 10,5	62,7 ± 9,9	0,39
Kreatinin (mg/dl)	2,47 ± 2,02	1,81 ± 2	0,13
Albumin (g/dl)	3,5 ± 0,65	3,6 ± 0,67	0,48
Trombosit (10 ³ / mm ³)	230 ± 118	258 ± 82	0,24
β ₂ mikroglobulin (mg/L)	9,27 ± 12,1	6,84 ± 9,07	0,42
Kalsiyum (mg/dl)	10,34 ± 2,1	9,36 ± 1,17	0,02
Hemoglobin (g/dl)	9,88 ± 2,07	9,96 ± 2,15	0,86
LDH (IU/L)	254,8 ± 131,2	203 ± 103,1	0,03
Plazma hücre yüzdesi (%)	58,6 ± 24	45 ± 27,9	0,02

Ölen hastaların yaş ortalaması $64,6 \pm 10,5$; yaşayan hastaların yaş ortalaması $62,7 \pm 9,9$ idi ($p=0,39$). Ölen hastaların kreatinin ortalaması $2,47 \pm 2,02$ mg/dl ; yaşayan hastaların $1,81 \pm 2,0$ mg/dl idi ($p=0,13$). Ölen hastaların albümin ortalaması $3,5 \pm 0,65$ g/dl; yaşayan hastaların albümin ortalaması $3,6 \pm 0,67$ g/dl idi ($p=0,48$). Ölen hastaların trombosit sayısı ortalama $230.000 \pm 118.000/\text{mm}^3$; yaşayan hastaların trombosit sayısı ortalama $258.000 \pm 82.000/\text{mm}^3$ idi ($p=0,24$). Ölen hastaların β_2 mikroglobulin ortalaması $9,27 \pm 12,1$ mg/L; yaşayan hastaların ise $6,84 \pm 9,07$ mg/L idi ($p=0,42$). Ölen hastaların kalsiyum ortalaması $10,34 \pm 2,1$ mg/dl yaşayan hastaların ise $9,36 \pm 1,17$ mg/dl idi ($p=0,02$). Ölen hastaların ortalama hemoglobin değeri $9,88 \pm 2,07$ gr/dl yaşayan hastaların ise $9,96 \pm 2,15$ g/dl idi ($p=0,86$). Ölen hastaların LDH ortalama değeri $254,8 \pm 131,2$ IU/L yaşayan hastaların ise $203,0 \pm 103,1$ IU/L idi ($p=0,03$). Ölen hastaların plazma hücre yüzdesi $\%58,6 \pm 24,0$ yaşayan hastaların $\%45 \pm 27,9$ idi ($p=0,02$). Bizim yaptığımız çalışmada kötü prognostik faktör olarak LDH, plazma hücre yüzdesi ve kalsiyum değerlerinin yüksek olması kötü prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı idi (tablo-17).

5.TARTIŞMA

Multiple myelom plazma hücrelerinin monoklonal artışı ile karakterize bir plazma hücre diskrazisidir. Kemik destrüksiyonu, böbrek yetmezliği, anemi ve hiperkalsemi ile seyreden hastalığın yaşlanan nüfusla birlikte sıklığının artması beklenmektedir [2].

Greipp ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalığın başlangıç yaşı ortalama 60 olarak bulunmuştu ve 40 yaş altı vaka görülme sıklığı % 5'in altındaydı [11]. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $64 \pm 10,6$ yıl idi. Bu da bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının MM'un yaygın olarak bilinen yaş ortalamasına benzer olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda en düşük yaş 31, en yüksek yaş 86 idi.

Multiple myelom erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Hastaların % 57'si erkektir [1, 11-12]. Bizim çalışmamızda hastaların % 52,9'u erkek, % 47,1'i kadındı.

Anemi MM'un en sık görülen klinik bulgusudur (hemoglobün 12 g/dl nin altı). Kyle ve arkadaşlarının 1027 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada anemi tanı anında hastaların % 78'inde görülmüştü [9]. Bizim çalışmamızda anemi oranı daha yüksek olup % 93,3 idi.

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PY'de rulo formasyonu hastaların yarıdan fazlasında bulunmaktaydı [9]. Bizim çalışmamızda PY bakılan hastaların % 68,6'sında PY'de rulo formasyonu vardı. % 31,4'ünde PY'de rulo formasyonu yoktu.

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lökopeni (beyaz küre sayısı $4000/\text{mm}^3$ 'den düşük) oranı ortalama % 29'du [9]. Bizim çalışmamızda lökopeni oranı % 37,5 olarak tespit edildi.

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada trombositopeni (trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altı) hastaların % 5'inde saptanmıştı [9]. Bizim çalışmamızda trombositopeni hastaların % 38,5'inde mevcuttu. Bu oranın yüksek olmasının nedeni, bizim çalışmamızda trombositopeni ölçüsü olarak $150.000/\text{mm}^3$ değerinin altının trombositopeni olarak kabul edilmesi olabilir.

Multiple myelomda en önemli tanısal bulgu monoklonal bir M proteininin serum ve idrarda gösterilmesidir [9]. Bir seride serum protein elektroforezinde lokalize band veya pik % 82 hastada, idrar immün fiksasyonunda M proteini ise yaklaşık % 75 hastada gözlenmiştir [9]. Bizim çalışmamızda serum protein elektroforezi bakılan hastaların %

74,7'sinde serum protein elektroforezinde anormal M proteini mevcuttu, % 25,3'ünde anormal M proteini mevcut değildi. Oysa serum immün elektroforezinde tüm hastalarda anormal M proteinin mevcuttu. Bu da protein elektroforezinin %25,3 vakada MM tanısını atlayabileceğini ve şüpheli vakalarda tanı için immümfiksasyon elektroforezi ve kemik iliği biopsisi (veya aspirasyon) yapılması gerektiğini göstermektedir. Serum protein elektroforezi bakılmayan hastalara direkt olarak kemik iliği aspirasyonu yapılarak tanı konulmuştu.

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların serumda M proteinlerinin % 51'i Ig G, % 21'i Ig A, % 2'si Ig D, % 0,5'i Ig M, % 2'si biklonal, % 16'sı hafif zincir ve % 7'si non sekretuar olarak saptanmıştı. [9]. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde hastaların serumunda M proteinlerinin % 68,2 si Ig G, % 23,9'u Ig A, % 1,9'u Ig M, % 5,7'si ise hafif zincirdi. Hafif zincir oranı düşüktü.

MM'da özellikle sırt ve göğüste kemik ağrısı tanı anında hastaların yaklaşık % 60'ında bulunur [9, 80]. Bizim çalışmamızda hastaların % 94,2'sinde özellikle sırt ve göğüste olmak üzere kemik ağrısı mevcuttu.

Konvansiyonel grafiler tanıda hastaların yaklaşık % 80'inde anormaldir. % 60'a yakın hastada fokal litik lezyonlar vardır. Yaklaşık % 20 hastada osteoporoz, patolojik kırıklar veya vertebral kompresyon kırıkları görülür [9, 80]. Bizim çalışmamızda hastaların % 84,6'sında osteolitik kemik lezyonları mevcuttu. Osteolitik kemik lezyonları olup olmadığı hastaların direk grafi bulgularına göre değerlendirilmişti ve hastalarımızda kırık oranı % 36,5 idi.

MM hastalarının yaklaşık olarak % 28 inde tanı anında hiperkalsemi mevcuttur [9,77]. Bizim çalışmamızda hastaların % 22,1'inde tanı anında hiperkalsemi mevcuttu, ayrıca renal tutulumu olan hastaların %45,4'ünde (n=15) hiperkalsemi mevcutken renal tutulumu olmayan hastaların %11,2'sinde (n=8) hiperkalsemi mevcuttu (p<0,001).

Hastaların ilk tanı anındaki ortalama parathormon değeri $73,5 \pm 83,5$ pg/ml olarak tespit edildi. Parathormon düzeyine her hastada bakılmamış olup, çoğunlukla böbrek tutulumu olan hastalarda bakılmıştı, bu yüzden ortalama değerler normalden yüksekti.

Hastaların takip süresinin sonunda bakılan ortalama PTH değeri $139,2 \pm 166,4$ pg/ml olarak tespit edildi. Hastaların en son bakılan PTH değerlerinin ortalamasının bu şekilde

yüksek çıkmasının nedeni hiperkalseminin düzelmesi ve böbrek hastalığı sürecinin uzaması olduğu düşünöldü.

Multiple myelomlu hastalarda, kombine immün disfonksiyona ve fiziksel faktörlere bağılı olarak enfeksiyon riski artmıştır. İmmün disfonksiyon, bozulmuş lenfosit fonksiyonu, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanması ve hipogamaglobulinemi sonucunda ortaya çıkar. Streptococcus pneumoniae ve gram negatif mikroorganizmalar en sık patojenlerdir [81]. Bizim çalışmamızda hastaların % 78,8'i takipleri sırasında belirli dönemlerde enfeksiyon geçirmişti. Hastalarımızda en sık alt solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Plazma hücreli lösemi MM'un nadir bir varyantıdır. Tüm MM olgularının % 1-4'ünde görülür. Tanı monoklonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile birlikte mutlak plazma hücre sayısı 2.000/mikrolitre'yi geçtiğinde konur, prognoz kötüdür. Bizim çalışmamızda hastaların plazma hücre sayılarının kantitatif değerleri mevcut değildi. PY'lerinde plazma hücresi görölen hastaların oranı % 11,5 olup, literatüre göre yüksekti.

Bir çalışmada MM'lu hastaların % 5-10'unda plazmasitom görölmüştü [23]. Bizim çalışmamızda plazmasitom oranı % 29,8 olup, literatüre göre oldukça yüksek olarak tespit edilmiştir.

MM'lu hastalarda ilk tanı sırasında % 50'ye varan oranda hiperürisemi tespit edilmiştir [63, 82-83]. Bizim çalışmamızda ise hiperürisemi oranı % 22,1 ve literatüre göre daha düşük oranda idi.

MM hastalarında ortanca sağ kalım 3 yıl olarak bildirilmekle birlikte tedavi protokollerine yeni ajanların eklenmesi ile prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir [9, 26]. Bunun yanında tanıdan sonra ilk aylar içinde erken ölümlerin ve 10 yıldan uzun yaşayan olguların varlığı, tedaviden bağımsız olarak hastalığın klinik seyrinin çeşitliliğini ortaya koymaktadır [12, 27]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın ortalama takip süresi 29 ay idi. En kısa takip edilen 1,5 ay, en uzun takip edilen hasta 130 aydı. Takip esnasında hastalarımızın % 30,8'i ölmüştü, % 58,7'si halen yaşamakta idi. Hastalarımızın % 10,6'sının son durumu öğrenilemedi.

Böbrek yetmezliği MM'lu hastalarda kötü prognostik belirteç olup % 50'ye varan sıklıkta görölməsi önemini artırmaktadır. Literatürde MM'lu hastalarda böbrek turulum

oranları ve sonuçları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği prognozu çeşitli yollarla etkilemektedir. Erken ölümler ve düşük sağ kalım oranları bildirilmekle birlikte, böbrek yetmezliğinden çıkış durumunda sağ kalım dezavantajı ortadan kalkmaktadır [10]. Ayrıca tedavide kullanılması planlanan ilaçlara doz ayarı yapılması ve etkili olduğu bilinen nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması yetersiz tedavi riskini taşımaktadır. Böbrek yetmezliği ayrıca elektrolit imbalansı, enfeksiyonlara yatkınlık yaparak, yatarak tedavinin uzamasına ve hayat kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır [38].

Böbrek yetmezliği sınırı olarak kreatinin değeri 2 mg/dl kullanılmaktadır ve orta derecede böbrek yetmezliğine tekabül etmektedir. Fakat daha az sıklıkta BY sınırını 1,5 mg/dl kabul eden yayınlar mevcuttur. Bu nedenle MM'lu hastalarda BY sıklığı tanıma bağlı olarak % 50'ye kadar yükselmektedir [6] ve bu hastaların % 10'unda tanı anında renal replasman tedavisi ihtiyacı olmaktadır [7]. Multipl myelomda tanı anında tespit edilen böbrek hasarının nedenleri çeşitli olup geri dönüşlü olabilmektedir. Böbrek hasarı esas olarak monoklonal hafif zincirlerin etkisi ile oluşur. Hiperkalsemi daha az sıklıkta olmak üzere böbrek yetmezliğinin diğer nedenidir. Dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar ve kontrast madde kullanımı genellikle hafif zincirlerin etkisini artırarak böbrek hasarına neden olurken, nadiren böbrek yetmezliği gelişiminde esas nedendir [39]. Böbrek yetmezliği nedenlerinden bir diğeri hiperürisemi olarak bilinmektedir [63]. Yapılan çalışmalarda hafif zincir tipi MM'lu hastalarda böbrek yetmezliği daha fazla görülmektedir [39]. Bizim yaptığımız çalışmada hastalarımızın %31,7'sinde böbrek yetmezliği mevcuttu. Bizim çalışmamızda böbrek yetmezliği sınırı olarak kreatinin değeri 2 mg/dl ve üzeri olan hastalar böbrek yetmezliği kabul edildi. Böbrek yetmezliği olan hastalarda üre, kreatinin, ürik asit değerleri böbrek yetmezliği olmayanlara göre yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Yine böbrek yetmezliği olan hastalardaki dehidratasyon oranı böbrek yetmezliği olmayanlara göre yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yaş ve serum immün elektroforez tipinin böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkı tespit edilemedi. Literatürde akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran hastalarda en sık hafif zincir nefropatisi saptanırken, bizim çalışmamızda IgG tipi MM en yüksek oranda idi.

Hastalarımızda nefrotoksik ajan ve kontrast madde kullanım öyküsü ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamadı. Böbrek yetmezliği olan multipl myelomlu hastaların mortalite oranı %42,4 iken, böbrek yetmezliği olmayan multipl myelom hastalarında mortalite oranı daha

düşük (%25,3) idi ($p=0,03$). Hastaların % 29,8'ine ($n=31$) hemodiyaliz işlemi uygulanmıştı, % 18,3'ü ($n=19$) kalıcı hemodiyaliz hastası olmuştu. Başlangıçta hemodializ uygulanan hastaların %38,7'si ($n=12$) böbrek yetmezliği düzelerek hemodializ programından çıkmıştır. Hastaların % 60,6'sında tanı anında azotemi($BUN>20$ mg/dl) mevcuttu. 5 hastada tanı anında böbrek tutulumu (serum kreatinin değeri 2 mg/dl ve üzeri) mevcutken ilerleyen günlerde sıvı tedavisi sonrasında serum kreatinin düzeyi kısa süre sonra normale dönmüştü. Bu hastalarda prerenal azotemi olduğu kabul edildi.

Bizim taradığımız hastaların hiç birine böbrek yetmezliği nedeni ile plazmaferez işlemi uygulanmamıştır. Hastalara ilk tanı anında böbrek yetmezliği olsun veya olmasın kemoterapi olarak deksametazon veya VAD tedavisi başlanmıştır. Hastalarımızın hiçbirine KBY nedeni ile renal transplantasyon uygulanmadı. Böbrek yetmezliği tespit ettiğimiz hastalara yönelik olarak sıvı tedavisi ve gerektiğinde hemodiyaliz işlemi uygulanmıştır. Hiçbir hastamıza periton diyalizi işlemi uygulanmamıştır. Ayrıca hiperkalsemi tedavisinde hastalarımıza bifosfonat ve IV hidrasyon tedavisi uygulanmıştır.

Literatürde MM'lu hastalarda, ileri yaş (>70 yıl), artmış kreatinin düzeyi (>2 mg/dl), hipoalbuminemi(<3 g/dl), trombositopeni($<150.000/mm^3$), artmış β_2 mikroglobülin düzeyi (>4 mg/l), hiperkalsemi (>11 mg/dl), düşük hemoglobin (<10 gr/dl), yüksek Kİ plazma hücre oranı ($>50\%$), CRP ve LDH yüksekliği sağkalım için kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir [16].

Bizim çalışmamızda ise sadece yüksek LDH düzeyi ve plazma hücre yüzdesi ile yüksek kalsiyum değeri kötü prognostik faktörler olarak belirlendi (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.02$, $p=0.02$).

CRP, hemoglobin, albumin ve β_2 mikroglobülin düzeyleri ile prognoz arasında bir ilişki tespit edilemedi. Halbuki ISS sınıflamasında düşük albumin düzeyi ve yüksek β_2 mikroglobülin düzeyi 3. evre olarak kabul edilmektedir.

SONUÇ:

- 1.MM hastaların %52,9'u erkek olup yaş ortalaması 64±10 yıl idi.
- 2.Yüzdört hastanın 102'sine değişik kemoterapiler uygulandı.
3. Hastaların %22,1'inde tanı anında hiperkalsemi mevcuttu.
4. MM hastalarının % 31,7'sinde başvuru anında böbrek tutulum mevcuttu.
5. Böbrek tutulumu olan 33 hastanın 31'inde (%94) hemodializ ihtiyacı olmuştu, bunlardan 19'unda (%57,5) 3 aydan daha uzun süren hemodializ uygulandı, 12 hasta (%38,7) ise böbrek fonksiyonlarındaki düzelme nedeni ile hemodializden çıktı.
6. Hastaların 2/3'ünden fazlası (%80,7) Durie-Salmon evreleme sistemine göre Evre-3 idi.
7. Hastaların 11'inde (%10,5) nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Bir hasta dışında renal biopsi yapılmadığından, böbrek tutulumunun tipi (silindir nefropatisi, HZDH, amiloidoz vs.) konusunda yorum yapılamamıştır.
8. Beş hastanın böbrek fonksiyonları sıvı tedavisi ile erken dönemde düzeldi (prerenal azotemi).
9. Böbrek tutulumu olan MM'lu hastalarda üre, kreatinin, ürik asit değerleri böbrek tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,002$).
10. Böbrek tutulumu olan MM'lu hastalarda hipovolemi ve oligüri görülme oranı, böbrek tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).
11. Böbrek tutulumu olan MM hastalarında mortalite %42,4 iken böbrek tutulumu olmayanlarda %25,3 idi ($p<0,03$).
12. Hastaların %23'ü nefroloji kliniğine yatırılırken %77'si hematoloji kliniğine yatırılarak tedavi edilmiştir.
13. Nefrolojiye yatan hastalarda oligüri, hipovolemi, proteinüri, azotemi, hiperkalsemi görülme oranı hematoloji kliniğine yatan hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,005$).

14. Nefrolojiye yatan hastalarda mortalite oranı hematolojiye yatanlara göre daha yüksekti (p=0,005).

15. En sık görülen MM alt tipi IgG olup, immünglobulin tipi ile böbrek tutulumu arasında ilişki gözlenemedi.

16. Kötü prognostik faktörler olarak, yüksek kalsiyum ve LDH düzeyleri ile artmış plazma hücre yüzdesi belirlendi.

17. Sonuç olarak multipl myelomlu hastaların önemli bir kısmında renal tutulum gözlenmiş olup, hastalar nefroloji ve hematoloji kliniklerinin işbirliği ile takip edilmeli, ilaç kullanırken böbrek fonksiyonları göz önünde tutulmalıdır.

ÖZET:

Multipl myelom tüm hematolojik kanserlerin % 10'unu oluşturan klonal plazma hücre neoplazisidir. Myelom ilişkili böbrek yetmezliği erken mortaliteye neden olan önemli bir prognostik faktördür. Multipl myelomda böbrek yetmezliği % 20-50 arasında görülmektedir. Böbrek yetmezliği genellikle orta derecede olmakla birlikte hastaların % 10'unda renal replasman tedavisi gereklidir.

Bu çalışmada amacımız multipl myelomlu hastalarda renal tutulum oranını ve renal tutulumun mortaliteye katkısını araştırmaktır. Ocak 2006 ile Mayıs 2011 yılları arasında NEÜMTF Hematoloji ve Nefroloji bilim dallarına başvuran 104 hasta taranmıştır. Hastaların laboratuvar ve dosya bilgileri araştırılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki ve tedavi aldıktan sonraki verileri, başvuru anındaki şikayetleri, MM'da sık görülen klinik ve laboratuvar bulguları incelendi.

Hastaların %52,9'u erkek olup yaş ortalaması 64 ± 10 yıl idi. 104 hastanın 24'ü (%23) ilk başvuruyu nefroloji kliniğine yapmıştı, geri kalan 80 hasta (%77) hematoloji kliniğine başvurmuştu. Kreatinin düzeyi 2 mg/dl ve üzerinde olan hastalar böbrek yetmezliği olarak kabul edildi. Böbrek yetmezliği oranı % 31,7 (n=33) olarak tespit edildi. Böbrek tutulumu olan 33 hastanın 31'inde (%94) diyaliz ihtiyacı olmuştur, bunlardan 19'u (%57,5) kalıcı hemodializ hastası olmuştur, 12 hasta ise (%38,7) böbrek yetmezliğinden düzelme nedeni ile diyalizden çıkmıştır. Böbrek tutulumunun olması hasta diyalize girse bile kemoterapiye engel değildir, tümör yükünün azaltılması ile böbrek yetmezliği geri dönebilmektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite oranı böbrek yetmezliği olmayanlara göre yüksekti (p=0,034) .

En sık görülen MM alt tipi IgG olup immünglobülin tipi ile böbrek tutulumu arasında ilişki saptanamadı.

Kötü prognostik faktör olarak yüksek kalsiyum ve LDH düzeyleri ile artmış plazma hücre yüzdesi belirlendi.

Tedavi sonrası trombosit, kalsiyum, total protein ve ürik asit değerlerinde düşme, hemoglobin değerlerinde yükselme saptandı.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, böbrek yetmezliği, mortalite

8. ABSRACT

Evaluation of Renal Involvement Ratio in Patients with Multiple Myeloma

Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell neoplasm that makes up 10% of all hematological cancers. Renal failure associated with myeloma is an important prognostic factor for early mortality. In MM, renal failure ratio is between 20-50%. Generally, renal failure is moderate but renal replacement therapy is required in 10% of patients.

The aim of this study was to investigate renal involvement ratio and the contribution of renal involvement to mortality in patients with MM. Between January 2006 and May 2011, 104 patients were evaluated who administered to department of Hematology and Nephrology, in Necmettin Erbakan University, Meram School of Medicine. Medical records of the patients were investigated. The demographic characteristics, initial and after treatment data, presenting symptoms, common clinical and laboratory findings in MM were evaluated.

The mean age of patients was 64 ± 10 years and 52.9% of them were male. Twenty four (23%) of the 104 patients had made first application to nephrology clinic, and the remaining 80 patients (77%) were admitted to the hematology clinic. Patients with creatinine level above 2 mg / dl were considered as renal failure. Renal failure ratio was 31.7% (n = 33). Thirty one of 33 patients with renal involvement (94%) were received dialysis treatment, of these, 19 (57.5%) had permanent hemodialysis treatment, 12 patients (38.7%) recovered from dialysis due to renal improvement. Renal involvement is not an obstacle for chemotherapy, even in patients having dialysis. Renal failure can recover with reduction of tumor burden.

Mortality rate in patients with renal failure were higher than those without renal failure (p=0,034) .

The most common subtype of MM was IgG and the type of immunoglobulin was not correlated with renal involvement.

High calcium and LDH levels and elevated plasma cell percentage were poor prognostic factors.

After the treatment, platelet, calcium, total protein and uric acid levels were decreased, hemoglobin levels were elevated

Keywords: Multiple myeloma, renal failure, mortality

KAYNAKLAR:

1. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2004. **351**(18): p. 1860-73.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004:1184-95. .
3. Bence Jones, H.:On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 138:55-62, 1948. .
4. Alexanian, R., B. Barlogie, and D. Dixon, Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*, 1990. **150**(8): p. 1693-5.
5. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance
6. Knudsen, L.M., M. Hjorth, and E. Hippe, Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*, 2000. **65**(3): p. 175-81.
7. Torra, R., et al., Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol*, 1995. **91**(4): p. 854-9.
8. Blade, J. and L. Rosinol, Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005. **18**(4): p. 635-52.
9. Kyle, R.A., et al., Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(1): p. 21-33.
10. Blade, J., et al., Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*, 1998. **158**(17): p. 1889-93.
11. Greipp, P.R., et al., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
12. Rajkumar, S.V. and R.A. Kyle, Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2005. **80**(10): p. 1371-82.
13. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 21–33. .
14. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma. Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 1371-82. .
15. Tricot, G., et al., Evolving indications for hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma and other plasma cell disorders. *Cancer Treat Res*, 2009. **144**: p. 317-55.
16. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer*, 2009. **33**(1): p. 7-64.
17. Landgren, O., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
18. Blade, J., L. Rosinol, and M.T. Cibeira, Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol*, 2008. **19 Suppl 7**: p. vii117-20.
19. Seidl, S., H. Kaufmann, and J. Drach, New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2003. **4**(9): p. 557-64.
20. Kyle, R.A., et al., Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2006. **354**(13): p. 1362-9.

21. Kyle, R.A., et al., A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2002. **346**(8): p. 564-9.
22. Rajkumar, S.V., et al., Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2005. **106**(3): p. 812-7.
23. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121: 749–757.
24. Durie, B.G. and S.E. Salmon, A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 1975. **36**(3): p. 842-54.
25. Sirohi, B., et al., Complete remission rate and outcome after intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system. *Br J Haematol*, 1999. **107**(3): p. 656-66.
26. Kumar, S.K., et al., Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008. **111**(5): p. 2516-20.
27. Augustson, B.M., et al., Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(36): p. 9219-26.
28. Rajkumar, S.V. and P.R. Greipp, Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999. **13**(6): p. 1295-314, xi.
29. Ludwig, H., et al., Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*, 2008. **111**(8): p. 4039-47.
30. Sirohi, B. and R. Powles, Multiple myeloma. *Lancet*, 2004. **363**(9412): p. 875-87.
31. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Sanderson R, Anaissie E, Walker R, Tricot G. Plasma cell myeloma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Editors. *Williams Hematology*. Seventh edition, McGraw-Hill companies, USA. 2006; pp:1501-33. .
32. Witzig, T.E., et al., Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 1996. **88**(5): p. 1780-7.
33. Greipp, P.R., et al., Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood*, 1985. **65**(2): p. 305-10.
34. Greipp, P.R., et al., Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. *Mayo Clin Proc*, 1987. **62**(11): p. 969-77.
35. Fonseca, R., et al., International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009. **23**(12): p. 2210-21.
36. Chang, H., et al., p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood*, 2005. **105**(1): p. 358-60.
37. Terpos, E., V. Eleutherakis-Papaiakovou, and M.A. Dimopoulos, Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2006. **47**(5): p. 803-14.
38. Blade, J. and L. Rosinol, Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007. **21**(6): p. 1231-46, xi.
39. Dimopoulos, M.A., et al., Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 2008. **22**(8): p. 1485-93.
40. Sengül S, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma new insight into the mechanism. *Turk J Haematol* 2004; 21(2): 59-70

41. Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Clinical Usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2005; 84: 588-93. .
42. Pratt, G., The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol*, 2008. **141**(4): p. 413-22.
43. Cohen, G., et al., Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(5): p. 879-83.
44. Katzmann, J.A., et al., Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*, 2002. **48**(9): p. 1437-44.
45. Cohen, G. and W.H. Horl, Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial*, 2009. **22**(4): p. 369-72.
46. Dispenzieri, A., et al., International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009. **23**(2): p. 215-24.
47. Herrera, G.A., Renal lesions associated with plasma cell dyscrasias: practical approach to diagnosis, new concepts, and challenges. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(2): p. 249-67.
48. Clark, A.D., A. Shetty, and R. Soutar, Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev*, 1999. **13**(2): p. 79-90.
49. Buxbaum, J.N., et al., Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med*, 1990. **112**(6): p. 455-64.
50. Irish, A.B., C.G. Winearls, and T. Littlewood, Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM*, 1997. **90**(12): p. 773-80.
51. Kitazawa, R., et al., Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in multiple myeloma. *Pathol Int*, 2002. **52**(1): p. 63-8.
52. Saghafi, D., Use of bisphosphonates in patients with myeloma and renal failure. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(1): p. 118; author reply 118.
53. Merlini, G. and V. Bellotti, Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*, 2003. **349**(6): p. 583-96.
54. Obici, L., et al., Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2005. **1753**(1): p. 11-22.
55. Buxbaum, J. and G. Gallo, Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999. **13**(6): p. 1235-48.
56. Pozzi, C., et al., Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*, 2003. **42**(6): p. 1154-63.
57. Ma, C.X., et al., Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood*, 2004. **104**(1): p. 40-2.
58. DeFronzo, R.A., et al., Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)*, 1978. **57**(2): p. 151-66.
59. Smithline, N., J.P. Kassirer, and J.J. Cohen, Light-chain nephropathy. Renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. *N Engl J Med*, 1976. **294**(2): p. 71-4.
60. Lin, J., et al., Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*, 2001. **12**(7): p. 1482-92.

61. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757. [PubMed: 12780789]
62. Sakhujja, V., et al., Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail*, 2000. **22**(4): p. 465-77.
63. Uchida, M., K. Kamata, and M. Okubo, Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med*, 1995. **34**(5): p. 364-70.
64. Blade, J., et al., Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*, 2010. **115**(18): p. 3655-63.
65. Bensinger, W., Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(3): p. 480-92.
66. Facon, T., et al., Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 2007. **370**(9594): p. 1209-18.
67. Blade, J., et al., Multiple myeloma. *Ann Oncol*, 2010. **21 Suppl 7**: p. vii313-9.
68. Palumbo, A., et al., Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 2008. **111**(8): p. 3968-77.
69. Richardson, P.G., et al., Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007. **110**(10): p. 3557-60.
70. Blade, J. and L. Rosinol, Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol*, 2008. **20**(6): p. 697-704.
71. Podar, K., D. Chauhan, and K.C. Anderson, Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*, 2009. **23**(1): p. 10-24.
72. Blade, J., M.T. Cibeira, and L. Rosinol, Novel drugs for the treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 2010. **95**(5): p. 702-4.
73. Palumbo, A., et al., Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008. **22**(2): p. 414-23.
74. Delforge, M., et al., Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(11): p. 1086-95.
75. Bird, J.M., et al., Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011. **154**(1): p. 32-75.
76. Kyle, R.A., et al., American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(17): p. 2464-72.
77. Morgan, G.J., et al., First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. **376**(9757): p. 1989-99.
78. Terpos, E., et al., The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*, 2009. **20**(8): p. 1303-17.
79. Rizzo, J.D., et al., Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(1): p. 132-49.
80. Kyle, R.A., Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*, 1975. **50**(1): p. 29-40.

81. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2009:2372-66.
82. Kapadia, S.B., Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)*, 1980. **59**(5): p. 380-92.
83. Fassas, A.B., et al., Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1999. **105**(4): p. 938-41.