

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

**21.YÜZYILDA  
MULTİPLE MYELOM VE BÖBREK YETMEZLİĞİ,  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. EDA ÇEKER**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. GALİP GÜZ**

**ANKARA  
HAZİRAN 2010**

## TEŐEKKÜR

Gerek eğitim s¼recimde gerekse tez çalıŐmalarımnda kıymetli rehberlik ve katkıları için Prof. Dr. Galip G¼z'e,

Tez çalıŐmalarımın temelini oluşturan verilerin nitelik kazanmasında, bilgi birikimi ve deneyiminden yararlandığım Prof. Dr. Rauf Haznedar'a,

Birlikte çalıŐmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve tezimin hazırlanması aŐamasında bilgi, deneyim ve yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Z¼beyde Nur Özkurt'a ,

Tezimin hazırlanmasındaki yardımları nedeniyle baŐta Prof Dr. G¼lsan T¼rköz Sucak olmak üzere tüm Hematoloji Bilimdalı alıŐanlarına,

Hayatımı paylaŐtıđım ve her alanda desteğini hissettiğim eŐim M. Zahid çeker'e, varlığı ile mutluluğumuzu artıran oğlum Ömer'e, eğitimimin ve hayatımın her aŐamasında sevgi ve desteğini esirgemeyen b¼y¼k g¼zel aileme teŐekk¼r ederim.

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Multiple Myelom.....	3
2.1.1.Multiple myelom tanı kriterleri.....	4
2.1.2.Multip l myelomda evreleme.....	5
2.1.3.Multip l myelomda prognoz.....	7
2.2.Multiple Myelom ve Böbrek.....	13
2.2.1.Hafif zincirler ve böbrek.....	16
2.2.2.Myelom Böbreği.....	18
2.2.3.Hiperkalsemi.....	19
2.2.4.Hafif zincir depo hastalığı ve amiloidozis.....	20
2.2.5.Tübüler fonksiyonel bozukluklar.....	21
2.2.6.Multiple myelomda diğer böbrek yetmezliği nedenleri.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1.Hastaların Evre, Risk ve Böbrek Yetmezliği Yönünden Tanımlanması.....	27
3.2.Böbrek Yetmezliği Tedavisi.....	27
3.3.Serum İmmunoglobulin Ölçümü, Monoklonal Protein Tespiti.....	27
3.5.Etik Kurul Onayı ve Bütçe.....	28
4.BULGULAR.....	29
4.1.Demografik Bulgular, Hastalık Tipi ve Risk Değerlendirmesi.....	29
4.2.Tanı Anı Değerlendirme.....	29
4.2.1.Tanı anı böbrek yetmezliği açısından değerlendirme.....	30
4.3.Böbrek Yetmezliği Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması.....	32
4.3.1.Diğer böbrek yetmezliği risk faktörleri.....	32
4.3.2.Demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, USG bulguları.....	33
4.4.Böbrek Yetmezliğinin Düzelmesi.....	36
4.5.Kemoterapi Yanıtı ve Böbrek Yetmezliği.....	40
4.6.Sağ kalım ve Böbrek Yetmezliği.....	41
5.TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	55
7.ÖZET.....	56
8.SUMMARY.....	58
9.REFERANSLAR.....	60
10.ÖZGEÇMİŞ.....	69

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**β:** Beta

**BK:** Beyaz küre

**BY:** Böbrek yetmezliği

**Ca:** Kalsiyum

**CRP:** C-reaktif protein

**Ccr:** Kreatinin klerensi

**EBMT:** Eoropean Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**IL-6:** Interleukine-6

**Hb:** Hemoglobin

**HD:** Hemodiyaliz

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**HT:** Hipertansiyon

**İFE:** İmmunofiksasyon elektroforezi

**Ig:** İmmunoglobulin

**IMWG:** International Myeloma Working Group

**KBH:** Kronik böbrek hastalığı

**KİB:** Kemik iliği biyopsisi

**KY:** Kısmi yanıt

**LCDD:** Hafif Zincir Depo Hastalığı

**LDH:** Laktat dehidrogenaz

**MGUS:** Anlamı belirsiz monoklonal gamopati

**MM:** Multipl myelom

**NSAI:** Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

**PCLI:** Kemik iliği plazma hücresi çoğalma indeksi

**PLT:** Platelet

**SKHZ:** Serbest kappa hafif zincir

**SKHZD:** Serum serbest kappa hafif zincir düzeyi

**SLHZ:** Serbest lambda hafif zincir

**SLHZD:** Serum serbest lambda hafif zincir düzeyi

**SPE:** Serum protein elektroforezi

**TNF :**Tumor Necrosis Factor

**TY:** Tam yanıt

**USG:** ultrasonografi

**VEGF** Vascular Endothelial Growth Factor

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR

<b>Şekil 1.</b> İki hafif ve iki ağır zincirden oluşan immunoglobulin molekülü .....	15
<b>Şekil 2.</b> Hafif zincirlerin glomerulden süzülüp, proksimal tübül hücrelerinde lizozomlarda yıkımı ile sonuçlanan metabolizma yolu .....	16
<b>Şekil 3.</b> Myelom böbreği .....	18
<b>Şekil 4.</b> Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalarda böbrek USG bulguları.....	36
<b>Şekil 5.</b> BY olan ve olmayan hastaların sağ kalım analizi .....	42
<b>Tablo 1.</b> Durie-Salmon Evreleme Sistemi .....	6
<b>Tablo 2.</b> Uluslararası Evreleme Sistemi .....	7
<b>Tablo 3.</b> MM’da prognostik faktörler .....	8
<b>Tablo 4.</b> Multiple myelomda böbrek hasarı.....	12
<b>Tablo 5.</b> Monoklonal Protein Tipi .....	24
<b>Tablo 6.</b> MM tipi, evre ve risk bilgileri .....	25
<b>Tablo 7.</b> Tanı anı değerlendirmede laboratuvar değerler.....	30
<b>Tablo 8.</b> Hastaların tanı anı böbrek fonksiyonları yönünden değerlendirilmesi ..	31
<b>Tablo 9.</b> Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların tanı anında diğer böbrek yetmezliği risk faktörleri yönünden karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 10.</b> Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 11.</b> Böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörler .....	38
<b>Tablo 12.</b> BY’den çıkışta etkili prognostik faktörler (sayısal değerler) .....	40

## 1. GİRİŞ

Multiple myelom (MM) tüm hematolojik malignitelerinin %10 unu oluşturan, tek bir klondan gelişen plazma hücre neoplazisidir (1). İskelet 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 bağı olarak %20-50 arasında değişmektedir (4-7, 10). Böbrek yetmezliği genellikle orta derecede olmakla birlikte hastaların %10 unda renal replasman tedavisi gereklidir (8).

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 silendir nefropatisidir. Hafif zincir depo hastalığı (LCDD), amiloidoz, Fanconi sendromu ve hafif zincir glomerulopatisi diğer böbrek hastalığı tipleridir. Multiple myeloma eşlik eden hiperkalsemi böbrek yetmezliğinin ikinci en sık nedenidir (9). 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 (4-6).

Böbrek yetmezliğinin düzelmesi ile sağ kalım üzerine olumsuz etkilerinin ortadan kalktığı bilinmektedir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinden çıkışı etkileyen faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Tanı anında tespit edilen böbrek yetmezliğinin derecesi, proteinüri miktarı ve hiperkalsemi daha önce belirlenen prognostik faktörler arasındadır (5). Uygun tedavi ile böbrek yetmezliğinin düzelme oranı %25-58 e ulaşmaktadır (4, 5, 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 2000 - 2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji ve Nefroloji Bilim dallarına başvuran MM tanısı konmuş hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularla böbrek hastalığı değerlendirilmiştir. Böbrek yetmezliğinin prognozla ilişkisi, böbrek yetmezliğinin düzelmesinde etkili faktörler ve hastaların tedaviye cevabı incelenerek sağ kalım değerlendirilmesi yapılmıştır.



## 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 (12), 40 yaş altı vaka görülme sıklığı %5 in altındadır. Toplumda görülme sıklığı yüzbinde 4 olup, erkek predominansı göstermektedir. 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 (6). 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, 11, 18).

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 (13, 14). 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 (26, 36).

Anlamı belirsiz gamopatinin (MGUS) sıklığı 50 yaşın üzerinde %3'dür (15). Multiple myeloma ilerleme riski yılda %1'dir ve MM gelişme riski 25 yıl sonra dahi mevcuttur (13, 16). Multiple myeloma ilerlemesinde Ras ve p53 mutasyonu, p16 metilasyonu, ikincil translokasyonlar gibi genetik etkenler, bunun yanında hücrel bağışıklığın baskılanması, anjiogenezin artışı, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) ve VEGF gibi parakrin sitokinler etkili olmaktadır (13). Bugün için MGUS'a klinik yaklaşım, hastalarda risk ve takip sıklığı belirlemektir. Ig G dışı M proteini tipi, 1,5 gr/dl üzerinde serum M protein miktarı ve serum serbest hafif zincir oranı ( $\kappa/\lambda$ ) değişiklikleri saptanan MGUS'lu hastalar MM'e ilerleme açısından yüksek risklidir ve daha yakın takipleri gerekir (17).

#### 2.1.1 Multiple myelom tanı kriterleri

2003 yılında uluslar arası myelom çalışma grubu (IMWG) plazma hücre hastalıkları için tanı kriterlerini bildirmiştir. Tanı için aşağıda belirtilen üç kriter karşılanmalıdır (19, 20).

- 1- Kemik iliğinde en az %10 klonal plazma hücresi veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitom varlığı
- 2- Serum ve/veya idrarda monoklonal protein bulunması (sekratuvar olmayan MM hariç)

3- Plazma hücre hastalığına bağlı gelişen organ hasarı (en az biri bulunmalıdır)

a. Hiperkalsemi: Serum kalsiyum  $\geq 11,5$  mg/dl

b. Böbrek yetmezliği: Serum kreatinin  $> 1,73$  mmol/L

c. Anemi: Hb  $< 10$  g/dl veya normalin alt sınırının 2 g/dl altında  
(normokrom, normositik tipte )

d. Kemik lezyonları: Litik lezyon, şiddetli osteopeni veya patolojik kırık

#### 2.1.2 Multipl myelomda evreleme

Tümör yükünü ölçerek evreleme yapmak için 1975 yılında geliştirilen Durie-Salmon evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (21) (Tablo 1). Fakat kemik lezyonlarının değerlendirilmesinin kişi bağımlı olması daha objektif bir evreleme sistemi ihtiyacı doğurmuştur. Daha sonra Greipp ve ark. tarafından albumin ve  $\beta_2$  mikroglobulin ölçümlerine dayanarak hastaları 3 evreye ayıran ve prognoz ile yakın ilişkisi gösterilen uluslararası evreleme sistemi (Tablo 2 ) (22) daha kolay uygulanabilmektedir (53). Fakat  $\beta_2$  mikroglobulin böbrekler yolu ile atılıp glomeruler filtrasyon oranı ile doğrudan ilişkili olduğundan, böbrek yetmezliği bulunan birçok hasta tümör yükünden bağımsız Evre III'e dahil olmaktadır (13).

**Tablo 1.** Durie-Salmon Evreleme Sistemi (21)

<b>Evre – Myelom hücre konsantrasyonu (x10<sup>12</sup> hücre/m<sup>2</sup>)</b>	
Evre I – <0,6	Serum kalsiyum < 12mg/dl Hemoglobin > 10 gr/dl M protein miktarı Serum Ig G <5 g/dl Serum Ig A <3 g/dl İdrar M protein < 4gr/24 saat Kemik lezyonu ≤ 1
Evre II – 0,6 -1,2	Evre I ve Evre II kriterlerine uymayan
Evre III - >1,2	Serum Kalsiyum > 12 mg/dl Hemoglobin < 10 gr/dl M protein miktarı Serum Ig G > 7 gr/dl Serum Ig A > 5 gr/dl İdrar M protein > 12 gr/24 saat Kemik lezyonu > 3
<b>Alt sınıflama</b>	
Evre A	Serum kreatinini < 2 mg/dl
Evre B	Serum kreatinini > 2 mg/dl

**Tablo 2.** Uluslararası Evreleme Sistemi

<b>Evre</b>	<b>Seum <math>\beta_2</math> mikroglobulin(mg/L) ve Serum albumin düzeyi</b>	<b>Ortanca sağ kalım (ay)</b>
Evre I	Serum $\beta_2$ mikroglobulin <3,5 mg/L Serum albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
Evre II	Evre I ve Evre III kriterlerini karşılamayan	44
Evre III	Serum $\beta_2$ mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/L	29

### 2.1.3 Multipl myelomda prognoz

Multiple myelom hastalarında ortanca sağ kalım 3 yıl olarak bildirilmekle birlikte (6) tedavi protokollerine yeni ajanların eklenmesi ile prognozun daha iyi olduğu gözlenmektedir (23). 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 (11, 24).

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 (Tablo 1) düşük tümör yükü olan ve böbrek yetmezliği bulunmayan evre IA ( kreatinin < 2mg/dl - A alt grubu ) hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 5 yıl iken, böbrek yetmezliği bulunan evre III B hastalarda 15 ay ile sınırlıdır (21, 25). Durie-salmon evreleme sisteminin dezavantajını ortadan kaldırdığı düşünülen Uluslararası evreleme sistemine (Tablo 2) göre ortalama sağ kalımın evre I'de 62 ay, evre II'de 44 ay ve evre III'de 29 ay olduğu belirlenmiştir (22). Yaygın kullanılan bu evreleme sistemleri bazı hasta gruplarında, prognoz değerlendirilmesinde yeterli olmamaktadır. Bu nedenle, daha iyi bir klinik seyir tahmininde yardımcı prognostik faktörler belirlenmiştir (Tablo 3) (13).

**Tablo 3.** Multiple myelom'da prognostik faktörler (13)

<b>Bağımsız prognostik faktörler</b>
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)
<b>Ek prognostik faktörler</b>
Yaş
C reaktif protein (CRP)
Serum kreatinin
Trombosit sayısı (PLT)

50 yaşından küçük hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (13, 26, 27).

$\beta_2$  mikroglobulin tüm hücreler tarafından sentezlenen ve membranda bulunan HLA sınıf I histokompabilite 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 (25, 26).

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 (25).

İnterlökin-6, MM patogeneğinde hücre içi ileti yollarını aktive ederek, plazma hücrelerinde artmış proliferasyon, anti-apoptotik aktivite ve angiogenik aktiviteye yol açar (51). Akut faz reaktanı olan CRP invivo IL-6 aktivitesini yansıtmaktadır. Bu nedenle yüksek serum CRP seviyesi kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (25,37).

Hemoglobin (Hb) düzeyi (26), periferik kanda tespit edilen plazma hücresi varlığı (28), KI incelemesinde %2 den fazla plazmoblast (plazmablastik morfoloji) (29) ve plazma hücresi çoğalma hızı (30) diğer önemli prognoz göstergeleridir.

Serum kalsiyum ve albumin seviyesi, Ig altgrubu ve KI tutulum yaygınlığının da gösterilen prognostik değeri olmakla birlikte evreleme sistemleri ve bağımsız prognostik belirteçlere anlamlı katkı sağlamamaktadır (11).

Sitogenetik zamanla MM'da prognostik faktörler arasında yerini alarak, en önemli belileyicilerden biri olmuştur. Hiperdiploidi, t(6;14) ve t(11;14) iyi prognoz göstergesi iken (31), 13q ve 17p delesyonları (32), t(4;14), t(14;16), t(14;20) kötü prognozu işaret etmektedir (26, 31, 33).

Böbrek yetmezliği MM'li 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 (5). Ayrıca tedavide kullanılması planlanan ilaçlara doz ayarı yapılması, etkili olduğu bilinen nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması yetersiz tedavi riskini taşımaktadır. Böbrek yetmezliği ayrıca elektrolit imbalansı, enfeksiyona yatkınlık yaparak yatarak tedavinin uzamasına ve hayat kalitesini düşürmektedir. Neticede böbrek yetmezliğinden çıkış MM'li hastalar için büyük önem taşımaktadır. Böbrek yetmezliğinden çıkış oranı çeşitli faktörlerden etkilenecek, %20-60 arasında değişmektedir (34). Kreatinin seviyesi yüksekliği, hiperkalsemi, proteinüri miktarı, M protein tipi böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili faktörler olarak bildirilirken, kemoterapi yanıtı ile ilişki tespit edilmemiştir (5, 10). Böbrek yetmezliğinin kötü prognostik gösterge olması ve BY den çıkışın sağ kalım dezavantajını ortadan kaldırması BY den çıkışa etkili parametrelerin belirlenmesinin gereğini ortaya koymaktadır.



## 2.2. 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 böbrek yetmezliği bulunanlarda glomeruler filtrasyon oranı daha doğru bilgi vermektedir. Böbrek yetmezliği sınırı olarak 2 mg/dl kullanılmaktadır ve orta derecede BY'ye tekabül etmektedir. Fakat daha az sıklıkta BY sınırını 1,5mg/dl kabul eden yayınlar mevcuttur. Bu nedenle MM'li hastalarda BY sıklığı tanıma bağlı olarak %50'ye kadar yükselmektedir (10) ve bu hastaların %10'unda tanı anında renal replasman tedavisi ihtiyacı olmaktadır (8).

Multiple myelomda tanı anında tespit edilen böbrek hasarının nedenleri çeşitli olup (Tablo 4), 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 artırarak böbrek hasarına neden olurken nadiren böbrek yetmezliği gelişiminde esas nedendir (35).

**Tablo 4.** Multiple myelomda böbrek hasarı (41)

<b>Fonksiyonel tubuler anomaliler</b>
Fanconi Sendromu Konsantrasyon bozuklukları Distal renal tubuler asidoz Hiperkalsemik nefropati Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri
<b>Yapısal anomaliler</b>
Myelom böbreği Akut silendir nefropatisi Glomerulopati Hafif zincir depo hastalığı Amiloidozis Fibriler glomerulonefrit Vasküler lezyonlar Plazma hücre infiltrasyonu
<b>Diğer nedenler</b>
Dehidratasyon ve Kontrast madde maruziyeti Akut ürik asit nefropatisi Obstrüktif nefropati Hiperviskosite sendromu 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 silendir 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 (35).

### 2.2.1. Hafif zincirler ve böbrek

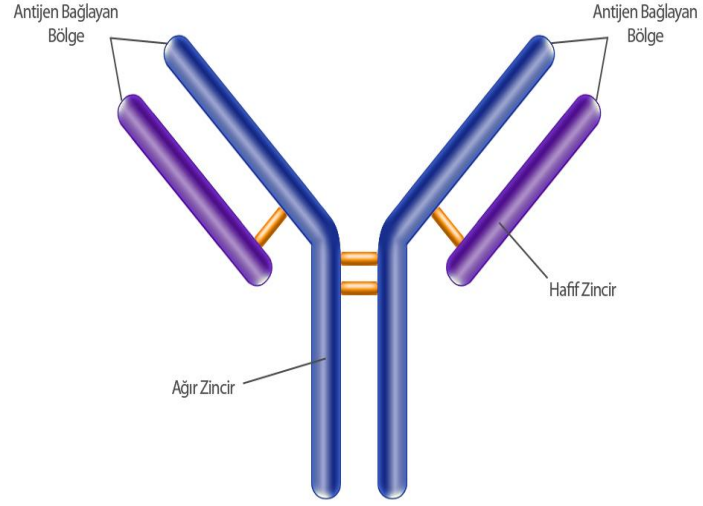
IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere toplam 5 çeşit Ig bulunmaktadır. Ig'ler plazma hücrelerinden ayrı ayrı sentezlenen iki ağır iki hafif toplam 4 polipeptid zincirinden oluşurlar (şekil 1). Hafif zincirler kappa ( $\kappa$ ) ve lambda ( $\lambda$ ) olmak üzere iki tiptir ve ağır zincirlere Ig meydana getirmek üzere kovalent bağlarla bağlanırlar (38). Hafif zincirler, ağır zincirlerden bir miktar fazla üretilir ve sağlıklı insan serumunda çok az miktarda bulunurlar (39, 40). Serbest hafif zincirlerin monomerik büyüklüğü yaklaşık olarak 22-25 kDa dır (41). Serbest hafif zincir düzeyi ölçümünde normal değer aralığı, serbest kappa ( $\kappa$ ) hafif zincir için 3,3-19,4 mg/L iken serbest lambda ( $\lambda$ ) hafif zincir için 5,7-26,3 mg/L 'dir (42).

Serbest hafif zincirlerin metabolizması böbrekler yolu ile olur. Hafif zincirler glomeruler kapiller duvardan kolayca filtre edilebilirler ve proksimal tübüllerde cubilin megalin reseptör sistemi ile endositoz gerçekleşir. Endozomal-lizozomal yol ile metabolize edilir. Yarı ömürleri 2-4 saattir (43). Sağlıklı bireylerde günlük hafif zincir üretimi 0,5-1 gr/gün iken böbreklerin hafif zincir metabolizma kapasitesi 10-30 gr/gündür (44). Böbrek fonksiyonları normal sınırlarda ve aşırı miktarda üretim yok ise idrarda 1-10 mg/g hafif zincir tespit edilir (39). 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

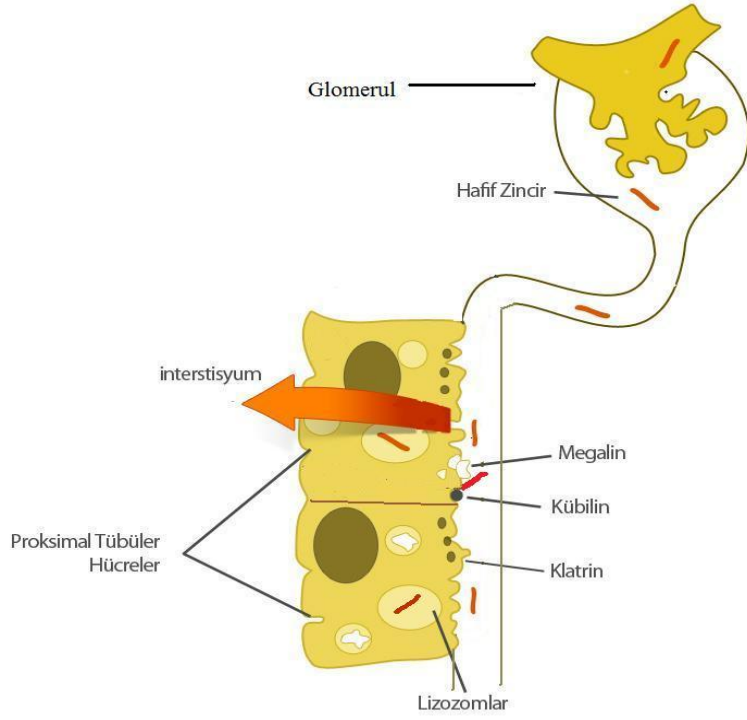
hafif zincir serum düzeyleri artar (43). Böbrek yetmezliğinde kappa ve lambda hafif zinciri birlikte yükselir. Multiple myelom tanısını desteklemekte kappa lambda oranı kullanılabilir.

Fazla miktarda serbest hafif zincir üretimi, proksimal tübülde fazla miktarda endositoz yapılmasına ve bu yolla tübüllerin fizyolojik görevini yapmasına engel olarak tübüler disfonksiyon geliştirir. Protein yükünün devam etmesi tübüler hücrelerde inflamuar sitokinlerin salınımı ve nekroz, apopitoz ile sonuçlanabilir. Hafif zincir üretimi proksimal tübül hücrelerinin endositoz kapasitesini aştığında ise tübüllerde konsantrasyonu artar. Tubullerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile reaksiyona girerek tubuler silendir oluşturur (41, 35).

Hafif zincirlerin nefrotoksisitesi çeşitlilik göstermektedir. Nefrotoksisiteyi belirleyen ise hafif zincirlerin değişken bölgesidir (35).  $\kappa$  ve  $\lambda$  hafif zincirin her ikisi de nefrotoksik olmakla birlikte eşlik ettikleri klinik tablolardaki sıklıkları farklıdır.  $\lambda$  hafif zincir amiloidozla daha sık görülmekte iken, Fanconi Sendromunda  $\kappa$  hafif zincir daha sık birliktelik gösterir (41).



**Şekil 1. İki hafif ve iki ağır zincirden oluşan immunoglobulin molekülü**



**Şekil 2. Hafif zincirlerin glomerulden süzülüp, proksimal tübül hücrelerinde lizozomlarda yıkımı ile sonuçlanan metabolizma yolu (35)**

### 2.2.2. Myelom böbreği

Multiple myeloma eşlik eden en sık böbrek tutulum şeklidir. Genellikle akut BY tablosu ile başvuru gerçekleşir. Patolojik incelemede distal tubuler silendirlere eşlik eden proksimal tubuler atrofi, tubulointerstisyel fibrozis ile karakterize kronik tubulointerstisyel nefropati izlenir. Glomerül etkilenmediğinden idrarda serbest hafif zincir (Bence-Jones proteinüri) tespit edilir (35, 41, 45, 48).

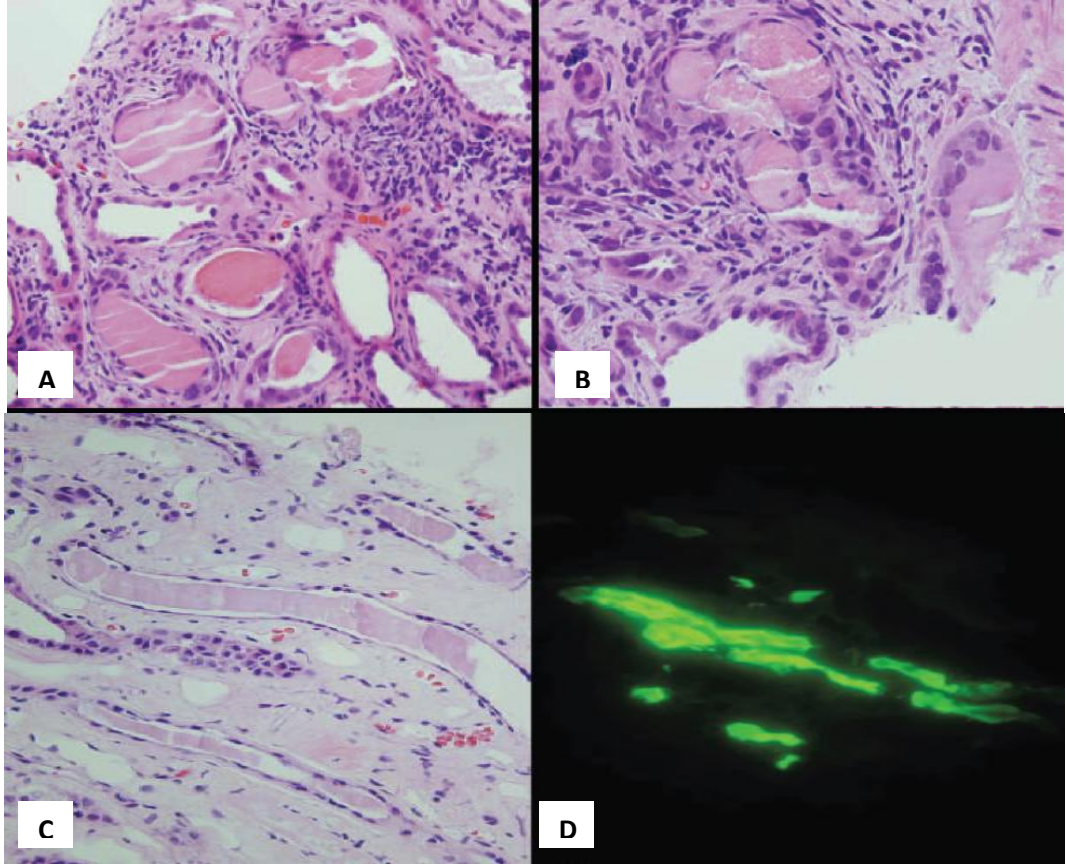
Multiple myelomda fazla miktarda üretilen hafif zincirler proksimal tübüllerin katabolize etme kapasitesini aşar. Henle kulpu çıkan kolunda üretilen ve salınan Tamm-Horsfall proteini (üromodulin) glikoprotein yapıdadır ve hafif

zincirlere afinitesi vardır. Tubullerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile tubuler silendir oluşturarak tubuler obstrüksiyona neden olurlar (41, 35). Tubuler obstrüksiyon intraluminal basınç artışına ve bu nedenle glomeruler filtrasyon hızında ve interstisyel kan akımında düşüşe neden olur. Böbrek fonksiyonunun azalması ile hafif zincirlerin tubuler klerensi azalır ve konsantrasyonu daha çok artar. Böylece silendir oluşum hızı artarak, myelom böbreği ile sonuçlanan kısır döngü oluşur. Hiperkalsemi, asidoz, dehidratasyon ve loop diüretik kullanımı tubuler silendir oluşumunu artırır (35, 45).

Myelom böbreği oluşumunda diğer mekanizma hafif zincirlerin endositozu ile başlar. Proksimal tubul hücrelerinden, IL-6, IL-8 ve TNF –a 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 (35, 45).

Ayrıca hafif zincirlerin artmış miktarda endositozu tubuler hücre nekrozu yaparak böbrek fonksiyon bozukluğu ciddiyetini artırır (35, 41, 45 ).

Multiple myelomda en kötü seyirli böbrek tutulumu, akut oligürik böbrek yetmezliği ile başvuran ve proksimalde daha belirgin olmak üzere distal tübüllerde de yoğun silendir gelişimi görülen akut silendir nefropatisidir. Genellikle tabloya dehidratasyon, kontrast maruziyeti ve hiperkalsemi eşlik eder. Kontrast madde kullanımı öncesinde ve sonrasında yeterli hidrasyon ile komplikasyon önenebilir. Akut silendir nefropatisinde yoğun tedavinin yanında plazmaferez öneren küçük çaplı çalışmalar mevcuttur (41).



**Şekil 3. Myelom böbreği :** Myelom böbreği, parçalı görünümü ile tipik myelom silendirleri (A), myelom silendirleri çevresinde reaktif tübüler hücreler (B), medüller kanallarda silendirler (C), immunflöresan mikroskopi ile  $\lambda$  hafif zincirlerde boyanma (D). (A, B, C, hemotoksilen eozin, Ax250, Bx350, Cx150 ) (D, direk immunflöresan, x150) (45)

### 2.2.3. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, MM da görülen böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında ikinci sırayı alır (9). Multiple myelomda hiperkalsemi, IL -1 $\beta$ , paratiroid hormon benzeri peptid, IL-6 ve lenfotoksinler gibi bir grup sitokinin etkileri ile artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı gelişir (4, 55, 56, 57). 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 silendir gelişimini artırır. Sonuç olarak hiperkalsemi silendir nefropatisine bağı 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 (58). Maligniteye bağı hiperkalsemide etkili tedavi seçeneklerinden olan bifosfonatlar MM'a bağı akut böbrek yetmezliğinde dikkatle kullanılmalı. Bifosfonatların böbrek toksisitesi olması ve uygulama ardından gelişebilen hipokalsemi önemli komplikasyonlarıdır.

#### 2.2.4. 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 değışken bölgesinden oluşan fibriler yapıda birikimlerdir (49). Amiloidozisde nefrotik düzeyde proteinüri yanında vakaların ancak %20'inde tanı anında böbrek yetmezliği görülür (50). Kesin tanı için biyopsi ile patolojik inceleme gereklidir. Daha kolay elde edilebilen subkutan yağ dokusu ve rektal biyopsi, kemik iliğı 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 (53). 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 (52). 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 (52), amiloidoziste vakaların %80'inde lambda tipi hafif zincir tespit edilir (50).

#### 2.2.5. Tübüler fonksiyonel bozukluklar

Edinilmiş fanconi sendromu, proksimal tübül reabsorbsiyon bozukluğu sonucu gelişir. Hafif zincirlerin proksimal tübül hücrelerine direk tahrip edici etkisi patogeneizde suçlanmaktadır. Tübüler hücre nekrozu, fokal mikrovillus kaybı yanında kısmen katabolize edilmiş hafif zincirlerin oluşturduğu kristal inklüzyonların proksimal tubul membran taşıyıcılarını (Na-K-ATPase) etkilediği düşünülmektedir (35, 46). Hastaların %90'ında kappa hafif zincir tespit edilir.

Glukozüri, aminoasidüri, hipopotasemi, hipofosfatemi, hipouremi ve proksimal renal tubuler asidoz ile seyrederek (46). Erişkin hastalarda tespit edilen proksimal renal tubuler asidozun en sık nedeni MM'dir (41). Çoğu hastada

semptom yoktur. En sık klinik bulgu osteoporoz ve yavaş seyirli böbrek yetmezliğidir (35).

Hafif zincir proteinürisi tespit edilen MM hastalarında poliüri, polidipsi ile seyreden idrar konsantrasyon defekti görülebilir. Tubulointerstisyel değişiklikler ve ADH'ya yanıtızlık nedeni ile gelişen nefrojenik diabetes insipitus patogeneizde suçlanmaktadır (47).

Multiple myelomda, hafif zincir proteinürisi olan hastalarda nadir olmakla birlikte distal tip renal tubuler asidoz görülebilmektedir (54).

#### 2.2.6. Multiple myelomda diğere böbrek yetmezliğı 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 yetmezliğı tablosunda proliferatif ve proliferatif olmayan vaskülopati de izlenebilir (59).

Plazma hücreleri ile böbrek parankim infiltrasyonu, hiperviskositeye bağı böbrek hasarı ve ürik aside bağı nefropati nadiren gelişir. Hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve allopurinol kullanımı hiperürisemi ile mücadelede başarı ile kullanılmakta ve günümüzde MM'da ürik aside bağı nefropati görülmesini engellemektedir (20, 48, 60, 61).

Multiple myeloma bağı obstrüktif üropati ise plazmasitom, büyük pelvik proteinöz silendirler, vertebral çökme kırığına bağı gelişen sinir hasarı neticesinde nörojenik mesane ve nefrolitiazis sonucu gelişebilmektedir (41).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada yeni tanı almış MM hastalarında böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörler ile böbrek yetmezliğinin tedaviye yanıt ve sağ kalım üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Nefroloji Bilim dalları'na 2000 - 2010 yılları arasında başvurarak MM tanısı almış 136 hasta laboratuvar parametreleri ile geriye dönük olarak değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir.

18 yaşından büyük, MM tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilirken MGUS, Waldenström Makroglobulinemisi gibi diğer plazma hücre hastalıkları tanısı alan ve dış merkezde tanı ve tedavi sonrası bölüme başvuran, tanı tetkikleri elde edilemeyen MM'lu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların ortanca izlem süresi 14,5 (1-127) aydır. Böbrek yetmezliğine katkıda bulunan etkenlere ağırlık verilerek hastalara ait demografik veriler, tanı anında MM evre, risk, eşlik eden hastalıklar, nefrotoksik ajan ve kontrast madde gibi diğer böbrek yetmezliği risk faktörleri, aldıkları ilk tedaviler ve yanıtları kaydedildi. Tanı anında ölçülen Ig G, A, M düzeyleri, protein, albumin, globulin,  $\beta$ 2 mikroglobulin, hemoglobin (Hb), beyaz küre (BK), trombosit (PLT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kan üre-nitrojeni (BUN), kreatinin, ürik asit, kalsiyum, LDH, 24 saatlik idrarla ölçülen kreatinin klerensi (Ccr), 24 saatlik idrarda protein miktarı, kemik iliği biyopsisi (KİB)'de plazma hücre oranı ve karın ultrasonografisi değerlendirmeye alındı. Serum serbest hafif zincir düzeyleri yeterli hastada elde edilemediğinden değerlendirmeye alınamadı.

Hastaların yalnızca almış oldukları indüksiyon tedavisi çalışma kapsamında incelenmiştir. Böbrek yetmezliği ile tedavi yanıtı ve böbrek yetmezliğinden çıkış ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki araştırıldı. Tedavi sonrasında MM tedaviye yanıt değerlendirmesi EBMT ölçütlerine göre yapıldı. Yanıt değerlendirmesi en az iki kür kemoterapi almış hastalarda yapıldı. Kısmi yanıt ve tam yanıt tespit edilen hastalar yanıt alınmış kabul edildi. İlk iki ay içinde ölen, tanı sonrasında takipten çıkan ve çalışma bitiş tarihinde henüz iki kür kemoterapiyi tamamlamaması nedeni ile yanıt değerlendirmesi yapılmamış hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Bu nedenle tedavi yanıtı 136 hastanın 93'ünde değerlendirilebildi. 38 hastada kısmi veya tam yanıt tespit edildi. Böbrek yetmezliği olan 24 hastanın ise 18 inde tedavi yanıtı değerlendirilirken 5'ine yanıt alındı.

### **3.1. Hastaların Evre, Risk ve Böbrek Yetmezliği Yönünden Tanımlanması**

Çalışma grubu 72 erkek ve 64 kadın hastadan oluşmaktaydı. Ortanca yaş 62 (38-90) hesaplandı. 136 hastanın 124'ünde ISS ye göre evreleme ve 109 hastada risk değerlendirilmesi yapılabilmıştır. Tanı sırasında hastaların 112'si (%82,4) monoklonal tam Ig'e sahipti. M proteininin 85 (%62,5) hastada IgG, 22 hastada IgA (%16,2), 4 hastada IgD (%2,9) ve 1 hastada (%0,7) IgM tipinde olduğu görüldü. Hastaların 22 (%16,2)'sinde hafif zincir tipinde iken (11 hasta KHZ ve 11 hasta LHZ), 2 hastanın sekretuar olmayan tipte olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tanı anı incelemelere göre 30 hasta (%24,2) evre I, 38 hasta (%30,6) evre II, 56 hasta (%45,2) evre III olarak değerlendirildi. Uluslararası risk

derecelendirmesine göre 25 hasta (%22,9) düşük, 45 hasta (%41,3) orta dereceli ve 39 hasta (%35,8) yüksek risk grubunda yer almaktaydı (Tablo 6).

**Tablo 5.** Monoklonal Protein Tipi

<b>Monoklonal protein tipi</b>	<b>Hasta sayısı (n)</b>	<b>%</b>
<b>Tam Ig</b>	112	82,4
<b>Ig G</b>	85	62,5
<b>Ig A</b>	22	16,3
<b>Ig D</b>	4	2,9
<b>Ig M</b>	1	0,7
<b>Kappa hafif zincir</b>	11	8,1
<b>Lambda hafif zincir</b>	11	8,1
<b>Sekretuar olmayan</b>	2	1,5

**Tablo 6.** MM tipi, evre ve risk bilgileri

	<b>Hasta sayısı (n)</b>	<b>%</b>
<b>MM tipi</b>		
<b>Tam Ig</b>	112	82,4
<b>Hafif zincir</b>	22	16,2
<b>Sekretuar olmayan</b>	2	1,5
<b><i>Duri-Salmon evre</i></b>		
<b>Evre I</b>	12	8,8
<b>Evre II</b>	21	15,4
<b>Evre III</b>	103	75,7
<b>Evre A</b>	112	82,4
<b>Evre B</b>	24	17,6
<b><i>ISS Evre*</i></b>		
<b>Evre I</b>	30	24,2
<b>Evre II</b>	38	30,6
<b>Evre III</b>	56	45,2
<b><i>ISS risk**</i></b>		
<b>Düşük</b>	25	22,9
<b>Orta</b>	45	41,3
<b>Yüksek</b>	39	35,8

\*ISS'ye göre evreleme 124 hastada yapılmıştır.

\*\*ISS'ye göre risk değerlendirmesi 109 hastada yapılmıştır

Hastalarda tanı anında serum kreatinin seviyesi ve 24 saatlik idrar tetkiki ile kreatinin klerensi hesaplanarak, BY varlığı ve böbrek hastalığı evreleri belirlendi. Serum kreatinin seviyesi 2 mg/dl üzerinde olan hastalar BY olarak kabul edildi ve buna göre 24 (%17,6) hastada BY saptandı. Böbrek yetmezliği olan ve olmayan

hastalar tanı anında tespit edilen diğer BY risk faktörleri (Nonsteroid antiinflamatuar (NSAI) kullanımı, sepsis, kontrast madde kullanımı, hiperkalsemi, hiperürisemi, Tip II Diabetes mellitus (Tip II DM) , hipertansiyon (HT), kalp yetmezliği ) açısından irdelendi. Bu iki grup demografik özellikler, hastalık tipi, evresi ve riski, M protein miktarı, proteinüri miktarı, kreatinin klerensi, Hb, BK, PLT, albumin, protein, globulin, BUN, Kr, kalsiyum, ürik asit, LDH, CRP, ESH, B<sub>2</sub> mikroglobulin, KİB plazma hücre oranı ve karın USG sinde böbrek bulguları yönünden karşılaştırıldı. Karın USG'sinde böbrek bulguları ekojenite artışı, böbrek boyutları büyük, böbrek boyutları küçük ve normal olmak üzere dört grupta değerlendirildi.

Takipte kreatinin seviyesinin 2mg/dl altına düşmesi böbrek yetmezliğinden çıkış olarak tanımlandı ve bu döneme dek geçen süre belirlendi. Böbrek yetmezliğinden çıkışın sağ kalım üzerine etkisi araştırıldı. Böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörler irdelendi. Bu amaçla her iki grupta yukarıda sayılan değişkenlerin oranları ve ortanca değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca yüksek kreatinin seviyesinin BY den çıkışa etkisinin daha iyi değerlendirilmesi amacı ile böbrek yetmezliği olan hastalar, kreatinin 2-4mg/dl ve kreatinin 4mg/dl üzerinde olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Tanı anında renal replasman ihtiyacı olmasının BY'den çıkışa etkisi ayrıca araştırılmıştır.



### **3.2. Böbrek Yetmezliği Tedavisi**

Multiple myelom ve BY tanısı alan 24 hasta acil renal replasman tedavisi açısından değerlendirilerek, myelom tedavisi yanında hastalara destek tedavisi sağlanmıştır. Hidrasyon, hiperkalsemiye yönelik bifosfonat tedavisi (14 hastada klodronat, 7 hastada doz ayarı yapılarak zolendronik asid ) ve nefrotoksik ajanlar kesilmiştir. Bununla birlikte hiperürisemi bulunan hastalara ve myelom tedavisi alan hastalara kemoterapiye bağlı gelişebilecek hiperürisemi komplikasyonundan korunmak amaçlı allopurinol verilmiştir. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan 9 hastanın tümüne destek tedavisinin yanında hemodiyaliz uygulanmıştır.

### **3.3. Serum İmmunoglobulin Ölçümü, Monoklonal Protein Tespiti**

Serum Ig düzeyleri ölçümünde Freelite nefelometri yöntemi ile BNII nefelometre kullanıldı. Serum Ig düzeylerinin ölçümünde Dade Behring kitleri kullanıldı.

Monoklonal protein varlığı ile ilişkili ölçüm ve değerlendirmeler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Laboratuvarında yapıldı. Serum örnekleri IFE yöntemi ile Beckman cihazında çalışılarak, oluşan bantlar değerlendirildi.

### **3.4. İstatistiksel analiz**

Sürekli değişkenlere ait ortalama değerler Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler Chi-kare testi ile karşılaştırıldı. Sağ kalım analizi Kaplan-

Meier analizi ile hesaplandı. Sağ kalıma etkili olan değişkenler log rank test ile araştırıldı. Tüm analizler SPSS 11,5 programı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  alındı.

### **3.5. Etik kurul onayı ve bütçe**

Bu çalışmaya başlamadan önce Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara 1 nolu Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan 25.11.2009 tarih ve 2009/11-110 sayı ile onay alınmıştır. Çalışma geriye dönük verilerin analizinden oluşmakta olup, bütçe kullanımı gerekmemiştir.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Demografik Bulgular, Hastalık Tipi ve Risk Değerlendirmesi**

Çalışmada 01.01.1999-31.12.2009 tarihleri arasında MM tanısı alan 136 hastanın dosya bilgileri kaydedildi. Çalışma grubunda 72 (%52,9) erkek ve 64 (%47,1) kadın hasta yer almaktaydı. Ortanca yaş 62 (en küçük: 38, en yüksek: 90) hesaplandı. Hastalarda saptanan monoklonal protein tipi Tablo 5’de MM tipi, evre ve risk bilgileri Tablo 6’da verilmiştir.

### **4.2. Tanı Anı Değerlendirme**

Tanı anında hastalık değerlendirmesinde kullanılan parametrelerin ortalama değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Ortalama Hb değeri 9,9g/dl, kalsiyum 9,6 mg/dl, ortalama kreatinin 1,58 mg/dl, Ccr 66,9 ml/dk ve proteinüri ise 2012mg/g saptanmıştır.

Tanı anında 8 hastada (%5,9) hiperviskosite tespit edildi. 6 hastaya (% 4,4) plazmaferez uygulanmıştır. Hiperviskositesi olan ve plazmaferez uygulanan 1 hastada eş zamanlı BY tespit edilmiştir.

**Tablo 7.** Tanı anı değerlendirilmede laboratuvar değerler

	Ortalama	±Standart derivasyon		Ortalama	±Standart derivasyon	
<b>Hb</b> (g/dl)	9,9	2,2	<b>Albumin</b> (mg/dl)	4,0	3,7	
<b>BK</b> (/mm <sup>3</sup> )	6254	2318	<b>Globulin</b> (mg/dl)	5,3	2,7	
<b>PLT</b> (x1000/mm <sup>3</sup> )	227164	89828	<b>KİB plazma hücresi</b> (%)	62,2	30,6	
<b>BUN</b>	28,4	22,8	<b>M protein Miktarı</b>	<b>Ig G</b> (mg/dl)	5506,4	4546,6
<b>Kreatinin</b> (mg/dl)	1,58	1,35		<b>Ig A</b> (mg/dl)	3859,9	5117,9
<b>Kalsiyum</b> (mg/dl)	9,6	1,5	<b>β2 mikroglobulin</b> (mg/L)	1,0	2,6	
<b>Fosfor</b>	4,0	2,9	<b>ESH</b> (mm/h)	86,8	40,9	
<b>Ürik asit</b>	6,4	2,6	<b>CRP</b> (mg/L)	21,4	29,9	
<b>Potasyum</b>	4,3	2,7	<b>Ccr</b> (ml/dk)	66,9	36,2	
<b>LDH</b> (U/L)	236,6	185,1	<b>Proteinüri</b> (mg/gün)	2012,5	3416,6	

#### 4.2.1 Tanı anı böbrek yetmezliği açısından değerlendirme

Hastaların tanı anında böbrek yetmezliği yönünden değerlendirilmesi ve sınıflanmasında kullanılan parametreler Tablo 8’de verilmiştir. 98 hastanın kreatinin değeri normal sınırlarda 1,4 mg/dl ve altında saptanmıştır. Tanı anında kreatinin 2mg/dl ve üzerinde olan hastalar böbrek yetmezliği var olarak kabul edildi. 24 hastada (%17,6) BY tespit edilmiştir. 14 hastada ise kreatinin 1,4 ile

2mg/dl arasındadır. Hastalar böbrek yetmezliği açısından 24 saatlik idrar tetkiki ve Ccr ile değerlendirildiğinde ise 45 hastanın (%33,1) böbrek fonksiyonu normal sınırlarda, evre I KBH grubunda, 6 hasta ise Ccr 15 ml/dk altında (evre V KBH) tespit edilmiştir. 24 saatlik idrar tetkiki ile 23 (%16,9) hastada 3500 mg/gün üzerinde, nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır.

**Tablo 8.** Hastaların tanı anında böbrek fonksiyonları yönünden değerlendirilmesi

	Hasta sayısı (n)	%
<b>Kreatinin</b>		
≤1,4 mg/dl	98	72,1
1,4-2 mg/dl	14	10,3
kreatinin >2mg/dl	24	17,6
<b>KBH Evresi</b>		
Evre 1	45	33,1
Evre 2	30	22,1
Evre 3	36	26,5
Evre 4	19	14,0
Evre 5	6	4,4
<b>Proteinüri</b>		
<300mg/gün	61	44,9
300-3500mg/gün	52	38,2
≥3500mg/gün	23	16,9

Tanı anında böbrek böbrek fonksiyon bozukluğu olan 9 hastaya (%6,6) HD uygulanmıştır. 1 hasta takipte (1 ay sonra) HD' den ayrılmıştır.

### 4.3. Böbrek Yetmezliği Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması

#### 4.3.1. Diğer böbrek yetmezliği risk faktörleri

Böbrek yetmezliği olan (n=24) ve olmayan (n=112) hastalar tanı anında mevcut olan diğer böbrek yetmezliği risk faktörleri (Tablo 9) yönünden karşılaştırıldı. NSAI kullanımı (p=0,03) ve hiperürisemi (p=0,02) gibi BY gelişimi risk faktörleri, BY olan hasta grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir. Böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunan diğer risk faktörlerinden kontrast madde maruziyeti, sepsis, hiperkalsemi, HT ve Tip II DM, kalp yetmezliği mevcudiyeti de BY olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 9.** Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların tanı anında diğer böbrek yetmezliği risk faktörleri yönünden karşılaştırılması

Böbrek yetmezliği risk faktörleri	Böbrek yetmezliği yok n=112 (%)	Böbrek yetmezliği var n=24 (%)	P değeri
Hiperürisemi	30 (29,1)	12 (54,5)	<b>0,02</b>
NSAI kullanımı	15 (13,4)	8 (33,3)	<b>0,03</b>
Sepsis	3 (2,6)	2 (8,3)	>0,05
Kontrast madde kullanımı	18 (16,1)	7 (29,2)	<b>0,04</b>
Hiperkalsemi	20 (17,8)	6 (25,0)	>0,05
Tip II DM	22 (19,6)	7 (29,2)	>0,05
HT	48 (42,8)	14 (58,3)	>0,05
Kalp yetmezliği	11 (9,8)	3 (12,5)	>0,05

#### 4.3.2. Demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, USG bulguları

Böbrek yetmezliği olan (n=24) ve olmayan (n=112) hastalar tanı anında mevcut olan demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri (tablo 10) ve USG bulguları (Şekil 4) yönünden karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı yaş farkı izlenmedi. BY olan grupta erkek cinsiyet sıklığının daha fazla olduğu (%75 - %48,2) saptandı (p=0,02). Multiple myelom tipleri (Ig, Hafif zincir, Nonsekretuar) gruplar arasında karşılaştırıldığında, BY olan grupta Hafif zincir tipi hastalık daha sık izlenirken (%29-13,4; p=0,02) Ig tipi (IgG, IgA, IgM, IgD) ve miktarı, hafif zincir tipi ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ISS Evre ve risk değerlendirilmesi yapıldığında, BY grubunda yüksek riskli (%77,8-%27,5) ve evre III hastaların (%95,3-%34,9) yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir (p=<0,001). Beklendiği üzere BY olan grupta serum BUN, kreatinin, fosfor, ürik asit seviyesi ve 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı daha yüksek olup, Ccr daha düşük saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama BK,  $\beta_2$  mikroglobulin, CRP ve globulin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte Hb, PLT, kalsiyum, albumin, LDH, ESH ve KIB plazma hücre oranı açısından değerlendirildiğinde farklılık tespit edilmemiştir.

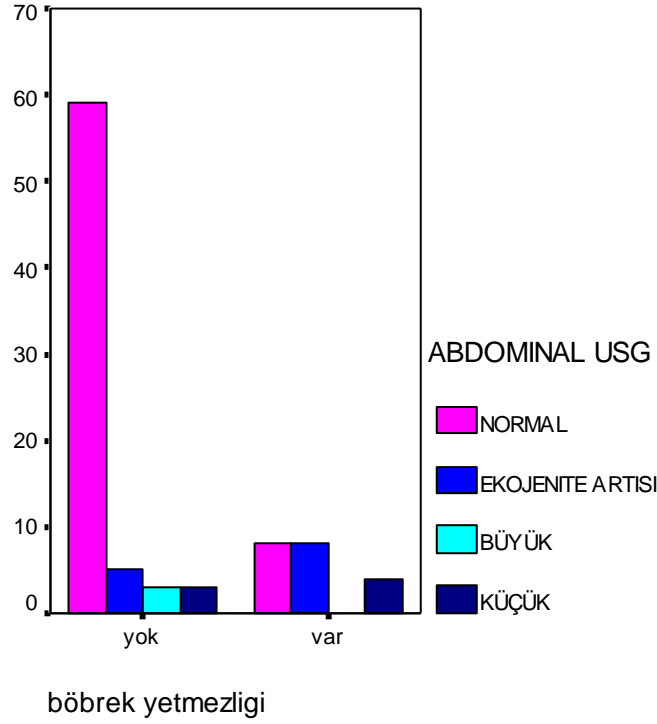
**Tablo 10.** Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması

	<b>Böbrek yetmezliği yok</b>	<b>Böbrek yetmezliği var</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	63,0±10,2	60,0±9,7	>0,05
<b>Cinsiyet (n/%)</b>			<b>0,02</b>
<b>Erkek</b>	54(48,2)	18(75,0)	
<b>Kadın</b>	58(51,8)	6(25,0)	
<b>MM tipi (n/%)</b>			<b>0,02</b>
<b>Ig</b>	96(85,7)	16(66,7)	
<b>Hafif zincir</b>	15(13,4)	7(29,2)	
<b>Sekretuar olmayan tip</b>	1(0,8)	1(4,2)	
<b>Monoklonal Ig tipi (n/%)</b>			>0,05
<b>IgG</b>	75(66,9)	10(41,6)	
<b>IgA</b>	18(16,0)	4(16,7)	
<b>IgD</b>	2(1,8)	2(8,3)	
<b>Hafif zincir tipi (n/%)</b>			>0,05
<b>kappa</b>	59(52,7)	11(45,8)	
<b>lambda</b>	52(46,2)	12(50,0)	
<b>ISS evresi (n/%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>Evre I</b>	30(29,1)	0	
<b>Evre II</b>	37(35,9)	1(4,7)	
<b>Evre III</b>	36(34,9)	20(95,3)	
<b>ISS riski (n/%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>Düşük risk</b>	24(26,4)	1(5,5)	
<b>Orta risk</b>	42(46,2)	3(16,7)	
<b>Yüksek riskli</b>	25(27,5)	14(77,8)	
<b>Hb (g/dl)</b>	9,9±2,3	9,7±2,1	>0,05
<b>BK (/mm<sup>3</sup>)</b>	6024±2141	7326±2820	<b>0,01</b>
<b>PLT (x1000/mm<sup>3</sup>)</b>	232119±88262	204042±95332	>0,05
<b>BUN</b>	23,3±19,1	52,4±24,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,06±032	3,99±1,71	<b>&lt;0,001</b>



<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>		9,6±1,6	9,6±2,1	>0,05
<b>Fosfor</b>		3,8±3,0	4,8±2,1	<b>0,05</b>
<b>Ürik asit</b>		6,1±2,4	7,8±3,2	<b>0,004</b>
<b>Potasyum</b>		4,4±3,0	4,1±0,7	>0,05
<b>LDH (U/L)</b>		242,2±196,4	210,1±117,7	>0,05
<b>β2 mikroglobulin (mg/L)</b>		0,73±1,23	2,68±5,68	<b>0,002</b>
<b>ESH (mm/h)</b>		86,6±41,7	87,8±37,4	>0,05
<b>CRP (mg/L)</b>		18,3±27,7	35,1±36,1	<b>0,02</b>
<b>Ccr (ml/dk)</b>		76,0±33,0	28,2±20,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>		1248,4±2445,6	5451,0±4863,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Albumin (mg/dl)</b>		4,1±4,1	3,7±0,8	>0,05
<b>Globulin (mg/dl)</b>		5,5±2,7	4,1±0,7	<b>0,02</b>
<b>KİB plazma hücresi (%)</b>		60,2±30,6	71,7±30,0	>0,05
<b>Monoklonal protein miktarı</b>	<b>Ig G (mg/dl)</b>	5654,2±4677,5	4427,3±3440,9	>0,05
	<b>Ig A (mg/dl)</b>	4162,2±5591,5	2494,0±1774,0	>0,05

Tanı sırasında 90 hastaya böbrek USG yapıldı (70 böbrek yetmezliği olan ve 20 olmayan hastada). Buna göre tanı anında BY olmayan hastaların 59'unda (%84,3) normal bulgular, 5'inde (%7,1) ekojenite artışı, 3'ünde (%4,3) böbrek boyutlarında artış ve 3'ünde (%4,3) böbrek boyutlarında küçülme saptandı. Böbrek yetmezliği olan hastaların ise 8'inde (%40,0) normal bulgular, 8'inde ekojenite artışı (%40,0) ve 4'ünde (%20,0) böbrek boyutlarında küçülme olduğu görüldü. Böbrek yetmezliği olan hastalarda olmayan hastalara göre daha sık anormal böbrek bulgusu olduğu saptandı ( $p<0,001$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalarda böbrek USG bulguları

#### 4.4. Böbrek Yetmezliği'nin Düzelməsi

Böbrek yetmezliği olan 24 hastanın 9'unda (%37,5) BY düzeldi, 15 hastada (%62,5) BY'nin düzelmediği tespit edildi.

Böbrek yetmezliğinden çıkışta median süre 1 ay (minimum 0,5 ay, maksimum 10 ay) saptandı.

Böbrek yetmezliğinden çıkışa etkili olabilecek prognostik faktörler BY'den çıkan ve çıkmayan hastalar karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Tablo

11). Kreatinin 4mg/dl üzerinde olan hastaların %10'u BY'den çıkarken, kreatinin 2-4 mg/dl olan hastaların %57,1'i BY den çıkmıştır (p=0,02). Ayrıca BY düzelen hastaların ortalama kreatinin değeri 3,2 mg/dl iken düzelmeyen hastaların 4,45 mg/dl saptandı (p=0,05) (Tablo 12). Tanı anında HD ihtiyacı olan hastaların BY'den çıkış oranı (%11,1 - %53,3) daha düşük bulunmuştur (p=0,03). Hipertansiyon, BY gelişmesinde risk faktörü olarak belirlenmemekle birlikte, varlığında BY'den çıkış oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda BY'den çıkış oranı %21,4 iken HT olmayan hastalarda %60 tespit edilmiştir (p=0,05). Renal USG normal tespit edilen 8 hastanın 5'inde (%62,5) böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü izlenmiştir. Renal USG ile parankim ekojenite artışı saptanan 8 hastanın hiçbiri takipte BY'den çıkmamıştır. Böbrek boyutları küçük saptanan 4 hastanın 3'ü BY'den çıkmamıştır.

Kalp yetmezliği varlığının BY'den çıkışa etkisi istatistiksel olarak anlamlı değilse de BY'den çıkışı zorlaştırma eğilimindedir (p=0,08). Hiperkalsemi mevcut olan 6 hastanın 4'ü, kalsiyumu normal seviyede saptanan 18 hastanın 5'i (%66,6- %27,7) BY'den çıkmıştır (p=0,08). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BY'den çıkış daha olası saptanmıştır. Ayrıca BY den çıkan hastaların ortalama kalsiyum seviyesi (10,4±1,4), BY'den çıkmayan gruptan (9,2±0,9) daha yüksek tespit edilmiştir (p=0,04) (Tablo 12). Tip II DM istatistiksel olarak böbrek yetmezliğinden çıkışta anlamlı katkısı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,11). Fakat BY'den çıkmayan grupta Tip II DM olgu sayısı daha fazla saptanmıştır. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede kreatinininden daha önemli olduğu bilinen kreatinin klerensi ile hastalar kronik böbrek hastalığı (KBH) evrelerine ayrıldı. Tanı anında

tespit edilen KBH evresi ile böbrek yetmezliğinden çıkış arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi fakat evre 4 ve evre 5 KBH'lı hastalarda böbrek yetmezliği düzelmeleyen hasta sıklığı artma eğiliminde tespit edildi.

Proteinüri varlığı, NSAI kullanımı, cinsiyet, MM tipi, Hafif zincir tipi (tabloda belirtilmemiştir), ISS evre ve riski ve indüksiyon kemoterapisine yanıtın böbrek yetmezliğinden çıkışta (istatistiksel olarak anlamlı) etkili faktörler olmadığı belirlenmiştir.

Serum protein düzeyi BY'den çıkan hastalarda 9,3 g/dl, BY'den çıkmayan hastalarda ise 6,9 g/dl saptandı (p=0,025) . Tanı anında tespit edilen hiperkalsemi, protein düzeyinin yüksek olması ve kreatinin değerinin düşük olmasının BY düzelmesinde istatistiksel olarak anlamlı olumlu prognostik faktörler olduğu belirlendi.

Monoklonal protein düzeyi ve proteinüri miktarı ile BY'den çıkış arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise anlamlı etki tespit edilmedi. Hafif zincir düzeyleri yeterli hastada elde edilemediğinden M protein düzeyi yalnızca Ig tipi MM hastalarında değerlendirilmiştir.

**Tablo 11.** Böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörler

	<b>BY'den çıktı n (%)</b>	<b>BY'den çıkmadı n (%)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet</b>			>0,05
Erkek	7 (%38,8)	11 (%61,2)	
Kadın	2 (%33,3)	4 (%66,6)	
<b>Hipertansiyon</b>			<b>0,05</b>
yok	6 (%60)	4 (%40)	
var	3 (%21,4)	11 (%78,6)	
<b>Kalp yetmezliği</b>			>0,05

yok var	9 (%42,85) 0	12 (%57,15) 3(%100)	
<b>Tip 2 DM</b> yok var	8 (%47,05) 1 (%14,2)	9 (%52,95) 6 (%85,8)	>0,05
<b>NSAI kullanımı</b> yok var	6 (%37,5) 3 (%37,5)	10 (%62,5) 5 (%62,5)	>0,05
<b>KBH Evresi</b> Evre 2 Evre 3 Evre 4 Evre 5	1(%50) 3(%50) 4(%40) 1(%16,6)	1(%50) 3(%50) 6(%60) 5(%83,7)	>0,05
<b>Tanı anında HD</b> yok var	8 (%53,3) 1 (%11,1)	7 (%46,7) 8 (%88,9)	<b>0,03</b>
<b>Kreatinin</b> 2-4 mg/dl >4 mg/dl	8 (%57,1) 1 (%10)	6 (%42,9) 9 (%90)	<b>0,02</b>
<b>Kalsiyum</b> < 10,5 mg/dl >10,5 mg/dl	5 (%27,7) 4 (%66,6)	13 (%72,2) 2 (%33,3)	>0,05
<b>Proteinüri</b> yok var	1 (%33,3) 8 (%39)	2 (%66,6) 13 (%61)	>0,05
<b>USG bulgusu</b> Normal Ekojenite artışı Küçük	5 (%62,5) 0 1 (%25)	3 (%37,5) 8 (%100) 3 (%75)	<b>0,009</b>
<b>MM tipi</b> Ig Hafif zincir Nonsekretuar	7 (%43,75) 1 (%14,2) 1	9 (%56,25) 6 (%85,8) 0	>0,05
<b>ISS evre</b> Evre 2 Evre 3	0 7 (%35)	1 13 (%65)	>0,05
<b>ISS Riski</b> Düşük risk Orta riskli Yüksek riskli	0 2 (%66,6) 4 (%28,5)	1 1 (%33,3) 10 (%71,5)	>0,05
<b>KT yanıtı</b> Yok Var	5 (%38,4) 3 (%60)	8 (%61,6) 2 (%40)	>0,05

**Tablo 12.** BY'den çıkışta etkili prognostik faktörler (sayısal değerler)

	<b>BY'den çıktı Ortalama</b>	<b>BY'den çıkmadı Ortalama</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	3,24 ±1,8	4,45±1,5	<b>0,05</b>
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	10,4±1,4	9,2±0,9	<b>0,04</b>
<b>T. Protein (mg/dl)</b>	9,3±2,6	6,9±1,2	<b>0,02</b>

#### **4.5. Kemoterapi yanıtı ve BY**

Kemoterapi yanıtı, 136 hastanın 93'ünde, BY olan 24 hastadan 18 inde değerlendirilebildi.

Böbrek yetmezliği olan ve kemoterapi yanıtı değerlendirilemeyen 6 hastadan; 1 hasta BY ile başvurup MM tanısı almasının ardından genel durum bozukluğu nedeni ile tedavi verilemeden ve 1 hasta da kemoterapiye başlanmadan enfeksiyon nedeni ile exitus olmuştur. Hastalardan 2'si MM tanısı almış, destek tedavisi verilmiş fakat sosyal nedenlerle kemoterapi başlanmadan takipten çıkmıştır. 2 hastada tedaviye başlanmış fakat çalışma sonlanım tarihine dek kemoterapi kürleri tamamlanamadığından henüz değerlendirme yapılamamıştır.

Böbrek yetmezliği olan ve kemoterapi yanıtı değerlendirilebilen 18 hastanın %27,8 inde (5 hasta) yanıt (KY veya TY ) tespit edildi. Böbrek yetmezliği olmayan, kemoterapi yanıtı değerlendirilebilen 75 hastadan 33 ünde

(%44) yanıt (KY veya TY) tespit edildi ( $p>0,05$ ). Böbrek yetmezliğinin kemoterapiye yanıtı anlamlı ölçüde etkilemediği belirlendi.

Böbrek yetmezliği olan ve kemoterapi yanıtı değerlendirilebilen 18 hastadan 5'inde kemoterapiye yanıt alındığı saptandı. Kemoterapiye yanıt alan 5 hastanın 3'ünde, kemoterapiye yanıt alınamayan 13 hastanın 5'inde BY düzelmiştir. Böylece kemoterapiye yanıtın BY'den çıkışı etkilemediği gösterilmiştir ( $p>0,05$ ).

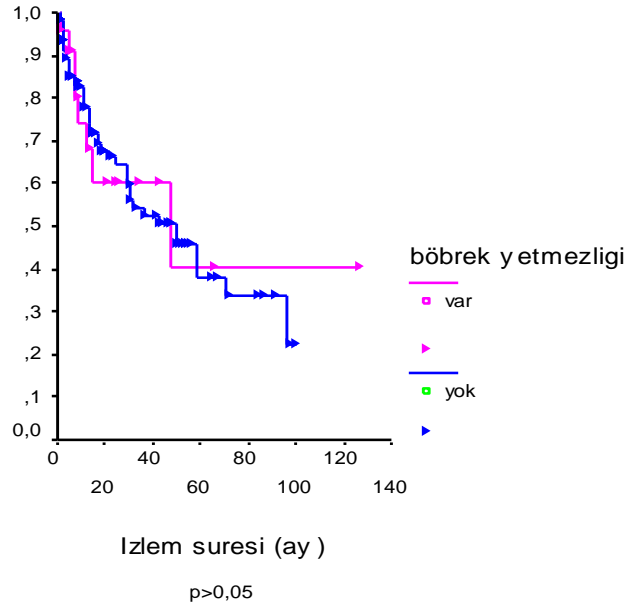
#### **4.6. Sağ kalım ve BY**

Çalışmaya dahil edilen 136 MM'li hastanın ortanca izlem süresi 14,5 ay'dır (en az 1 ay - en çok 127).

Tüm hasta grubunda toplamda ortanca sağ kalım 47 ay'dır.

Böbrek yetmezliğinin sağ kalım üzerine etkisi irdelenmiştir. Tanı anında BY olan hastalarda ortanca sağ kalım 47 ay iken BY olmayan hastalarda 50 ay saptanmıştır ( $p >0,05$ ) (şekil 5).

Böbrek yetmezliği olan 24 hastanın 15'i BY'den çıkmamıştır, bu hastalarda ortanca sağ kalım 15 ay'dır ( $p>0,05$ ). Böbrek yetmezliğinin düzelen hastaların ortanca sağ kalım değerine henüz ulaşmamaları nedeni ile değer verilemedi.



**Şekil 5.** Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların sağ kalım analizi



## 5. TARTIŞMA

Multiple myelomda bugüne dek birçok prognostik faktör belirlenmiştir. Renal tutulum çok yönlü olarak hastalık gidişini etkileyerek prognoz tayininde önemli yer tutmaktadır. Kısa sağ kalım ve erken mortalite ilişkisi gösterilmiştir (24, 61, 62). Fakat yapılan çalışmalarda BY'den çıkış ile sağ kalım dezavantajının ortadan kalktığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, yeni tanı almış MM'lu hastalarda böbrek yetmezliği, demografik özellikler, laboratuvar parametreleri ve renal USG ile geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca BY için risk faktörleri, BY'den çıkışta etkili prognostik faktörler, indüksiyon kemoterapisine yanıt ile BY ilişkisi ve sağ kalım süreleri incelenmiştir.

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan 136 hastanın dosya bilgileri kaydedildi. Bu hasta grubunun ortanca yaşı 62 olup %52,9'u (n=72) erkeklerden oluşmakta idi. Bu sonuçlar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından daha önce bildirilmiş oranlarla benzerlik göstermektedir (5, 6, 10, 12, 60, 61, 62).

Multiple myelomlu hastalarda BY sıklığı, BY tanımına bağlı olarak %20-50 arasında değişmektedir (4-7, 10, 60). Bizim çalışmamızda kreatinin değeri 2 mg/dl üzerinde olanlar BY kabul edildi ve tanı anında MM'a eşlik eden BY sıklığı %17,6 saptandı. Böbrek yetmezliği tanımı benzer olan (kreatinin >2mg/dl) birçok çalışmada BY sıklığı yaklaşık olarak %20 civarında bildirilmiştir (4, 5, 10, 60). Bununla birlikte BY sınırını 1,5mg/dl ve üzeri kabul eden ve değerlendirme yapan araştırmacılar mevcuttur. Serum kreatinin seviyesi 1,5mg/dl ve üzeri BY kabul edildiğinde bizim serimizde BY sıklığı %27,9 tespit edilmiştir. Bu oran daha önce

bulunan sonuçlarla benzerlik göstermektedir (4, 10). Böbrek yetmezliği değerlendirilmesinde tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu olan 9 hastanın (%6,6) HD ihtiyacı olmuştur. 1 hasta 1 ay sonra HD'den ayrılabilmiştir. MM'a eşlik eden BY genellikle ciddi değildir fakat değerlendirmenin yapıldığı merkeze bağlı olarak %2-13 gibi geniş aralıkta HD ihtiyacı bildirilmiştir (4, 5, 6, 34, 64). Multiple myelom ve BY olguları manipülasyon zorluğu nedeni ile HD ünitesine sahip ve bu konuda deneyimli 3. basamak hastanelere yönlendirilmektedir. Ayrıca bu merkezlerde bulunan nefroloji birimlerinde, BY etyolojisi araştırılırken MM tanısı alan hastalar ilgili hastanede hematoloji bölümüne konsulte edilerek takibe alınır. Bu nedenle hastanemizde olduğu gibi, HD ihtiyacı olan BY oranının yüksek olması beklenebilir.

Multiple myelomda BY gelişiminde asıl etkili mekanizma ve en sık görülen neden hafif zincirin neden olduğu nefrotoksisite sonucu gelişen myelom böbreğidir. Hafif zincirlerin tübüllere toksik etkisi, intraluminal gelişen silendir tıkaçlar patogeneizde önemlidir. Bu çalışmada da irdelenecek olan diğer BY nedenleri daha çok tübüler silendir oluşumunu artırarak BY gelişimine katkıda bulunurlar. Sonuç olarak MM hastalık tipi, BY değerlendirmesinde ilk aşamada yer almaktadır. Bu nedenle MM tipi ile BY arasındaki ilişki bu hasta grubunda tekrar incelenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak BY bulunan hastalarda Hafif zincir tipinin sıklığı (%29,2- %13,4) dikkati çekmiştir (p=0,02) (5, 10, 60, 61, 62). Ig tipi (IgG, IgA, IgD) ve hafif zincir tipleri ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) arasında yapılan incelemede BY açısından farklılık olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte BY gelişen hastalarda bildirilen IgD sıklığı da irdelenmiştir (10, 61). IgD tipi

hastalarda  $\lambda$  hafif zincir sıklığı IgG ve IgA tipi hastalıktan daha fazladır. Böbrek yetmezliğinin IgD tipi hastalıkta sık izlenmesi  $\lambda$  hafif zincir birlikteliğine bağlanmaktadır (61). Bu hasta grubunda IgD tanısına sahip 4 hasta vardır ve hepsi  $\lambda$  hafif zincire sahiptir. Böbrek yetmezliği bulunan 24 hastanın %8,3'ü (n=2) IgD tipinde iken bu oran BY olmayan hastalarda %1,8 (n=2) tespit edilmiştir (p>0,05). IgD tipi MM'da oransal olarak BY'nin daha sık olduğu tespit edilmekle birlikte, istatistiksel anlamı olmadığı görülmüştür.

Multiple myelomda BY gelişimine katkıda bulunan faktörler mevcuttur. Hiperkalsemi, nefrotoksik ilaç ve opak madde kullanımı, ürik asit yüksekliği, enfeksiyonlar (sepsis) ve en önemlisi dehidratasyon incelenmiş etkisi ve gösterilmiş parametrelerdir (35, 60, 61, 63). Biz bu çalışmada MM'li bir hastada BY gelişmesinde etkili risk faktörlerini tekrar irdeledik. NSAI kullanımı (p=0,03), kontrast madde kullanımı (p=0,04) ve hiperüriseminin (p=0,02) BY gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu birkez daha doğrulandı. Çalışma geriye dönük olarak yapıldığından ve dosya kayıtlarından yeterli sayıda hastanın dehidratasyon ilişkili klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşamadık. Bu nedenle en önemli BY gelişimi risk faktörlerinden olan “dehidratasyon” açısından değerlendirme yapılamamıştır. Hiperkalsemi, Tip II DM, HT, kalp yetmezliği ve sepsis varlığı değerlendirildiğinde ise anlamlı katkı sağlamadıkları görülmüştür. Hiperkalseminin, MM'da BY gelişiminde ikinci en sık etken olduğu ve BY'de daha yüksek seviyede bulunduğu bildirilmiştir (5, 35, 60, 61, 63). Çalışmamızda BY hasta grubunda Ca seviyesi ortalama  $9,6 \pm 2,1$  mg/dl bulunmuş ve BY olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek tespit edilmemiştir (p>0,05). Multiple

myelomda BY gelişimi mltifaktriyeldir. Bu seride, BY'ne katkıda bulunan diğer faktörler hiperkalseminin etkisini minimale indirmiş olabilir. Sepsisin BY gelişimine etkisi bilinmekle birlikte çalışmamızda vaka sayısının az olması istatistiksel analiz sonucunu açıklayabilir. Yukarıda sayılan kronik hastalıkların BY'ne neden olduğu veya katkıda bulunduğu aşıkardır. Fakat hasta serimizde BY üzerinde anlamlı etkileri saptanmamıştır. Vaka sayısının az olmasının yanı sıra hastalığın iyi tedavi edilmiş ve öykünün böbrek hasarı gelişimi için kısa süreli olma ihtimali gz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek yetmezliğinin, MM'da genellikle yüksek tümör yükü ile birlikte geliştiği bilinmektedir. Blade ve ark.'nın yaptığı çalışmada BY olan hastalarda, daha sık Durie-Salmon Evre 3 hastalık (%87) ( $p<0,001$ ), Bence-Jones proteinürisi, yaygın iskelet lezyonları, yüksek serum LDH değerleri, derin anemi ve hiperkalsemi bulunması yanında performanslarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (5, 10, 61). Bu çalışmada benzer olarak ISS evre ve riski BY olan hastalarda daha yüksek tespit edildi. Böbrek yetmezliği olan hastaların %95,3' ISS Evre 3 hastalığa sahip iken, BY olmayanlarda bu oran %34,9'dur ( $p<0,001$ ). Yine BY olanlarda ISS yüksek riskli hasta oranı %77,8 iken, BY olmayanlarda %27,5 tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Fakat Durie Salmon evreleme sistemi kullanıldığında, tüm hastaların %75,7'sinde, BY olan hastaların %75'inde, BY olmayan hastaların %75,8'inde evre 3 hastalık tespit edildi ( $p>0,5$ ) (tabloda belirtilmemiştir). Tümör yükünü yansıtan  $\beta_2$  mikroglobulin, ISS evre ve risk düzeyini belirler ve böbrekler yolu ile metabolize edildiği için BY'de serum düzeyi artır. Bu nedenle  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyinin, beklendiği üzere BY'li

hastalarda daha yüksek tespit edildiği ( $2,68 \pm 5,68 - 0,73 \pm 1,23$ ;  $p < 0,002$ ) ve sonuç olarak ISS evre 3 hasta oranının daha yüksek saptandığı düşünülmektedir. Böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalar MM için prognostik faktörler olan Hb ve Ca düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve diğer çalışmaların aksine anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (5, 10). Hemoglobulin ve Ca, Durie-Salmon evreleme sistemini oluşturan kriterler arasındadır. Bu hasta serisinde, yukarıda belirtildiği üzere BY olan ve olmayanlar arasında Durie Salmon evrelerine göre hasta gruplarında farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ). Bu bağlamda, Hb ve Ca seviyelerinin BY olan ve olmayan gruplarda karşılaştırılması sonucunda fark bulunamaması hasta popülasyonunun karakteristiği ile açıklanabilir. Bununla birlikte Durie Salmon evreleme sistemi, iskelet sistemi bulguları nedeni ile uygulayıcı bağımlıdır ve farklı merkezlerde evrelerin değişik oranlarda tespit edilmesine neden olabilir.

Proteinüri miktarı, yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak BY olanlarda daha fazla ( $5451,0 \pm 4863,6 - 1248,4 \pm 2445,6$ ) saptanmıştır ( $p < 0,001$ ) (5, 10, 65). Başka bir prognostik faktör ve tümör yükü göstergesi olan LDH düzeyi açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Yeni tanı almış hastaların ancak %5-11'inde LDH düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir (25). Hastaların yalnızca küçük bir bölümünü yansıtmaması nedeni ile tetkikin tek başına prognostik gösterge olarak ve hastalık değerlendirmesi için kullanımı anlamlı gözükmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda fosfor ( $4,8 \pm 2,1 - 3,8 \pm 3,0$ ;  $p < 0,05$ ) ve ürik asit düzeyleri ( $7,8 \pm 3,2 - 6,1 \pm 2,4$ ;  $p < 0,004$ ), BY olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Her ikisinde de BY'de atılımı

azalmaktadır. Bunun yanında ürik asit seviyesinin yükselmesine, malignitelerde hücre döngüsünün ve uygulanan tedavilerle hücre yıkımının artması da katkıda bulunmaktadır. Ayrıca yukarıda bahsedildiği gibi hiperüriseminin BY risk faktörlerinden biri olması nedeni ile BY olan hastalarda yüksek tespit edilmesi yadırganamaz.

Beyaz küre sayısı BY olan grupta, BY olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek ( $7325 \pm 2820$  -  $6024 \pm 2140$ ) tespit edilmiştir ( $p=0,01$ ). Multiple myelomun enfeksiyona yatkınlık yarattığı bilinmektedir (34). Ayrıca, BY olan hastaların daha sık hastaneye başvuru ve uzun hospitalizasyonları (35), invaziv girişimlere maruz kalmaları enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu bağlamda, BY olan MM hastalarında BK yüksekliği artmış enfeksiyon sıklığına bağlanabilir.

Tanı sırasında 90 hastaya karın USG yapılmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda olmayan hastalara göre daha sık anormal böbrek bulgusu olduğu saptandı ( $p<0,001$ ) (Şekil 1). Böbrek yetmezliği olan hastalarda %40 ekojenite artışı, %20 böbrek boyutlarında küçülme, BY olmayan hastaların %4,3'ünde böbrek boyutlarında artış, %7'sinde ekojenite artışı tespit edilmiştir. Abdulkadyrov ve ark.nın 60 hastadan oluşan serisinde, BY risk faktörleri, hiperviskosite ve diüretik eşliğinde renal USG ile böbrek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Böbrek tutulumu tespit edilen hastalara erken plazmaferez uygulamayı amaçlayan bu çalışmada BY'ne katkıda bulunan faktörler de irdelenmiştir. Hastaların %40'ında böbrek boyutlarında artış ve pelvikalisyel sistem patolojisi tespit edilmiş ve bu bulgunun Ccr'de azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ( $p<0,005$ ) (65). Böbrek tutulumunun, özellikle azalmış kas kitlesi

nedeni ile erken dönemde kreatinin yükselmeden böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilen yaşlı hastalarda USG bulguları ile tespit edilebileceği vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda BY olan ve olmayan hastalarda renal USG bulgularının tespit edilmesinin yanında bu bulguların BY'den çıkışa etkisi de incelenmiştir. Böbrek USG'de ekojenite artışı ve böbrek boyutlarının küçük tespit edilmesi durumunda BY'den çıkış ihtimalinin azaldığı bulunmuştur (p=0,009). Buna göre tanı anında yapılan böbrek USG bulguları, BY'den çıkışa etkili prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Böbrek yetmezliğinden çıkış değerlendirildiğinde, 24 hastadan 9'unda (%37,5) BY'nin düzeldiği tespit edilmiştir. Farklı serilerde BY'den çıkış oranı %20-60 gibi oldukça geniş aralıkta bildirilmiştir (10, 34). Böbrek yetmezliğinden çıkış büyük oranda ilk aylarda gerçekleşir (5, 10), bu süre bizim hasta grubumuzda da median 1 aydır. Böbrek yetmezliğinin prognozu çeşitli yollarla etkilemesi, BY'den çıkan hastalarda sağ kalımın hiç BY gelişmeyen hastalarla benzer olması (10) ve BY'den çıkış oranının farklı serilerde geniş bir aralıkta bildirilmesi, hastaların daha iyi manipülasyonu için BY'nin düzelmesinde etkili prognostik faktörlerin belirlenmesini gerekli kılmıştır (10, 34). Hiperkalsemi, serum kreatinin düzeyi, proteinüri miktarı, M protein tipi (Hafif zincir) şimdiye dek tespit edilmiş prognostik faktörlerdir (5, 10). Bu çalışmada BY'den çıkışta etkili prognostik faktörler tekrar irdelendi. Öncelikle hastalar tanı anı serum kreatinin dereresine göre ( kreatinin 2-4mg/dl – 4mg/dl üzerinde) gruplara ayrıldı. Kreatinin düzeyi yüksek olan grupta BY'den çıkış oranının daha düşük (%10-%57,1) olduğu saptandı (p=0,02). Ayrıca BY'den çıkmayan hastaların tanı anı

ortalama kreatinin düzeyinin daha yüksek olduğu ( $4,45 \pm 1,5$ -  $3,24 \pm 1,8$ ) ( $p=0,05$ ) ve tanı anında HD ihtiyacı olan hastaların daha düşük oranda BY'den çıktığı tespit edilmiştir ( $p=0,03$ ). Tanı anında BY ciddiyetinin BY'den çıkışı zorlaştırdığı tekrar gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği değerlendirilmesinde Ccr, kreatininden daha etkili ve güvenilir olduğu bilinen bir yöntemdir. Hastalar Ccr ile kronik böbrek hastalığı (KBH) evrelerine ayrılarak değerlendirildi. Tanı anında tespit edilen KBH evresi ile BY'den çıkış arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi fakat evre 4 ve evre 5 KBH' lı hastalarda BY düzelmeyen hasta sıklığı artma eğiliminde olduğu saptandı. Bu durum BY olan hasta sayısının az olmasına bağlandı. Hiperkalseminin BY düzelmesinde etkisi incelendiğinde ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte vaka dağılımı değerlendirildiğinde, BY'den çıkış daha olası saptandı. BY'den çıkan hastalarda ortalama Ca değerinin daha yüksek tespit edilmesi ( $10,4 \pm 1,4$  -  $9,2 \pm 0,9$ ;  $p=0,04$ ) bu sonucu desteklemiştir.

Böbrek yetmezliği bulunan grupta globulin daha düşük ( $4,1 \pm 0,7$  -  $5,5 \pm 2,7$  ;  $p=0,02$ ) tespit edilmiştir. Bu sonucun, Uchida ve ark.nın BY olmayan hastalarda protein düzeyini daha yüksek tespit etmesi ile uyumlu olduğu düşünülmüştür ( $p<0,01$ ) (61). Çünkü her iki çalışmada da serum albumin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu tez çalışmasında ek olarak protein düzeyinin BY'den çıkış ile ilişkisi incelenmiştir. Böbrek yetmezliğinden çıkan hastaların daha yüksek ortalama protein değerine sahip olduğu ( $9,3 \pm 2,6$  -  $6,9 \pm 1,2$ ) ortaya çıkmıştır ( $p=0,025$ ). Bu çalışmada da tekrar gösterildiği üzere hafif zincir hastalığında BY daha sık saptanmaktadır. Hafif zincir tipi hastalık genellikle



hipogamaglobulinemi ile birliktelik gösterir, bu nedenle serum protein düzeyi daha düşük beklenmektedir (68). Hasta serisinde tam Ig tipi 112 hastanın 75'inde, hafif zincir tipi 21 hastanın ise 1'inde protein yüksek tespit edilmiştir. Tam Ig tipi MM hastalarında ortalama serum protein düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu nedenle BY olan hastalarda serum protein düzeyinin daha düşük tespit edilmesi, BY'nin hafif zincir hastalığında sık görülmesine bağlanmıştır. Protein düzeyi ile BY'den çıkış arasındaki ilişki aynı doğrultuda değerlendirilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda etkisi bildirilen, ISS evre ve risk değerlendirmesinin, MM tipinin, proteinürünün BY'den çıkış ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Fakat bu çalışmada başka bir risk faktörü olarak HT belirlenmiştir. Böbrek yetmezliğinden çıkmayan hastaların %78,6'sında HT öyküsü mevcuttur ( $p=0,05$ ). Tanı anında BY olan MM hastalarında HT öyküsü irdelenerek değerlendirme yapılmalıdır.

Kalp yetmezliği ve Tip 2 DM'nin istatistiksel olarak BY'den çıkışta anlamlı etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Diabetik nefropati ve artan enfeksiyon sıklığı da göz önünde bulundurulduğunda Tip 2 DM'nin BY gelişimine katkıda bulunabilir. Bu çalışmada BY'den çıkmayan grupta tip 2 DM olgu sayısı daha fazla saptanmıştır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kalp yetmezliği olan 3 hastanın BY'den çıkmadığı saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte beklendiği üzere kalp yetmezliği bulunan hastalarda BY'nin düzelmeme ihtimali daha fazladır.

Böbrek yetmezliği risk faktörleri olarak belirlenen NSAİ kullanımı ve hiperüriseminin (tabloda belirtilmemiştir) yanında indüksiyon kemoterapisine yanıtın da (10) BY düzelmesinde etkisi olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

Kemoterapi yanıtı BY olan 24 hastadan 18'inde, BY olmayan 112 hastanın 75'inde değerlendirilebildi. Böbrek yetmezliği olan hasta grubunda %27,8, BY olmayan hasta grubunda ise %44 oranında kemoterapi yanıtı tespit edildi. Fakat bu oransal farkın istatistiksel anlamı yoktur ( $p>0,05$ ). Blade ve ark.nın yaptığı çalışmada BY olmayan hastaların %56,4'ünde kemoterapiye yanıt alınırken, BY olanlarda yanıt oranı %39'da kalmıştır ( $p<0,001$ ). Tedavinin başlamasının ardından ilk 2 ayda ölen hastalar çalışma dışı bırakıldığında, gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (5). Bizim çalışmamızda kemoterapi yanıtı değerlendirilirken en az 2 kür kemoterapi alan ve yanıt değerlendirilmesi yapılabilen hastalar dahil edilmiş, ilk 2 ay içinde ölen hastalar yanıt değerlendirmesinde göz ardı edilmiştir. Böylece daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak BY'nin kemoterapiye yanıtı anlamlı ölçüde etkilemediği belirlendi.

Multiple myelomda ortanca sağ kalım yaklaşık 3 yıl bildirilmiştir (26). Bizim hasta grubumuzda toplam median sağ kalım 47 ay tespit edilmiştir. Böbrek yetmezliği daha önce belirtildiği üzere, MM'da kötü prognostik faktör olarak belirlenmiş ve birçok yayında kısa sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada BY'nin sağ kalım üzerine etkisi tekrar irdelenmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ortanca sağ kalım 47 ay iken BY olmayan hastalarda 50 ay saptanmıştır, fakat istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ( $p >0,05$ ). Blade ve

ark.'nın yaptığı çalışmada BY olan 94 hastada ortalama sağ kalım 8,6 ay, BY olmayan 329 hastada 34,5 ay olduğu bildirilmiştir ( $p<0,001$ ) (5). Knudsen ve ark.nın 775 yeni tanı MM hastasını değerlendirdiği çalışmada BY oranı %29 tespit edilmiş ve tanı anında BY olmayan hastalarda sağ kalım 36 ay, ciddi BY'de (kreatinin 4mg/dl üzeri) 13 ay, orta derecede BY'de (kreatinin 2-4mg/dl) 18 ay, HD ihtiyacı olan hastalarda ise sağ kalım 3,5 aydır (10). 756 semptomatik MM'li hastanın değerlendirildiği çalışmada ise tüm hasta grubunda ortalama sağ kalım 37,1 ay, BY olanlarda 19,5 ay ve BY olmayanlarda 40,4 ay saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Fakat sonuçlar evreye göre düzeltilindiğinde, BY'nin tek başına sağ kalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastanın performansı, trombositopeni, ileri yaş, yüksek LDH ve  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi sağ kalım üzerine etkili bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (7). Bizim çalışmamızda hasta serisi diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında BY olan hasta sayısının az olması göze çarpan ve sonucu etkileyen önemli parametredir. Bununla birlikte, MM'da sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler çeşitlidir. Yukarıda sayılan parametrelerin yanında bu çalışmada değerlendirmeye alınmayan ve prognozu, tedaviye yanıtı etkileyen sitogenetik özelliklerin etkisi göz ardı edilmemelidir. Multiple myelom hastalarında daha önce bildirilen ortalama sağ kalım konvansiyonel KT ile 2,5 yıl, iken yüksek doz kemoterapi sonrası ortalama sağ kalım 5 yıla kadar ulaşmıştır (24). Yıllar içinde tedaviye yeni ajanların eklenmesi beklenen sağ kalım süresinde değişikliklere neden olabilir.

Böbrek yetmezliğinden çıkışın uzamış sağ kalım ile ilişkisi gösterilmiştir (10). Knudsen ve ark. 775 MM hastasını incelemiş toplam ortanca sağ kalımı 36 ay tespit etmiştir. Böbrek yetmezliği olan 225 hastanın %20'si ilk 3 ay içinde ölmüştür ve tanıdan 1 yıl sonra hayatta olan hastalarda toplam ortanca sağ kalım 43 aydır. Böbrek yetmezliğinden çıkışın sağ kalıma etkisi 1 yıl sonra hayatta olan hastalar üzerinde değerlendirilmiştir. Böbrek yetmezliği geri dönen hastalarda ortanca sağ kalım 31 ay ve BY düzelmeyen hastalarda 25 ay saptanmıştır (p=0,05) (10). Bizim çalışmamızda BY olan 24 hastanın 15'i BY'den çıkmamıştır, bu hastalarda ortanca sağ kalım 15 ay'dır (p>0,05). Böbrek yetmezliği düzelen hastaların ortanca sağ kalım değerine henüz ulaşmamaları nedeni ile değer verilememiştir. İstatiksel karşılaştırma yapılamamakla birlikte BY olan hasta grubunda ortanca sağ kalım 47 ay iken BY'den çıkmayan grupta 15 ay tespit edilmesi, BY düzelmemesinin sağ kalım üzerine etkili kötü prognostik faktör olduğunu düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada ;

1. Multiple myelom ve BY bulunan hastalarda böbrek USG'de ekojenite artışı ve böbrek boyutlarının küçük tespit edilmesi gibi patolojik bulguların daha sık bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbrek USG bulguları ile BY'den çıkış arasındaki ilişki incelenmiştir. Böbrek USG'de ekojenite artışı ve böbrek boyutlarının küçük bulunması durumunda BY'den çıkış ihtimalinin azaldığı gösterilmiştir. Kreatinin düzeyi yüksek yeni tanı MM hastalarında, kreatinin yüksekliği minimal dahi olsa, ilk değerlendirmede renal USG akılda tutulmalıdır.
2. Tanı anında kreatinin düzeyi yüksek ve renal replasman tedavisi ihtiyacı olan yani daha ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda BY'den çıkış oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.
3. Tanı anında BY bulunan hastalarda serum globulin düzeyi daha düşük saptanırken albumin seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte serum protein düzeyi daha yüksek olan BY hastalarında BY'den çıkış ihtimalinin daha fazla olduğu bulunmuştur.
4. Hipertansiyon öyküsü BY'den çıkmayan hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır.
5. Verilerimize göre özellikle HT öyküsü ve kreatinin düzeyi yüksek olan yeni tanı MM hastalarında hastalık değerlendirilmesinde renal USG kullanılması mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

## 7. ÖZET

Multiple myelom tüm hematolojik kanserlerin %1'ini oluşturan, klonal plazma hücre neoplazisidir. Böbrek yetmezliği, ortalama %20 oranında hastalığa eşlik eden önemli bir komplikasyon ve aynı zamanda prognostik faktördür. Kısa sağ kalım ve erken ölümlere neden olduğu ve BY'nin düzelmesi ile sağ kalım dezavantajının kaybolduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hastalığın gidişini birçok yönden etkileyen BY'den çıkışı etkileyen faktörlerin belirlenmesi önem kazanmıştır.

Bu çalışmada MM'da BY, laboratuvar parametreleri ve radyolojik yöntemlerle geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Böbrek yetmezliği risk faktörleri yanında BY'den çıkışa etkili prognostik faktörler ve sağ kalım değerlendirmesi yapılmıştır. Böylece manipulusyonu zor prognozu kötü olan MM ve BY hastalarında daha fazla öngörü kazanmak amaçlanmıştır. 2000-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji ve Nefroloji Bilimdalı'na başvuran 136 MM tanısı alan hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Kreatinin 2mg/dl üzerinde olması BY olarak kabul edilmiş ve sıklığı %17,6 (n=24) saptanmıştır. Böbrek yetmezliği gelişiminde hiperürisemi (p<0,02), NSAİ (p<0,03) kullanımı ve kontrast madde maruziyeti (p<0,04) etkili bulunmuştur. Hastalar BY olan ve olmayan olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Böbrek yetmezliği bulunan grupta Hafif zincir tipi (p=0,02), ISS evre 3 ve yüksek riskli hasta sayısı daha sık tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda renal USG'de ekojenite artışı ve boyutlarda küçülme gibi patolojik bulgular daha sık görülmüştür (%60) (p<0,001).

Böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili faktörler değerlendirilmiştir. Tanı anında tespit edilen yüksek kreatinin seviyesi ( $p=0,02$ ), HD ihtiyacı ( $p=0,03$ ), HT ( $p=0,05$ ), düşük Ca seviyesi ( $p=0,04$ ) ve renal USG'de parankim ekojenitesinde artış veya boyutlarında küçülme ( $p=0,009$ ) BY'den çıkışta etkili kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Multiple myelomda böbrek yetmezliği gelişiminde hiperürisemi, NSAI kullanımı ve kontrast madde maruziyeti etkilidir. Böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörlere tanı anında tespit edilen patolojik renal USG bulguları ve HT varlığı eklenenbilir.

**Anahtar kelimeler:** multiple myelom, böbrek yetmezliği, prognostik faktörler, renal USG

## **8. SUMMARY**

Multiple myelom is a clonal plasma cell neoplasm that is accounted for approximately %1 of all malignancies. Renal failure is an important complication and also prognostic factor of multiple myeloma, and presented as %20 of patients at the time of diagnosis. Renal failure in multiple myeloma is associated with early mortality and shortened survival. It is reported that survival disadvantage disappears with the reversal of renal failure. Renal failure is affecting the course of disease in various ways. Therefore it is important to determine the factors contributing to reversal of renal failure.

In this study, renal failure accompanying with MM has been evaluated by laboratory variables and radiologic procedure in retrospective manner. Renal failure risk factors, survival analysis and prognostic factors contributing the reversal of renal failure have been assesed. The purpose is to gain an foresight about prognosis of patients with MM and renal failure that have worse outcome and management problems. 136 patients whom diagnosed in Hematology and Nephrology Departments of Gazi Universty School of Medicine between 2000-2010, are included and evaluated retrospectively in this study. Renal failure is defined by a serum creatinin higher than 2mg/dl and the incidence of renal failure is found 17,6% (n=24). Precipitating factors for developing renal failure are; nonsteroidal anti inflammatory drugs ( $p<0,03$ ) , use of contrast agents ( $p<0,04$ ) and hyperuricemia ( $p<0,02$ ). Patients are divided in two groups consisted of having renal failure or not. ISS stage 3 and high risk patients ( $p<0,001$ ) and light chain disease ( $p=0,02$ ) are more common in renal failure group. In addition,



pathologic findings, like increase in renal echogenicity and small kidneys by renal ultrasound are more frequent (%60) in this group ( $p < 0,001$ ).

Factors that contributing the reversal of renal failure are also studied. High serum creatinin level ( $p=0,02$ ), requiring renal replacement with dialysis ( $p=0,03$ ), hypertension ( $p=0,05$ ), low serum calcium level ( $p=0,04$ ) and increase in renal echogenicity or small kidneys by renal ultrasound ( $p=0,009$ ) are determined as prognostic factors for reversal of renal failure.

Contributing factors for developing renal failure are nonsteroidal anti inflammatory drugs, use of contrast agents and hyperuricemia. Pathologic renal ultrasound findings and hypertension may be accepted as prognostic factors for reversal of renal failure.

**Key words:** multiple myeloma, renal failure, prognostic factors, renal USG

## 9. REFERANSLAR

- 1- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–1873.
- 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, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693–1695.
- 5- Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S 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: 1889–1893.
- 6- 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.
- 7- 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

- 8- Torra R, Blade J, Cases A, Lopez-Pedret J, Montserrat E, Rozman C 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: 854–859.
- 9- Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:635–652.
- 10- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65:175-81.
- 11- Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma. Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1371-82.
- 12- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.
- 13- Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer.* 2009; 33(1): 7-64.
- 14- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113(22): 5412-7.

- 15- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
- 16- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson JR, Plevak MF, et al. A long term study of prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-9.
- 17- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106:812-7.
- 18- Tricot G. Multiple myeloma. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, editors. *Hematology Basic principles and Practise*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009; 1387-412.
- 19- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9.
- 20-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]
- 21- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.

- 22- Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
- 23- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2520
- 24- Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, 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; 23:9219-26.
- 25- Rajkumar SV, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999 Dec;13(6):1295-314.
- 26- Blade J, Rosinol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2008; 7: 117-20.
- 27- Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, 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): 4039-47.
- 28- Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996; 88(5): 1780-7.

- 29-Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, O'Fallon WM. Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood* 1985; 65(2): 305-10.
- 30- Greipp PR, Witzig TE, Gonchoroff NJ, Habermann TM, Katzmann JA, O'Fallon WM, et al. Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. *Mayo Clin Proc* 1987; 62(11): 969-77.
- 31- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart K, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Lekemia* 2009; 23(12): 2210-21.
- 32- Chang H, Qi C, Yi QL, Reece D, Stewart AK. 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): 358-60.
- 33- Terpos E, Eleutherakis-Papaiakovou V, Dimopoulos MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(5): 803-14.
- 34- Blade L, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1231–1246.
- 35- MA Dimopoulos, E Kastritis, L Rosinol, J Blade and H Ludwig. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *leukemia* 2008; 22, 1485–1493
- 36- Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 557-564.

- 37- 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, Mc Graw-Hill companies, USA. 2006; pp:1501-33.
- 38- 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.
- 39- Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *British J Haematol* 2008; 141: 413-22.
- 40- Cohen G, Rudnicki M, Schmaldienst S. and Hörl WH. Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 879-883
- 41- Sengül S, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma new insight into the mechanism. *Turk J Haematol* 2004; 21(2): 59-70
- 42- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Brtant S, Lymp JF, Bradwell AR, 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): 1437-44
- 43- Cohen G, Hörl W H. Free Immunoglobulin Light Chains as a Risk Factor in Renal and Extrarenal Complications. *Seminars in Dialysis* 2009; 22 (4) : 369–372

- 44- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miquel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215-24.
- 45- Herrera G A. Renal Lesions Associated With Plasma Cell Dyscrasias. Practical Approach to Diagnosis, New Concepts, and Challenges. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133: 249–267
- 46- Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 40–42
- 47- DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, Humphrey RL. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 151–166.
- 48- Clark A.D, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 1999; 13: 79-90
- 49- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
- 50- Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11–22.
- 51- Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *The Lancet.* 2004 Mar 13; 363: 875-887.



- 52- Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154–1163.
- 53- Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1235–1248.
- 54- Smithline N, Kassirer JP, Cohen JJ. Light-chain nephropathy. Renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. *N Engl J Med* 1976; 294: 71-74.
- 55- Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. 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; 112:455-64.
- 56- Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997; 90: 773-80.
- 57- Kitazawa R, Kitazawa S, Kajimoto K, et al. Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in multiple myeloma. *Pathol Int* 2002; 52: 63-8.
- 58- Saghafi D. Use of bisphosphonates in patients with myeloma and renal failure. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 118; author reply 118.

- 59- Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482-92.
- 60-Sakhuja V, Jha V, Varma S, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000; 22: 465-77.
- 61-Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med* 1995; 34: 364-70.
- 62- Winearls C. G, Haynes R. J, Read S, Darby S. C, Collins G. P. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(2): 419-426
- 63-Prakash J, Mandal AK, Vohra R, Wani IA, Hota JK, Raja R et al. Renal Disease Is a Prodrome of Multiple Myeloma: An Analysis of 50 Patients from Eastern India. *Renal Failure*. 2009; 31: 267-271
- 64-Matsue K, Fujiwara H, Iwama K, Kimura S, Yamakura M, Takeuchi M. Reversal of dialysis dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: single institutional experiences over 8 years. *Ann Hematol*; 89: 291-297
- 65- Abdulkadyrov KM, Bessmeltsev SS. Renal Insufficiency in Multiple Myeloma: Basic Mechanisms in Its Development and Methods for Treatment. *Renal Failure*. 1996; 18(1): 139-146

## 8. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı Soyadı</b>	: Eda Çeker
<b>Ünvanı</b>	: Tıp Doktoru
<b>Doğum Tarihi ve Yeri</b>	: 27.06.1981, Amasya
<b>E-mail</b>	: dredapeker@yahoo.com.tr
<b>Yabancı Dil</b>	: İngilizce

## ÖĞRENİM DURUMU

<b>1988-1993</b>	Bayezid ilköğretim okulu, Amasya
<b>1993-1999</b>	Amasya Anadolu Lisesi, Amasya
<b>1999-2005</b>	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
<b>2005-2010</b>	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'de Arş. Gör. Dr. Ankara