

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**MYELOM BÖBREKLİ HASTALARIN
DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
HASTA SAĞKALIMINI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. GÜL ERGEN YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET RIZA ALTIPARMAK

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam

Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK' a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi DEMİRELİ' ye

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana olan inancı ve güvenini her zaman hissettiren, verdiğim kararlarda her zaman yanımda olan babama,

Her koşulda yanımda olan, başarılarımın arkasında olan güç, kimi zaman anne kimi zaman arkadaşım olan canım anneme

Her derdimi paylaşabildiğim, hayatta beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım kardeşim İlker Ergen'e

Doğumuyla hayatıma renk ve anlam katan canım kızım İpek Naz Yıldız'a

Çalışkanlığı ile bana her zaman örnek olan ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan eşim Dr. Muhammet Yıldız'a

Teşekkür ederim.

Dr. Gül Ergen Yıldız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. MULTIPL MYELOM.....	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.1.3. Etyoloji.....	3
1.1.4. Patogenez	5
1.1.5. Klinik özellikler	6
1.1.6. Laboratuvar ve görüntüleme	10
1.1.7. Tanı	13
1.1.8. Evreleme	14
1.1.9. Prognostik faktörler	16
1.1.10. Tedavi	17
1.2. MULTİPLE MYELOM VE BÖBREK.....	21
1.2.1. Hafif zincirler ve böbrek.....	23
1.2.2. Myelom böbreği.....	24
1.2.3. Hiperkalsemi.....	25
1.2.4. Hafif zincir depo hastalığı ve AL amiloidozis.....	25
1.2.5. Tübüler fonksiyonel bozukluklar.....	26
1.2.6. Multipl myelomda diğer böbrek yetmezliği nedenleri	26

2. AMAÇ.....	28
3. HASTALAR ve YÖNTEM	29
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	66
6. ÖZET	73
7. ABSTRACT	74
8. KAYNAKLAR.....	75



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, “smoldering” multipl myelom ve multipl myelom için Uluslararası Myelom Çalışma Grubu kriterleri	13
Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar	14
Tablo 3. Uluslararası evreleme sistemi (ISS)	14
Tablo 4. Güncelleştirilmiş ISS.....	15
Tablo 5. Durie-Salmon evreleme sistemi	15
Tablo 6. Uluslararası Myelom Çalışma Grubunun (IMWG) tedaviye yanıt kriterleri .	20
Tablo 7. Multipl myelomda böbrek hasarı	22
Tablo 8. Demografik özellikler ve sağkalım durumları	34
Tablo 9. Fizik muayene bulguları, kullanılan ilaçlar, komorbid hastalıklar ve semptomlar	35
Tablo 10. Monoklonal protein tipi ve hastalık evreleri	36
Tablo 11. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedaviler	37
Tablo 12. Tedavi sonuçları	38
Tablo 13. Görüntüleme yöntemleri	38
Tablo 14. Hastaların tanı anında ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığındaki laboratuvar değerleri.....	39
Tablo 15. Demografik Özellikler- Mortalite ilişkisi.....	40
Tablo 16. Fizik muayene bulguları, kullanılan ilaçlar, komorbid hastalıklar ve semptomlar-Mortalite ilişkisi	41
Tablo 17. Monoklonal protein tipi ve hastalık evreleri-Mortalite ilişkisi	42
Tablo 18. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedaviler-Mortalite ilişkisi	43
Tablo 19. Tedaviye ilişkin dağılımlar ve görüntüleme yöntemleri-Mortalite ilişkisi	44
Tablo 20. Tanı anında laboratuvar sonuçları-Mortalite ilişkisi	45

Tablo 21. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında laboratuvar sonuçları-Mortalite ilişkisi	47
Tablo 22. Sağkalım süreleri ile yaş, tanı yaşı, kalsiyum düzeyi ilişkisi	48
Tablo 23. Hastaların demografik özelliklerinin renal sağkalım üzerine etkileri	50
Tablo 24. Fizik muayene bulguları, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve semptomlar ile renal sağkalım ilişkisi	51
Tablo 25. Monoklonal protein tipi ve hastalık evrelerinin renal sağkalım üzerine etkileri.....	52
Tablo 26. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedavilerin renal sağkalım üzerine etkileri	53
Tablo 27. Tedaviye ilişkin dağılımlar ve görüntüleme yöntemleri ile renal sağkalım ilişkisi	54
Tablo 28. Tanı anında laboratuvar sonuçları ile renal sağkalım ilişkisi	55
Tablo 29. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında laboratuvar sonuçları ile renal sağkalım ilişkisi	57
Tablo 30. Renal sağkalım süreleri ile yaş, tanı yaşı, serum kalsiyum düzeyleri ilişkisi	58
Tablo 31. ISS evrelerine göre sağkalım analizi	59
Tablo 32. Son dönem böbrek yetmezliği gelişimine göre sağkalım analizi	60
Tablo 33. İndüksiyon tedavisi sonrasında böbrek yetmezliğinden çıkma durumlarına göre sağkalım analizi.....	61
Tablo 34. Yaşa göre sağkalım analizi.....	63
Tablo 35. Hiperkalsemi varlığına göre sağkalım analizi	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Yaş ile sağkalım sürelerinin ilişkisi.....	49
Şekil 2. Böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş ile sağkalım sürelerinin ilişkisi.....	49
Şekil 3. ISS evrelerine göre sağkalım grafiği	60
Şekil 4. SDBY gelişimine göre sağkalım grafiği.....	61
Şekil 5. İndüksiyon tedavisi sonrasında böbrek yetmezliğinden çıkma durumlarına göre sağkalım grafiği	62
Şekil 6. Yaşlara göre sağkalım grafiği.....	63
Şekil 7. Hiperkalsemi varlığına göre sağkalım grafiği	65

KISALTMALAR

AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET-BT	: Pozitron Emüsyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi
Ccr	: Kreatinin Klerensi
CRP	: C Reaktif Protein
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
IL	: Interlökin
SMM	: Smoldering Multipl Myelom
VAD	: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
FLC	: Serbest Hafif Zincir
İGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İg	: İmmunglobülin
İMWG	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
OPG	: Osteoprotegerin
KİB	: Kemik İliği Biyopsisi
BMSC	: Kemik İliği Stromal Hücreleri
LCDD	: Hafif Zincir Depo Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MGUS	: Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamopati
NSAİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar

SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
GFD	: Glomeruler Filtrasyon Değeri
RANKL	: Nükleer Faktör $\kappa\beta$ Reseptör Aktivatörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Multipl myelom 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 artması beklenmektedir (2).

Multipl myelomda böbrek tutulumu ilk defa 1845 yılında Henry Bence Jones'un myelomlu hastanın idrarında, daha sonra Bence Jones proteini olarak adlandırılacak okside albümini tespit etmesi ile tanımlanmıştır (3). Myelom ilişkili böbrek yetmezliği erken mortaliteye neden olan önemli bir prognostik faktördür. Multipl myelomda böbrek yetmezliği sıklığı tanıma bağlı olarak %20-50 arasında değişmektedir (4-8). Böbrek yetmezliği genellikle orta derecede olmakla birlikte hastaların %10'unda renal replasman tedavisi gereklidir (9).

Tanı anında tespit edilen böbrek yetmezliğinin nedenleri çeşitli olup, geri dönüşlü olabilmektedir. Multipl myelom seyrinde en sık rastlanan böbrek hastalığı tipi myelom böbreği olarak tanımlanan silendir nefropatisidir. Hafif zincir depo hastalığı (LCDD), AL amiloidoz, Fanconi sendromu ve hafif zincir glomerülopatisi diğer böbrek hastalığı tipleridir. Multipl myeloma eşlik eden hiperkalsemi böbrek yetmezliğinin ikinci en sık nedenidir (10). 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 sağkalım 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, 8). Sıvı replasmanı, hiperkalseminin düzeltilmesi, nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gibi destek tedavisinin yanında ivedilikle multipl myeloma 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 bortezomibin

yüksek doz steroid ile kombine edilmesi multipl myelom hastalarında iyi bir seçenek olarak yerini almıştır.

Bu çalışmada 1999 - 2016 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Nefroloji Bilim Dallarına başvuran multipl myelom tanısı konmuş hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularla böbrek hastalığı değerlendirilmiştir. Böbrek yetmezliğinin prognozla ilişkisi, böbrek yetmezliğinin düzelmesinde etkili faktörler ve hastaların tedaviye cevabı incelenerek sağkalım değerlendirilmesi yapılmıştır.

1.1. MULTIPL MYELOM

1.1.1. Tanım

Multipl myelom, kemik iliğindeki B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Bu hücreler terminal olarak farklılaşmış olgun B hücreleridir (11).

Hastalığın en sık gözlenen klinik sendromu, plazma hücre diskrazileri ya da monoklonal gamopatilerdir. Bu değişikliklerden en sık gözleneni immunglobulin (Ig) salgılayan hücrelerin monoklonal proliferasyonu ve bunun sonucunda da tek bir Ig'in serum seviyesinin artışıdır (12).

Klinik belirtiler heterojendir ve bunlar tümör oluşumu, monoklonal Ig üretimi, normal plazma hücrelerinin Ig sentezinde azalma ile ortaya çıkan hipogamaglobulinemi, anemi ve diğer sitopeniler gibi hematopoez bozuklukları, litik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve renal fonksiyon bozukluğudur. Semptomlara, tümörün oluşturduğu kitle etkisi, myelom hücresi veya tümör hücrelerinin adezyonuna cevap olarak ilik stroması ve kemik hücreleri tarafından salınan sitokinler ve depozit hastalıklarına yol açan myelom proteini neden olur (13).

1.1.2. Epidemiyoloji

Multipl myelom, yaklaşık olarak tüm malignitelerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur (14, 15). Toplam insidansı yılda yüz binde 4,5'tur (14). Multipl myelom, tüm ırklarda ve tüm coğrafik bölgelerde görülür. İnsidans, etnik kökene göre değişiklik gösterir; Afrika kökenli Amerikalılar'da ve Afrikalı siyahlarda beyazlardaki insidansın 2-3 katıdır (6, 16). Karşıt olarak, myelom insidansı Asya

kökenlilerde ve Meksikalılar'da daha düşüktür (17-19). Erkek:kadın oranı 1,3:1'dir (20). Mortalite hızları da erkeklerde kadınlardan ve siyahlarda beyazlardan daha yüksektir (14). Multipl myelom yaşlıların hastalığıdır. Ortalama tanı yaşı 66'dır. Hastaların yalnızca %10'u 50 yaşından ve %2'si 40 yaşından daha gençtir (21, 22). Multipl myelom'da mortalite hızları da yaşla beraber artar. Olguların küçük fakat bilinmeyen bir bölümü aileseldir (21, 23). Multipl myelom gelişme riski, myelomlu birinci derece bir akrabası olanlarda yaklaşık olarak 3,7 kat daha yüksektir (24).

1.1.3. Etyoloji

Multipl myelomun nedeni bilinmemektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (25).

1.1.3.1. Radyasyon etkileri

Atom bombası patlamasından kurtulan Japon kazazedelere ait kanser insidans ve mortalite değerlendirmeleri, artan radyasyon dozu ile MM riskinde artış olduğunu göstermiştir (26). Bununla beraber, önceki bildirilerden sonraki 12 yıllık izlemde atom bombası ışınlaması ile artmış myelom riskine ait bulgular elde edilmemiştir (27).

Düşük doz radyasyona maruz kalan radyologlarda myelom riskinin radyasyona maruz kalmayan klinisyenlerdekinden iki kat daha fazla olduğu düşünülmektedir (28). Bununla beraber, 27000 Çinli tanısıl radyografi çalışanında, 30 yıllık dönemde myelom insidansında ek artış gözlenmemiştir (28).

Pek çok epidemiyolojik çalışmada, tanısıl X-ışını maruziyeti multipl myelom gelişimi ile ilişkilendirilmemiştir (28, 29). Bir çalışmada, multipl myelom için toplam risk yüksek olmamakla beraber (rölatif risk 1,14), radyografik işlemlere maruziyet sayısının artması ile myelom riskinde artışa dair kanıt olduğu bildirilmiştir (30).

1.1.3.2. İş yeri etkileri

Tarım işçilerindeki myelom riskini değerlendiren değişik epidemiyolojik çalışmaların çoğu, pozitif ilişki bildirirken (31-34) bazı çalışmalar bunu göstermemektedir (35-37). Khuder ve Mutgi (38), değişik çalışmaların meta-analizinde 1,23'lük bir rölatif risk bulmuştur.

Değişik metal işlerinde ve endüstrisinde çalışan işçilerde artmış myelom riski olduğu bildirilmiştir (39).

Benzen, multipl myelom için olası etyolojik ajan olarak ileri sürülmektedir (28). Yayınlanmış literatürün kapsamlı gözden geçirilmesinde benzen maruziyeti ile myelom arasındaki bağlantıya dair kanıt bulunmamıştır (40).

1.1.3.3. Hayat tarzı faktörleri

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışma, multipl myelom gelişiminde sigara içimi ve alkol tüketiminin etyolojik bir rolü olmadığını göstermiştir (28, 41).

Tavani ve ark. (42), fazla miktarda karaciğer ve tereyağı tüketen kişilerde daha yüksek myelom riski (sırasıyla odds oranları [OR], 2 ve 2,8) ve fazla miktarda sebze tüketen kişilerde daha düşük myelom riski olduğunu göstermiştir. Kırmızı et tüketimi ile multipl myelom arasında ilişki yoktur (42). Brown ve ark.(43), yaptıkları çalışmada multipl myelom riskinin obezlerde artmış, sık sebze, balık ve C vitamini kaynağı tüketenlerde azalmış olduğunu göstermiştir.

Bazı araştırmacılar, multipl myelom riski ile sosyoekonomik durum arasında ters orantı olduğunu bildirmiştir (44).

Kişisel saç boyası kullanımı, miyelom için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (28). Ancak Correa ve ark. (45) tarafından yapılan bir meta-analiz artmış riski göstermemektedir.

1.1.3.4. Öncü tıbbi koşullar

Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), multipl myelom için potansiyel bir öncü koşul olarak kabul edilmektedir. MGUS'nin multipl myelom ilişkili bozukluklara ilerleme riski yılda yaklaşık %1'dir (46). Afrika kökenli Amerikalılar'daki daha yüksek MGUS oranı, bu toplumdaki artmış myelom insidansını açıklamaktadır (47).

Bağışıklık sisteminin tekrarlayan ya da kronik antijenik uyarısı myeloma yol açabilir. Değişik olgu kontrol çalışmaları, geçirilmiş infeksiyon öyküsü, inflamatuvar koşullar, bağ dokusu bozuklukları, otoimmün hastalıklar ve alerji ile ilişkili bozuklukların myelom riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (28, 48, 49). Bu koşulları taşıyan bireylerdeki diğer çalışmalar, artmış multipl myelom riskini göstermemektedir (28, 50).

İnsan immün yetmezlik virüsü olan hastalarda, artmış myelom gelişme olasılığı vardır (51, 52). Ayrıca hepatit C de myelomla ilişkili olabilir (53-55). İnsan herpes virüsü

8 varlığı, olası bir etyolojik ajan olarak ileri sürülmektedir (56) fakat bu doğrulanmamıştır (57, 58).

1.1.4. Patogenez

Multipl myelomun patogenezinde birçok sistemde ortaya çıkan bozukluklar rol oynamaktadır ve bunlar arasında sinyal ileti sistemi, apoptoz, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu yer alır. Malign plazma hücreleri oluşumuna hücre siklusunda yer alan gen ekspresyon bozuklukları neden olmaktadır. İnterlökin (IL)-6, myelom hücreleri için çok önemli bir büyüme faktörüdür ve bu hücreler için yaşamsaldır (59). IL-6, aynı zamanda normal plazma hücreleri için de en önemli büyüme faktörü ve anti-apoptotik faktördür. IL-6, başlıca kemik iliği mikroçevresindeki stromal hücrelerinden salgılanır; bununla beraber myelom hücrelerince otokrin olarak da salgılanır (28). IL-6 serum düzeylerinin hastalığın erken evresinde düşük, ileri evresinde yüksek olarak saptanması, IL-6'nın hastalığın aktivasyonu ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir (60). Myelom hücreleri, bir taraftan birbirlerine, diğer taraftan stromal hücrelere tutunmalarını sağlayan ve stromal hücrelerden IL-6 salgılamasına yol açan CD56, “very late” antijen (VLA)-4, VLA-5 ve $\beta 1$ integrin gibi adezyon moleküllerini eksprese eder (28).

Myelom hücreleri, vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve az miktarda IL-6 salgırlar. IGF-1, myelom hücrelerinin yaşamında, proliferasyonunda ve ilaç direncinde rol oynar. VEGF, tümör hücrelerinin büyüme, migrasyon ve anjiyogenezinde rol alır. TNF- α ise nükleer faktör $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)'yı aktive ederek myelom hücrelerinin yaşam sürelerini arttırır (61). Multipl myelomda gerek sitokinler aracılığı ile gerekse genetik faktörlerin rol oynaması sonucunda apoptozun kontrolü bozulabilir; bu da multipl myelom patogenezinde ve tedaviye dirençte kritik öneme sahiptir.

Kemik iliği mikroçevresi ile myelom hücreleri arasında sinerjistik etkileşim multipl myelom patogenezinde önemli rol oynar. Bu etkileşim sonucunda stromal hücrelerden salınan IL-6, myelom hücrelerinden IL-1 β , VEGF ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) salgılamasına neden olarak osteoklastları aktive eder (28). Böylelikle kemik rezorpsiyonu gelişir (62).

Multipl myelom etyolojisinde rol oynadığı ve prognostik faktör olduğu düşünülen genetik bozukluklardan en önemlileri kromozom 1 anomalileri, kromozom 13 anomalileri

ve 14q32 Ig lokusundaki anormalliklerdir (63). İleri evre ve hızlı ilerleyen myelom hastalarında P53 tümör süpresyon geninde mutasyon tespit edilmiştir (64).

Genel olarak myelom hücreleri CD45 negatif, CD38 ve CD138 pozitifdir. Normal plazma hücrelerinde CD13, CD16 ve CD33 gibi belirli myeloid antijenler tespit edilebilmektedir. Myelom hücrelerinde CD19, CD20 ve CD22 gibi çeşitli B hücre işaretleyicilerinin ekspresyonunda önemli derecede heterojenite bulunmaktadır. Multipl myelomda plazmasitoid hücrelerde CD10 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CD56 olguların %55-78'inde belirgin olarak pozitifdir ve negatif olan olgularda kötü prognoz göstergesidir (28).

1.1.5. Klinik özellikler

Multipl myelomlu çoğu hastanın semptomları ve bulguları, kemiğe veya diğer organlara plazma hücre infiltrasyonu ya da hafif zincirlerin fazlalığının neden olduğu böbrek hasarı ile ilişkilidir (21). Multipl myelom semptomları, nonspesifik olabilir ve bunlar halsizlik, kilo kaybı, kemik ağrısı, kanama, tekrarlayan enfeksiyonlar, anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, hiperviskozite, trombositopeni ve hipogamaglobulinemidir (28).

1.1.5.1. Anemi

Multipl myelomun en sık klinik bulgusu anemidir (28). Normositik normokrom bir anemi (hemoglobin ≤ 12 g/dl) hastaların %40-73'ünde tanıda vardır ve hastalık süresince %97 oranında ortaya çıkar (6, 21). Hastaların %82'sinde gözlenen güçsüzlük ve halsizliğe katkıda bulunur (6). Makrositoz da görülebilir (21).

Anemi, kısmen direkt kemik iliği infiltrasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hemoglobin konsantrasyonu doğrudan S fazındaki myelom hücrelerinin yüzdesi ile ilintilidir (65). TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler eritropoezi inhibe edebilir (66). Aynı zamanda Fas ligand aracılı eritroid apoptoz, myelomlu hastalarda artmıştır (67). Ayrıca myelomun yol açtığı renal yetersizlikten kaynaklanan göreceli eritropoietin eksikliği de aneminin ortaya çıkmasına katkıda bulunur (28).

Yüksek serum Ig konsantrasyonu varlığında rulo formasyonu görülebilir. Anemi ve hiperproteinemi kombinasyonu, olguların >%90'ında eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artışa yol açar (28).

1.1.5.2. Monoklonal proteinler

M protein (M komponent, myelom proteini ya da M “spike”), hastalığın ayırıcı özelliğidir; myelom hastalarının %97’sinde bir Ig ya da serbest hafif zincir, serum veya idrarın protein elektroforezi, immünelektroforez ya da immünfiksasyon çalışmalarında saptanabilir (6, 28). Saptanabilen monoklonal protein olmayan olgular nonsekretuvar myelom olarak adlandırılır ve myelom olgularının %1-3’ünü oluşturur (68).

M protein, homojen bir Ig ya da Ig parçasının aşırı üretimi ile ortaya çıkar. 1027 yeni tanı myelom olgusundan oluşan bir seride olguların %52’sinde Ig G, %20’sinde Ig A, %2’sinde Ig D ve %16’sında sadece serbest hafif zincir (Bence Jones myelom) saptanmıştır (6). Myelomların %1’inden azı Ig M’dir; Ig M monoklonal proteini daha çok MGUS, lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi ya da primer sistemik amiloidoz tanıları ile ilişkilidir (28).

1.1.5.3. Kemik hastalığı

Kemik hastalığı tanı anında multipl myelom hastalarının %60’ında mevcuttur (6) ve litik kemik lezyonları, vertebral kompresyon fraktürleri veya osteopeni/osteoporoz olarak kendini gösterebilir. Kemik lezyonları ağrılı veya ağrısız olabilir. Yaklaşık olarak hastaların 1/3-2/3’ünün ilk başvuru yakınması kemik ağrısıdır (6, 28). Kemik ağrısı, özellikle sırt, göğüs kafesi, bel ve pelviste; daha az sıklıkla ekstremitelerde (21, 28). Myelom morbiditesinin ana kaynağı kemik hastalığıdır. Ağrının tipi, yeri ve süresi karakteristik değildir. Ağrı, genellikle hareket ile uyarılır ve eğer pozisyon değişikliği olmazsa geceleri ortaya çıkmaz. Patolojik kemik fraktürü ile ilişkili olarak ağrı aniden ortaya çıkabilir. Hastaların boyu vertebral çökmeler nedeniyle kısalabilir. Kotlarda plazmasitomlar ortaya çıkabilir ve genişlemiş kaburga lezyonları ya da yumuşak doku kitleleri oluşturabilir (28).

Normal kemik homeostazisi osteoblast veya osteoklast aktivitesiyle sürdürülmektedir. Kemik iliği stromal hücreleri (BMSC) ve osteoblastlar osteoprotegerin (OPG) ve NF-κB ligandın reseptör aktivatörü (RANKL) üretimi yoluyla osteoklastogenezisin regülasyonunda yer almaktadır (69). RANKL osteoklast yüzeyinde RANKL’a bağlanarak osteoklast aktivitesi ve farklılaşmasını uyarır. Bununla birlikte osteoprotegerin RANKL’a bağlanmak suretiyle bu etkileşimi inhibe etmektedir (70). Myelom hücreleri ve BMSC’ler arasındaki etkileşim RANKL’ı artırır, OPG seviyelerini azaltır. Sonuçta bu durum artmış osteoklast aktivitesi ile sonuçlanır (71). Aynı zamanda

osteoblast aktivitesi transkripsiyon faktör RUNX2'nin down regülasyonunu içeren çeşitli mekanizmalar yoluyla inhibe edilir (72). Bu etkileşimler birlikte kemik rezorpsiyonu, azalmış yeni kemik oluşumu ve kemik dönüşümünde bir artışa yol açar.

1.1.5.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, multipl myelomlu hastaların %18-30'unda tanı anında mevcuttur; yaklaşık %13'ünde kalsiyum konsantrasyonu >11 mg/dl'dir ve acil tedavi gerektirir (21, 28). Gelişte saptanan hiperkalsemi sıklığında son yıllarda azalma görülmektedir ve bu, hastalara daha erken tanı konulması nedeniyle olabilir (6, 28). Eğer hastanın yüksek kalsiyum düzeyi olmasına rağmen hiperkalsemi semptomları yoksa iyonize kalsiyum düzeyi ölçülmelidir çünkü serum kalsiyum düzeyindeki yükseklik kalsiyumun monoklonal proteinlere bağlanması nedeniyle olabilir (73).

Hiperkalsemik hastalarda halsizlik, kabızlık, bulantı ya da konfüzyon görülebilir. Kalsiyum, böbreklere çökebilir ve renal yetersizliği alevlendirir. İnorganik fosfat, edinilmiş Fanconi sendromu olguları dışında nadiren düşer (28).

1.1.5.5. Renal yetmezlik

Tanı anında hastaların hemen hemen yarısında serum kreatinin konsantrasyonu artmıştır ve yaklaşık %20'sinde 2 mg/dl'nin üzerindedir. Renal yetmezlik multipl myelomun ilk başvuru şekli olabilir (5, 74-76). Bence Jones ya da Ig D miyelomlu hastalar en yüksek renal yetmezlik oranlarına sahiptir (75, 76). Serbest hafif zincir proteinürisi, renal yetmezlik için bir risk faktörüdür. Myelom böbreği ile ilişkili renal yetmezlikte payı olan faktörler hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaç kullanımıdır (28).

Myelom böbreğinin patolojik lezyonu, tübüllerde yoğun formda, sıklıkla katmanlar halinde tübüler silendirler şeklinde monoklonal hafif zincirlerden oluşur. Bu silendirler albümin ve Tamm-Horsfall proteinini içerir. Normal olarak hafif zincirler, glomerüller tarafından filtre edilir; nefronun proksimal tübülünde geri emilir ve katabolize edilir. Bu sistemlerin taşma düzeyine geldiği ve silendirlerle sonuçlandığı kabul edilir. Renal yetmezliğe yol açan diğer nedenler dışlandığında, myelom silendiri oluşumunun fazlalığı ile renal yetmezliğin ciddiyeti arasında iyi bir korelasyon vardır (28, 77). Otopsilerdeki en sık bulgular, tübüler atrofi ve fibroz (%77), tübüler hyalen silendirler (%62), tübüler epitelyal dev hücre reaksiyonu (%48) ve nefrokalsinoz

(%42)'dur. Akut ve kronik pyelonefrite ait kanıtlar, sırasıyla olguların %20 ve %23'ünde görülmektedir. Olguların %10'unda plazma hücre infiltratları ve %5'inde AL amiloid görülebilir (28).

1.1.5.6. Nörolojik bulgular

Genellikle torasik ve lumbosakral bölgelerdeki radikülopati multipl myelomun en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Paravertebral plazmasitoma ya da daha nadir olarak kemiğin kendisinin çökmesine bağlı sinir basısı nedeniyle ortaya çıkabilir (28).

Ekstramedüller plazmasitom ya da vertebral kolondaki fraktürden kaynaklanan spinal kord kompresyonu yaklaşık olarak hastaların %10'unda ortaya çıkar; alt ekstremitelerde güçsüzlük veya parestezi, mesane veya bağırsak disfonksiyonu ya da inkontinansı ile beraber ciddi sırt ağrısı ile başvuran hastalarda şüphelenilmelidir. Bu semptomların varlığı tıbbi acildir ve manyetik rezonans (MRG) görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografik (BT) myelografi ile bütün omurga hemen incelenmelidir. Kalıcı parapleji gelişiminden kaçınmak için hızlı bir şekilde kemoterapi, radyoterapi ya da nöroşirürji tedavi seçeneklerinden uygun olanı seçilmelidir (28).

İlk tanıda multipl myelomda periferik nöropati sık değildir; genellikle AL amiloidoz gelişimine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu genel kuralın istisnası, hastaların hepsinde nöropatinin görüldüğü, polinöropati – organomegali – endokrinopati - monoklonal protein – deri değişiklikleri (POEMS) sendromu (osteosklerotik myelom)'dur. Nöropatinin patogenezi belirsizdir fakat paraneoplastik mekanizma önemli olabilir (28).

İntrakranial plazmasitomlar nadirdir. Anormal serebrospinal sıvı bulguları olan leptomeningeal myelomatoz sık değildir ancak hastalığın ilerlemiş evrelerinde hatırlanmalıdır (78, 79) ve saptandığında kötü prognoz göstergesidir (80). Nadir ensefalopati olguları bildirilmektedir ve karaciğer tutulumu yokluğunda bu hiperviskozite nedeniyledir.

1.1.5.7. Enfeksiyon

Multipl myelom hastaları özellikle üst solunum yollarını tutan enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadırlar. Bu durum hem humoral hem de hücre aracılı immün fonksiyon yetersizliği nedeniyledir. Normal Ig seviyeleri tanı anında sıklıkla azalmıştır ve hastanın seyri boyunca baskılanmış olarak kalabilir. Kemoterapi CD 4+ hücrelerin

sayısını azaltmaktadır ve tedavinin bir parçası olabilen kortikosteroidlerin kullanımı infeksiyon riskini daha da arttırmaktadır. Hastalığın başlangıcında kapsüllü bakteriler olan streptococcus pneumonia ve haemophilus influenzae en sık infeksiyon etkenleridir. Sonrasında gram negatif basiller ve staphylococcus aureus'un sıklığı belirgin olarak artar ve bu etkenler infeksiyona bağlı ölümlerin %90'ından sorumludur. Multipl myelom sık tekrarlayan infeksiyonlu yetişkinlerin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır (28).

1.1.5.8. Hemostaz

Multipl myelom, hemostatik anormallikler ile ilişkili olabilir ve kanama trombozdan daha sıktır. Kanama, myelomlu hastaların üçte birinde ilk başvuruda varolan bir komplikasyondur; trombositopeni, üremi, hiperviskozite ile ilişkilidir ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyonundan etkilenir (28).

Multipl myelomlu hastalarda, venöz ve arteriyel tromboz riski artmıştır. Patogeneizde prokoagülan faktörlerin aktivasyonu, edinilmiş protein C direnci ve inflamasyon gibi çeşitli faktörler yer alır. İleri yaş, immobilité, cerrahi ve kalıtsal trombofili gibi venöz tromboembolizmin genel risk faktörlerine ek olarak, risk artışına katkıda bulunan multipl myeloma özgü ve tedavi ilişkili bazı faktörler de vardır. Deksametazon ya da çoklu ajan kemoterapileri ile kombine olarak talidomid ve lenalidomid tedavisi alan hastalarda venöz tromboembolizm riski yüksektir (81).

Myelom hastalarının %7'sinden daha azında hiperviskozite vardır (6). Hiperviskozite semptomları, özellikle oronazal alandan kanama, purpura, görme keskinliğinde azalma, retinopati, nörolojik semptomlar, dispne ve konjestif kalp yetmezliğidir (28).

1.1.6. Laboratuvar ve görüntüleme

Ortalama %80 hastada anemi tanı anında ya da hastalığın seyrinde gözlenir. Anemi genellikle normokrom normositik özelliktedir. Trombosit ve lökosit sayısı sıklıkla normal olmakla birlikte hastalığın seyrinde ve ileri evrelerde lökopeni ve trombositopeni görülebilir (6).

Çevresel kan yayması yapıldığında karakteristik kabul edilen “rulo formasyonu” gözlenir. Rulo formasyonu M proteinlerinin eritrosit yüzeylerini kaplaması sonucu eritrositlerin üstüste yığılması ile oluşur (28).

Eritrosit sedimentasyon hızı, serumda M protein olan hastalarda yüksektir ve tipik olarak >100 mm/saattir (28).

Hızlanmış hücre döngüsüne bağlı olarak hiperürisemi ya da laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği gözlenebilir. Yeni tanı multipl myelom hastalarının %7-11'inde artmış LDH düzeyi vardır (6, 28). Yüksek LDH düzeyi, kötü prognoz ve agresif hastalık göstergesidir (28).

Beta-2-mikroglobulin konsantrasyonu, multipl myelom için rutinde ulaşılabilen en güçlü ve en güvenilir prognostik faktördür. Sadece tümör yüküne değil aynı zamanda renal fonksiyona da bağlıdır. Yükselmiş beta-2-mikroglobulin düzeyi erken ölümü (28) ve aynı zamanda olaysız sağkalım ve toplam sağkalım gibi yüksek doz kemoterapi sonuçlarını da ön gördürebilir (28, 82, 83).

Multipl myelomlu hastaların elektroforetik incelemelerinde kan ve/veya idrarda artmış Ig hafif zincirleri (Bence Jones proteinleri) tespit edilir. Serum veya idrar elektroforezi yapıldığında monoklonal Ig sivri bir çıkış gösterir. Monoklonal Ig'nin tabiatını belirlemek için immünelektroforez veya immünfiksasyon uygulanır. Hastaların %97'inde protein elektroforezi ile serum veya idrarda intakt Ig veya serbest hafif zincir varlığı tespit edilebilmektedir (28). Serum protein elektroforezi hastaların %80'inde M proteinini gösterir. %10 hastada hipogamaglobulinemi vardır. Hastaların geri kalanında ise herhangi bir anormallik görülmez. Serum immünfiksasyonu ile hastaların %93'ünde M proteini saptanabilir. M proteinin tipi %52 oranında Ig G, % 21 oranında Ig A, %16 oranında sadece hafif zincir (Bence-Jones proteinürisi), %2 oranında Ig D ve % 2 oranında biklonal gammopati şeklindedir. Hastaların % 7'sinde tanıda serumda M proteini bulunmaz. İdrar immünfiksasyonu hastaların % 75'inde M proteinini gösterir. Hafif zincir tipi vakaların %65'inde kappa, %35' inde lambda'dır. Tanıda multipl myelomlu hastaların % 97'sinde immünfiksasyonla serum ve idrarda M proteini saptanır. Geriye kalan hastalar ise non-sekretuar myeloma sahiptir. Böbrek yetmezliğinin insidansı yalnızca hafif zincir sekrete eden myelomda diğer alt gruplara göre artmış iken nonsekretuar myelomda hafif zincir olmadığı için myelom böbreği de görülmez (6).

Myelomdaki plazma hücreleri matür, immatür veya plazmablastik olarak üç tiptir. Matür tipteki plazma hücreleri eksantrik çekirdekli, yoğun nükleer kromatinli, nükleolusu belirgin olmayan veya bulunmayan küçük hücrelerdir. İmmatür tipteki plazma hücreleri daha büyük, eksantrik çekirdeğe, daha az yoğun bir kromatin yapısına, belirgin nükleoluslara ve geniş sitoplazmaya sahip olurlar. Plazmablastların nükleositoplazmik

oranları nispeten yüksektir, nükleusları merkezi yerleşimli, nükleer kromatinleri dağınık, nükleolusları belirgin olur. Sıklıkla birden fazla hücre tipi bulunur. Genellikle hakim olan hücre tipi prognozu belirler; plazmablastik tip genellikle saldırgan bir seyrin göstergesidir (28).

Multipl myelom tanısı tipik olarak kemik iliği incelemesiyle doğrulanır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi multipl myelomun tanısal değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir bileşendir. Kemik iliği biyopsisinde myelomatöz infiltrasyon diffuz, fokal, interstisiyel veya bu şekillerin kombinasyonu halinde görülebilir (84). Kemik iliği tutulumu yama tarzında olabilir ve değişen derecelerde fibrozis bulunabilir (28). Bu nedenle bazı hastalara tekrar veya değişik alanlardan kemik iliği aspirasyon ve biopsisi gerekebilir. Plazma hücrelerinin sitoplazmalarında monoklonal immünglobulinin immünperoksidaz boyama ile saptanması otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, AIDS, karaciğer hastalığı veya enfeksiyonlara bağlı reaktif plazmositozdan ayırırda önemlidir (85).

Plazma hücre lezyonları sıklıkla patolojik kırıklara yol açarlar; bu kırıklar en çok vertebral kolonda görülür ama kortikal kısmında erozyon ve tahribat olan herhangi bir kemikte de olabilirler. Konvansiyonel radyografide, hastaların yaklaşık %75'inde zımba deliği şeklinde litik lezyonlar, osteoporoz ya da fraktürler görülür. En sık olarak, vertebralar, kafatası, kaburgalar, sternum, proksimal humerus ve femur tutulur (6, 28). Myelomatöz kemik lezyonlarının litik karaktere sahip olması nedeni ile konvansiyonel grafiler, teknesyum- 99m kemik sintigrafisine üstündür (28). BT ve MRG, konvansiyonel radyografiden çok daha duyarlıdır ve her ikisi de evre I myelomlu hastaların %40'ında spesifik lezyonları ortaya koymaktadır (86). BT'de trabeküler bozulma ile beraber >5 mm'lik lakünlerin varlığının saptanması myeloma duyarlı ve özgüldür (87). Normal radyografisi olan asemptomatik multipl myelomlu hastaların %50'sinde alt omurga MRG'de tümör ilişkili anormallikler saptanmaktadır (88). Nanni ve ark. (89) tarafından yapılan ve MRG ile pozitron emüsyon tomografi (PET) /BT'yi karşılaştıran bir çalışmada, hastaların %25'inde PET/BT, MRG'den daha fazla litik lezyon saptarken, yine hastaların %25'inde MRG, PET/BT'de gösterilemeyen omurgadaki infiltratif paternleri saptamıştır.

1.1.7. Tanı

Multipl myelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir (Tablo 1) (90)

Tablo 1. Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, “smoldering” multipl myelom ve multipl myelom için Uluslararası Myelom Çalışma Grubu kriterleri (90)

MGUS (Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati)
IgM dışı MGUS(IgG ve IgA) (Bütün kriterler karşılanmalı) •Serum M(monoklonal) protein <3 g/dl •Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı <%10*
IgM MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı) •Serum M protein <3 g/dl •Kemik iliğinde lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10*
Hafif zincir MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı) • Anormal serum FLC (serbest hafif zincir) oranı (<0,26 veya >1,65) • Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı >1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı <0,26 ise artmış lambda düzeyi) • İmmüfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı<%10* • İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması
SMM (Smoldering Multipl Myelom) • Serum M proteini ≥3 g/dL veya • İdrar M proteini ≥500 mg/24 saat ve/veya • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60* ve • Amiloidozun eşlik etmemesi ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması
Multipl Myelom • Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥%10* veya • Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve myelom tanımlayıcı olay varlığı: en az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

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

IMWG, CRAB bulgularını da revize etmiş ve myelom tanımlayıcı olaylar (MDE) olarak isimlendirmiştir (Tablo 2) (90)

Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar

SLİM kriterleri • (S)Kemik iliği plazma hücresi >%60 • (Li)Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100* • (M)Tüm vücut MR’da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı
CRAB belirti ve bulguları • (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyum laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dl üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl’nin üzerinde olması • (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensinin 40 ml/dk’nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dl’nin üzerinde olması • (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dl altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dl’nin altında olması • (B) Kemik lezyonları: Direk grafide,(MR),tüm vücut BT veya PET-BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

*Etkilenen serbest zincir düzeyi 10 mg/dl’nin üzerinde olmalıdır. MR: Manyetik rezonans, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi

1.1.8. Evreleme

Multipl myelom evrelemesinde “Uluslararası Evreleme Sistemi” (ISS) (Tablo 3) (91) ve Durie-Salmon evreleme sistemi (Tablo 5) (28) olmak üzere iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan en geniş kabul gören sistem olan ISS, LDH ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde (Tablo 4) revize edilmiştir. (92)

Tablo 3. Uluslararası evreleme sistemi (ISS) (91)

EVRE I Beta-2-mikroglobulin < 3.5 mg/l Albümin ≥ 3.5 g/dl
EVRE II Beta-2-mikroglobulin < 3.5 mg/l Albümin < 3.5 g/dl veya Beta-2-mikroglobulin 3.5-5.5 mg/l
EVRE III Beta-2-mikroglobulin > 5.5 mg/l

Tablo 4. Güncelleştirilmiş ISS (92)

ISS evre gruplarına ek olarak interfaz FISH ile kromozomal anomaliler: -Yüksek risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı -Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH: -Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi -Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi
Yeni risk modellemesi (R-ISS)(92) R-ISS evresi: 1.ISS evre 1 ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH 2.R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanamaması 3.ISS evre 3'e ek olarak ya FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

FISH: Floresan in situ hibridizasyon,

LDH: Laktat dehidrojenaz

Tablo 5. Durie-Salmon evreleme sistemi (28)

EVRE I Düşük tümör kitlesi (plazma hücre sayısı $<0.6 \times 10^{12}/m^2$) (Kriterlerin hepsi olmalı) 1.Hemoglobin >10 g/dl 2.Serum kalsiyumu <12 mg/dl 3.İskelet grafilerinde normal kemik yapısı veya sadece soliter plazmasitom 4.Düşük M komponent üretim oranları Ig G değeri <5 g/dl Ig A değeri <3 g/dl Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti <4 g/24 saat
EVRE II Orta tümör kitlesi (plazma hücre sayısı $0.6-1.2 \times 10^{12}/m^2$) Evre I'e de evre III'e de uymayanlar
EVREIII Yüksek tümör kitlesi (plazma hücre sayısı $>1.2 \times 10^{12}/m^2$) (Kriterlerin herhangi biri olmalı) 1.Hemoglobin $<8,5$ g/dl 2.Serum kalsiyumu >12 mg/dl 3.Yaygın litik kemik lezyonları 4.Yüksek M komponent üretim oranları Ig G değeri >7 g/dl Ig A değeri >5 g/dl Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti >12 g/24 saat Serum kreatinine göre alt sınıflama A: Serum kreatinin < 2 mg/dl, B: Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl

1.1.9. Prognostik faktörler

Konvansiyonel kemoterapinin kullanılması ile birlikte multipl myelomlu hastalarda ortalama sağkalım 65 yaş üstü hastalar için 2-3 yıl ve daha genç hastalar için 5-6 yıl arasında değişmektedir (93). Bununla beraber hem konak hem de tümörün özelliklerinden dolayı sağkalımda değişkenlik görülmektedir. İyi performans durumu ve genç yaşın iyi prognostik özellikler olduğu bilinmektedir. Serum beta-2-mikroglobulin düzeyi hem tümör kitlesini hem de renal fonksiyonları göstermesi itibari ile son yıllarda en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bildirilmiş diğer prognostik faktörler arasında hemoglobin düzeyi, hiperkalsemi, renal fonksiyon bozukluğu, düşük serum albümini, dolaşımda plazma hücre varlığı, plazma hücre işaretleme indeksi ya da akım sitometrisi ile değerlendirilen proliferatif durum ve plazmablastik morfoloji yer alır (93).

Geçtiğimiz 35 yıl içerisinde multipl myelom için birçok prognostik evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bununla beraber öne sürülen bu sistemlerin hiçbirisi tam olarak tatmin edici bulunmamıştır. Güncel olarak Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG), ISS adı altında iki kolayca ulaşılabilen parametre olan serum beta-2-mikroglobulin ve albümin düzeylerine dayanan bir evreleme sistemi geliştirmiştir. Bu prognostik sınıflama tüm yaş grupları ve hem konvansiyonel kemoterapi hem de yüksek doz terapi/otolog kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalar için kullanılabilmektedir (93).

Multipl myelomlu hastalarda en önemli prognostik faktör sitogenetik durumdur. Hiperdiploidi ya da ağır zincir Ig (Ig H) translokasyonu t(11;14) saptanan hastalar iyi ya da ortalama bir sağkalım gösterirler. Kötü sitogenetik özellikler arasında retinoblastom geni mutasyonu, 17p delesyonu ve Ig H translokasyonları t(4;14) ve t(14;16) yer alır (93-95).

Tedaviye yanıt da multipl myelomlu hastalarda önemli bir prognostik faktördür. Otolog kök hücre transplantasyonu yapılan ve sonrasında immünfiksasyon elektroforezi negatif tam yanıt görülen hastalarda olaysız sağkalım ve genel sağkalım, kısmi yanıt gösterenlere göre belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (96, 97). Ek olarak, güncel bir meta-analizde tam remisyonun progresyonsuz sağkalım ve uzun dönem sağkalım ile oldukça ilişkili olduğu gösterilmiştir (98).

İmmunmodulator ilaçlar talidomid ve lenalidomid ile protezom inhibitörü bortezomibin kullanılması ile birincil tedavi sonrası tam remisyon sağlanan hasta sayısı giderek artmaktadır. Transplant yapılmayan hasta gruplarındaki tam remisyon, olaysız sağkalım ve genel sağkalımın daha uzun süreler takibine ilişkin verilere ihtiyaç vardır (93).

1.1.10. Tedavi

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

Otolog kök hücre transplantasyonu 65-70 yaşından daha genç multipl myelomlu hastalar için öncül tedavilerin en önemli kısmını oluşturur (99-101). Hastalarda gözlenen iyileşmenin bu tedaviye mi yoksa hastaların özelliklerine mi bağlı olduğu halen araştırılmaktadır. Uzun dönem yanıt ve daha uzun sağkalım için tam remisyonun sağlanması en önemli adımdır. Diğer yandan, transplantasyon döneminde M protein düzeyi ile ölçülen başlangıç kemoterapisine duyarlılık, transplantasyon sonrası tam remisyonunun en önemli ön gördürücüsüdür. Konvansiyonel kemoterapi rejimleri ile indüksiyon yapılması sonrası sağlanan transplantasyon öncesi tam remisyon oranı %5-10 iken transplantasyon sonrası bu oran %35'tir ve ortalama sağkalım yaklaşık 6 yıldır (99). Talidomid ve deksametazon, vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD)'un yerini almakta ve transplant öncesi indüksiyon rejimi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, transplant öncesi tam remisyon oranı <%10'dur ve bu rejimlerin yüksek riskli sitogenetiği ya da ekstramedüller plazmasitomları olan hastalarda suboptimal olduğu düşünülmektedir (102). Bortezomib/deksametazon ile yapılan indüksiyon tedavisine ilişkin transplant öncesi tam remisyon oranı %12 iken transplant sonrası bu oran %33'tür (93).

Transplantasyon sonrası konsolidasyon ya da idame tedavilerde yeni ajanlar ön plana çıkmaktadır. Bunun yanında, transplantasyon sonrası talidomid, lenalidomid ya da bortezomib ile konsolidasyon yapılmasının tam remisyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. İki transplantasyon serisinde talidomid ile idame tedavi yapılmasının genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (93).

Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda uzun süreli tedavi büyük önem taşır (103, 104). Eğer hastanın t(4;14) translokasyonu varsa, transplantasyondan sonra da bir süre bortezomib tedavisine devam etmek, bu translokasyonun neden olduğu yüksek riskli önemli

ölçüde azaltır. Uygun hastalarda yan etkileri göz önünde bulundurulmak şartıyla lenalidomid veya bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır (105-107). Böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomib, nöropati öyküsü olan hastalarda ise lenalidomid içeren rejimler tercih edilebilir.

Multipl myelomlu genç hastalarda en iyi küratif yaklaşım allojenik transplantasyondur. Ancak allojenik transplantasyonun %30 ile %50 arasında değişen transplantasyon ilişkili mortalite riski olduğu bildirilmektedir. Bu mortalitenin azaltılması için düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri önerilmiş ve mortalite %10-20 oranlarına çekilmiştir. Akut ve kronik “graft-versus-host” hastalığı (GVHH) sıklığı sırasıyla %30 ve %60’tır. Transplantasyon sırasındaki düşük tümör yükü ve kronik GVHH gelişimi, sonucun en önemli ön gördürücüleridir (93).

Altmış beş yaş üzeri hastalar ya da komorbiditesi olan genç hastalar için standart tedavi uzun yıllardır melfalan ve prednizon, deksametazon temelli VAD benzeri rejimler ya da tek başına deksametazon idi. Son yıllarda talidomid, lenalidomid ve bortezomib bu tedavilerin yerini almıştır. Yaşlı hastalarda melfalan-prednizona kıyasla melfalan-prednizon talidomid ile daha yüksek yanıt oranları, daha uzun olaysız sağkalım ve genel sağkalım gözlenmektedir (108).

Multipl myelomda genellikle kür söz konusu olmayıp hastaların büyük bir çoğunluğu ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır. Relaps ya da refrakter multipl myelom hastalarında tek ajan talidomide yanıt oranları %30-40 arasındadır. Talidomid, deksametazon ve/veya sitotoksik ajanlarla kombine edildiğinde yanıt oranları %50’den %65’e yükselmektedir (109). Talidomid analogu lenalidomid daha iyi tolere edilir ve tek ilaç olarak relaps görüldürençli myelom hastalarının yaklaşık %40’ında objektif fayda sağlar. Deksametazon ile kombine edildiğinde hastaların %60’ında fayda sağlar. Lenalidomid ve deksametazon birlikte kullanıldıklarında tek başına deksametazona göre progresyon gerçekleşene kadar geçen süreyi kısaltır ve genel sağkalımı iyileştirir (110). İlerlemiş refrakter myelomlu hastalarda bortezomib ile yaklaşık %35’lik bir yanıt oranı elde edilmektedir. Bortezomibin genel yanıt oranı ve genel sağkalım üzerinde deksametazona üstün olduğu gösterilmiştir (111).

Kurtarma tedavisi seçimini belirleyen faktörler arasında başlangıçtaki tedavinin bileşenleri, birincil tedaviye yanıtın düzeyi ve süresi, performans durumu ve yaş, relapsın tipi ve önceden gözlenen toksisiteler yer alır (112).

Yüksek doz glukokortikoidler ve/veya sitotoksik ajanlar ile birlikte talidomid ya da lenalidomid alan hastalara tromboproflaksi verilmelidir (113). Talidomid ve bortezomib içeren rejimlerin en önemli yan etkisi periferik nöropatidir ve dikkatli doz azaltımını veya ilacın kesilmesini gerektirir (114). Bortezomib alan hastalara mutlak suretle asiklovir ile *herpes zoster* proflaksisi verilmelidir. İntravenöz bifosfonatlar (pamidronat, zoladronik asit veya klodronat) iskelet komplikasyonlarını önleyebilir ya da düzeltebilir. Bifosfonatların birincil tedavinin başlangıcından itibaren iki yıl süreyle uygulanması ve hastalığın aktif fazları sırasında da devamı önerilmektedir (115). Uzun dönem kullanımları çenede osteonekroza yol açabilmektedir. Serum hemoglobini 10 g/dl'nin altındaki hastalara hedef hemoglobin düzeyi <12 g/dl olacak şekilde eritropoietin tedavisi verilmesi Amerikan Hematoloji Cemiyeti ve Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti tarafından önerilmektedir (116) ancak tromboz açısından dikkatli olunmalıdır.

Hastalarda böbrek yetmezliğinin önlenmesi için nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı, yeterli hidrasyon sağlanmalı, hiperürisemi ve enfeksiyonlar etkin tedavi edilmeli ve üriner obstrüksiyon gelişimi engellenmelidir (117). Nefrolojik tedavi yukarıdaki faktörlerin düzeltilmesini, plazmaferez, diyaliz ve böbrek naklini içerir (117). Tedavide hedef kemoterapötik ajanlarla hastalığın remisyonunu sağlamaktır. Yeni tedavi ajanları (proteozom inhibitörü: bortezomib ve immünomodülatuarlar: talidomid ve lenalidomid), deksametazon ile kombine edilerek kullanıldıklarında böbrek hasarı geri dönebilmekte ve tedavi başarısı artmaktadır (118-122). Son dönemlerde, kronik böbrek yetmezliğinde yeni ajanlardan carfilzomib ve pomalidomid ile tedavide başarılı sonuçlar elde edilmiştir (123). Böbrek yetmezliği olan hastalarda plazmaferezin tedavide sadece hafif zincir yükünü azalttığı ve bu şekilde kemoterapi etkinliğini arttırdığı düşünülmektedir (124, 125). Myelom böbreğinde, periton diyalizi ve hemodiyaliz eşit derecede etkilidir. Diyaliz tedavisi ile böbrek fonksiyonları düzelen hastalarla, hiç böbrek fonksiyon bozukluğu olmayanların sağkalımı benzer bulunmuştur. Diyaliz bağımlılığını ve böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü; hiperkalsemi, beta-2 mikroglobülin ve proteinüri seviyesi ile kronik böbrek hastalığının evresinin etkilediği görülmüştür (126,

127). Son dönem böbrek hastalığı gelişen myelom hastalarında böbrek nakli, enfeksiyon ve nüks riski nedeniyle nadir uygulanmaktadır (128).

Multipl miyelomlu hastalarda tedaviye yanıt kriterleri Tablo 6’da belirtilmiştir (129).

Tablo 6. Uluslararası Myelom Çalışma Grubunun (IMWG) tedaviye yanıt kriterleri (129)

Yanıt kategorileri Yanıt kriterleri*
mTY Aşağıda tanımlanan TY’ye ek olarak; ●Normal serbest hafif zincir oranı ve ●İmmünflorasan ya da immünohistokimya ile kemik iliğinde klonal hücre olmaması
TY ●Serum ve idrarda negatif immünfiksasyon ve ●Yumuşak doku plazmasitomlarının kaybolması ve ●Kemik iliğinde plazma hücrelerinin $\leq 5\%$ olması
ÇİKY ●Serum ve idrarda immünfiksasyon ile saptanabilen ancak elektroforez ile saptanamayan M proteini varlığı ya da ●Serum M proteininde $\geq 90\%$ ve üzerinde azalmaya ek olarak idrar M proteini düzeyinin < 100 mg/24 saat olması
KY ●Serum M proteininde $\geq 50\%$ azalma ve 24 saatlik idrar M proteininde $\geq 90\%$ azalma ya da < 200 mg/24saat olması ●Eğer serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa serum serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki farkta $\geq 50\%$ azalma ●Eğer hem serum ve idrar M proteini hem de serum serbest hafif zinciri ölçülemiyorsa plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ azalma (başlangıç kemik iliği plazma hücresi oranı $\geq 30\%$ olmalı) ●Başlangıçta yumuşak doku plazmasitomları varsa boyutlarında $\geq 50\%$ azalma

mTY: Mükemmel tam yanıt; **TY:** Tam yanıt; **ÇİKY:** Çok iyi kısmi yanıt; **KY:** Kısmi yanıt.

*Bütün yanıt kategorileri, herhangi yeni bir tedavinin uygulanmasından önce herhangi bir zamanda yapılan iki ardışık değerlendirme gerektirir; aynı zamanda tüm kategoriler, eğer radyografik incelemeler yapılmışsa, progresif ya da yeni kemik lezyonunun bilinen kanıtının olmamasını da gerektirir. Radyografik incelemeler, bu yanıt şartlarını yerine getirmek için zorunlu değildir.

1.2. MULTİPLE MYELOM VE BÖBREK

Multipl myelomda böbrek yetmezliği tedavide zorluklara yol açan önemli bir prognostik faktördür. Tanıda sıklıkla serum kreatinin değeri kullanılmakla birlikte özellikle hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği bulunanlarda glomerüler filtrasyon değeri (GFD) daha doğru bilgi vermektedir. Böbrek yetmezliği sınırı olarak serum kreatinin değeri 2 mg/dl kullanılmaktadır ve orta derecede böbrek yetmezliğine tekabül etmektedir. Fakat daha az sıklıkta böbrek yetmezliği sınırını 1,5mg/dl kabul eden yayınlar mevcuttur. Bu nedenle multipl myelomlu hastalarda böbrek yetmezliği sıklığı tanıma bağlı olarak %50'ye kadar yükselmektedir (8) ve bu hastaların %10'unda tanı anında renal replasman tedavisi ihtiyacı olmaktadır (9).

Multipl myelomda tanı anında tespit edilen böbrek hasarının nedenleri çeşitli olup (Tablo 7), 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 (130).

Tablo 7. Multipl myelomda böbrek hasarı (131)

Fonksiyonel tübüler anomaliler
Fanconi Sendromu Konsantrasyon bozuklukları Distal renal tübüler asidoz Hiperkalsemik nefropati Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri
Yapısal anomaliler
Myelom böbreği (kronik tubulointerstisyel nefropati) Akut silendir nefropatisi Glomerülopati Monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit Hafif zincir depo hastalığı AL Amiloidozis Fibriler glomerülonefrit
Vasküler lezyonlar
Plazma hücre infiltrasyonu
Diğer Nedenler
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 multipl myeloma 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. Multipl myelomda gözlenen hafif zincir depo hastalığı, amiloidoz veya edinilmiş erişkin tip Fanconi sendromu kimi zaman birlikte gelişebilen diğer klinikopatolojik durumlardır (130).

1.2.1. 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. Hafif zincirler kappa (κ) ve lambda (λ) olmak üzere iki tiptir ve ağır zincirlere Ig meydana getirmek üzere kovalent bağlarla bağlanırlar (132). Hafif zincirler, ağır zincirlerden bir miktar fazla üretilir ve sağlıklı insan serumunda çok az miktarda bulunurlar (133, 134). Serbest hafif zincirlerin monomerik büyüklüğü yaklaşık olarak 22-25 kDa 'dur (131). Serbest hafif zincir düzeyi ölçümünde normal değer aralığı, serbest kappa (κ) hafif zincir için 3,3-19,4 mg/L iken serbest lambda (λ) hafif zincir için 5,7-26,3 mg/L'dir (135).

Serbest hafif zincirlerin metabolizması böbrekler yolu ile olur. Hafif zincirler glomerüler 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 (136). Sağlıklı bireylerde günlük hafif zincir üretimi 0,5-1 gr/gün iken böbreklerin hafif zincir metabolizma kapasitesi 10-30 gr/gündür (12). Böbrek fonksiyonları normal sınırlarda ve aşırı miktarda üretim yok ise idrarda 1-10 mg/gün hafif zincir tespit edilir (133). Böbrek yetmezliğinde azalmış metabolizma nedeni ile ve multipl myelom gibi B hücre proliferatif hastalıkları, romatoid artrit, Sjögren sendromu, multipl skleroz ve sistemik lupus eritematozis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış üretim sonucu serbest hafif zincir serum düzeyleri artar (136). Böbrek yetmezliğinde kappa ve lambda hafif zinciri birlikte yükselir. Multipl 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 inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve nekroz, apoptoz ile sonuçlanabilir. Hafif zincir üretimi proksimal tübül hücrelerinin endositoz kapasitesini aştığında ise tübüllerde konsantrasyonu artar. Tübüllerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile reaksiyona girerek tübüler silendir oluşturur (130, 131).

Hafif zincirlerin nefrotoksitesi çeşitlilik göstermektedir. Nefrotoksiteyi belirleyen ise hafif zincirlerin değişken bölgesidir (130). Kappa ve lambda hafif zincirin her ikisi de nefrotoksik olmakla birlikte eşlik ettikleri klinik tablolardaki sıklıkları

farklıdır. Lambda hafif zincir AL amiloidozla daha sık görülmekte iken, Fanconi Sendromunda kappa hafif zincir daha sık birliktelik gösterir (131).

1.2.2. Myelom böbreği

Multipl myeloma eşlik eden en sık böbrek tutulum şeklidir. Genellikle akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuru gerçekleşir. Patolojik incelemede distal tübüler silendirlere eşlik eden proksimal tübüler atrofi, tübülointerstisyel fibrozis ile karakterize kronik tübülointerstisyel nefropati izlenir. Glomerül etkilenmediğinden idrarda serbest hafif zincir (Bence-Jones proteinüri) tespit edilir (127, 130, 131, 137).

Multipl 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. Tübüllerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile tübüler silendir oluşturarak tübüler obstrüksiyona neden olurlar (130, 131). Tübüler obstrüksiyon intraluminal basınç artışına ve bu nedenle glomerüler filtrasyon değerinde ve interstisyel kan akımında düşüğe neden olur. Böbrek fonksiyonunun azalması ile hafif zincirlerin tübüler 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 tübüler silendir oluşumunu artırır (130, 137).

Myelom böbreği oluşumunda diğer mekanizma hafif zincirlerin endositozu ile başlar. Proksimal tubul hücrelerinden, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa 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 (130, 137).

Ayrıca hafif zincirlerin artmış miktarda endositozu tübüler hücre nekrozu yaparak böbrek fonksiyon bozukluğu ciddiyetini artırır (130, 131, 137).

Multipl 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 nefroatisidir. Genellikle tabloya dehidratasyon, kontrast maruziyeti ve hiperkalsemi eşlik eder. Kontrast madde kullanımı öncesinde ve sonrasında yeterli hidrasyon ile komplikasyon önlenabilir. Akut silendir

nefropatisinde yoğun tedavinin yanında plazmaferez öneren küçük çaplı çalışmalar mevcuttur (131).

1.2.3. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, multipl myelomda görülen böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında ikinci sırayı alır (10). Multipl myelomda hiperkalsemi, IL -1 β , paratiroid hormon benzeri peptid, IL-6 ve lenfotoksinler gibi bir grup sitokinin etkileri ile artmış kemik rezorbsiyonuna bağlı gelişir (4, 76, 138, 139). Hiperkalsemi, böbreğin konsantrasyon kabiliyetini bozar, renal kan akımını renal vazokonsantrüksiyona neden olarak azaltır ve diürezisi artırır. Artan diürez ile hipovolemi ve prerenal azotemiye neden olur. Konsantrasyon ve azalmış idrar akımı silendir gelişimini artırır. Sonuç olarak hiperkalsemi silendir nefropatisine bağlı gelişen böbrek hasarını artırır.

Hiperkalsemi, genellikle hidrasyona ve kemoterapiye iyi yanıt verir. Loop diüretikleri de hiperkalsemide etkili olmakla birlikte hastada övolemi sağlanmadan uygulanması renal hasarı artırır. Bifosfonatların etkisi ilk birkaç gün içinde izlenir ve yineleyen uygulamalar ile hiperkalseminin tekrarlaması önlenir (140). Maligniteye bağlı hiperkalsemide etkili tedavi seçeneklerinden olan bifosfonatlar Multipl myeloma bağlı akut böbrek yetmezliğinde dikkatle kullanılmalı. Bifosfonatların böbrek toksisitesi olması ve uygulama ardından gelişebilen hipokalsemi önemli komplikasyonlarıdır.

1.2.4. Hafif zincir depo hastalığı ve AL amiloidozis

Hafif zincir depo hastalığı ve AL amiloidozis glomerüler tutulum gösterir. Hafif zincir glomerülopatisi Ig birikimi ile oluşur. Immünglobulin birikimi AL amiloid yapısında olabilir. Her iki formda da en belirgin özellik nonselektif proteinüridir.

Amiloid, hafif zincirlerin değişken bölgesinden oluşan fibriler yapıda birikimlerdir (141). Amiloidozisde nefrotik düzeyde proteinüri yanında vakaların ancak %20'inde tanı anında böbrek yetmezliği görülür (142). Kesin tanı için biyopsi ile patolojik inceleme gereklidir. Daha kolay elde edilebilen subkutan yağ dokusu ve rektal biyopsi, kemik iliği biyopsisi veya böbrek biyopsisi seçenekler arasındadır.

Hafif zincir depo hastalığında hafif zincir birikimleri fibriler değil granüler biçimdedir ve amiloid gibi Kongo kırmızısı ile boyanma göstermez (143). Hafif zincir birikimi esas olarak mezengiumda ve ayrıca arterioller ve kapillerde de izlenebilir. İmmunfloresan ile genellikle lineer peritübüler ve mezengial nodüller, bazal membran,

bowman kapsülü, vasküler yapılarda, interstisyumda hafif zincir birikimi izlenir. Eşlik eden interstisyel fibrozis değişmeyen bulgularındandır (144). Amiloidozisten farklı olarak hastaların tamamına yakınında başvuruda nefrotik sendroma eşlik eden böbrek yetmezliği bulunur ve böbrek dışı organ tutulumu daha azdır. Hafif zincir depo hastalığında daha çok kappa tipi hafif zincir birikimi görülürken (144), amiloidoziste vakaların %80'inde lambda tipi hafif zincir tespit edilir (142).

1.2.5. 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 tübül membran taşıyıcılarını (Na-K-ATPase) etkilediği düşünülmektedir (130, 145). Hastaların %90'ında kappa hafif zincir tespit edilir.

Glikozüri, aminoasidüri, hipopotasemi, hipofosfatemi, hipouürisemi ve proksimal renal tübüler asidoz ile seyrederek (145). Erişkin hastalarda tespit edilen proksimal renal tübüler asidozun en sık nedeni multipl myelomdur (131). Çoğu hastada semptom yoktur. En sık klinik bulgu osteoporoz ve yavaş seyirli böbrek yetmezliğidir (130).

Hafif zincir proteinürisi tespit edilen multipl myelom hastalarında poliüri, polidipsi ile seyreden idrar konsantrasyon defekti görülebilir. Tübülointerstisyel değişiklikler ve antidiüretik hormona yanıtızsızlık nedeni ile gelişen nefrojenik diabetes insipitus patogeneizde suçlanmaktadır (146).

Multipl myelomda, hafif zincir proteinürisi olan hastalarda nadir olmakla birlikte distal tip renal tübüler asidoz görülebilmektedir (147).

1.2.6. Multipl myelomda diğer böbrek yetmezliği nedenleri

Damar tutulumu genellikle glomerüllerle birlikte arterioller, küçük ve orta boy arterlerdedir. Amiloid veya granüler tarzda hafif zincir birikimi damar duvarında izlenir. Bunun yanında böbrek yetmezliği tablosunda proliferatif ve proliferatif olmayan vaskülopati de izlenebilir (148).

Plazma hücreleri ile böbrek parankim infiltrasyonu, hiperviskositeye bağlı böbrek hasarı ve ürik aside bağlı nefropati nadiren gelişir. Hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve

allopurinol kullanımı hiperürisemi ile mücadelede başarı ile kullanılmakta ve günümüzde mulyıpl myelomda ürik aside bağı nefropati görölmesini engellemektedir (85, 127, 149, 150).

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 (131).



2. AMAÇ

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Hematoloji Bilim Dalları'nda 1999-2016 yılları arasında multipl myelom tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda gelişen böbrek yetmezliğinin özelliklerini (sıklığı, demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları), böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörleri ve böbrek yetmezliğinin renal sağkalım ve hasta sağkalımı üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.



3. HASTALAR ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Hematoloji Bilim Dalı'nda 1999-2016 yılları arasında multipl myelom tanısı ile takip ve tedavi edilirken böbrek yetmezliği gelişen hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak aynı araştırmacı tarafından incelendi. 18 yaşından büyük multipl myelom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilirken; MGUS, Waldenström Makroglobulinemisi gibi diğer plazma hücre hastalıkları tanısı alan hastalar dahil edilmedi. Dosyalarında yeterli veri ve takip süresi bulunmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Böbrek yetmezliği olan multipl myelom hastalarının demografik özellikleri, ek hastalıkları, yakınmaları, fizik muayene, laboratuvar, direk grafi, böbrek ultrasonografi ve böbrek biyopsi bulguları, tanı anında MM evresi, böbrek yetersizliğini etkileyen risk faktörleri, böbrek yetersizliği ortaya çıktığı anda aldıkları tedavi ve yanıtlar, renal sağkalım ve hasta sağkalımı hasta dosyalarından kaydedildi.

Demografik özellikler olarak aşağıda belirtilen parametreler incelendi:

- Yaş
- Cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- Ailedeki malignite öyküsü

Ailelerinde saptanmış solid maligniteler, multipl myelom ve diğer hematolojik maligniteler kaydedildi.

Hastaların başvuru semptomları, semptomların başladığı tarih ve multipl myelom tanısı aldıkları tarih öğrenildi. Hastalık yakınmaları ve ek hastalıkları kaydedildi:

- Hastalığa ait başlangıç yakınmaları (anemi semptomları, kemik ağrısı, enfeksiyon, kilo kaybı, kanama bulguları, renal yetersizlik bulguları, nörolojik semptomlar)
- Komorbid hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, nefrolitiazis, maligniteler) ve diğer ek hastalıklar

Hasta dosyalarından kullanılan ilaçlar kaydedildi:

- Antihipertansif tedavi
- Nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanımı
- Antiosteoporotik
- Oral antidiyabetiklerin kullanımı

Fizik muayene bulguları olarak kaydedilenler :

- Kan basıncı

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Eighth Joint National Committee (JNC 8) kriterlerinde belirtildiği üzere, ev ve poliklinik ölçüm ortalamalarına göre sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanılması hipertansiyon olarak kabul edildi.

- Vücut kitle indeksi (VKİ)

VKİ, vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı.

Tanı anında laboratuvar bulguları olarak incelenen parametreler:

- Serum üre, kreatinin
- 24 saatlik idrarla ölçülen kreatinin klerensi (Ccr) veya kreatinin temelli formüllerde hesaplanan glomerüler filtrasyon değeri (eGFR)
- 24 saatlik idrarda protein miktarı
- Tam idrar tahlili
- Serum albümin, protein, globulin
- C reaktif protein (CRP)
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)
- Açlık glikoz düzeyleri
- Ig G, A, M düzeyleri
- Serum serbest hafif zincir düzeyleri
- Beta-2 mikroglobülin
- Üriner ultrasonografi tetkiki

Böbrek bulguları ekojenite artışı, böbrek boyutları büyük, böbrek boyutları küçük ve normal olarak dört grupta değerlendirildi.

- Kan sayımı (hemoglobin, lökosit, trombosit)
- Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor
- Alkalen fosfataz
- Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Laktat dedidrogenaz (LDH)
- Serum ürik asit
- Kemik iliği biyopsisi (KİB) de plazma hücre oranı
- Kemik direk grafileri

Direk grafide litik lezyonlar olarak kosta, vertebra, kafatası, pelvis, alt ekstremiteler ve üst ekstremiteler değerlendirildi.

Hasta dosyalarından monoklonal protein tipleri ve multipl myelom evrelemesi kaydedildi:

Monoklonal protein tipleri (Ig G lambda, Ig G kappa, Ig M lambda, Ig M kappa, Ig A lambda, Ig A kappa, Ig D lambda, Ig D kappa, biklonal, lambda hafif zincir, kappa hafif zincir) ve iki evreleme sistemine göre evreleri (Durie-Salmon ve ISS) değerlendirildi.

Böbrek tutulumu ve kaydedilen veriler:

Kreatinin klirensinin 60 ml/dak'nın altında olması veya serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl ve üzerinde olması böbrek yetersizliği olarak değerlendirildi. Kreatinin klirensi bakılmayan hastalarda eGFD, MDRD formülü ile hesaplandı.

Tanı tarihi ile böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış tarihi arasındaki süre değerlendirildi. Tanı anında böbrek yetmezliği olanlar ve relaps/refrakter myelom hastalarında böbrek yetmezliğinin ortaya çıkma tarihleri kaydedildi.

Böbrek yetmezliği ortaya çıktığı andaki serum üre, kreatinin, 24 saatlik idrarla ölçülen Ccr, 24 saatlik idrarda protein miktarı, CRP, serum albümin, kan sayımı (hemoglobin, lökosit, trombosit), serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor gibi laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Böbrek biyopsisi olan hastaların biyopsi sonuçları kaydedildi.

Böbrek yetmezliği risk faktörleri (sepsis, dehidratasyon, kalp yetmezliği, analjezik, kontrast madde ve bifosfanat kullanımı) kaydedildi.

Böbrek yetmezliği geliştiği anda aldıkları indüksiyon tedavisi ve yanıtları kaydedildi. Tedavi sonrasında multipl myelom tedavi yanıt değerlendirmesi IMWG ölçütlerine göre yapıldı. Yanıt değerlendirmesi en az iki kür tedavi almış hastalarda yapıldı. IMWG'ye göre tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt ve kısmi yanıt tespit edilen hastalar yanıt alınmış olarak kabul edildi. İlk iki ay içinde ölen, tanı sonrası takipten çıkan ve iki kür kemoterapi tamamlanmaması nedeni ile tedavi yanıtı değerlendirilemeyen hastalar istatistiksel analize alınmadı. Böbrek yetmezliği ile tedavi yanıtı ve böbrek yetmezliğinden çıkış ile tedavi yanıtı arasında ilişki araştırıldı.

Böbrek yetersizliği ortaya çıkan hastalarda otolog kök hücre transplantasyonu yapılanlar ve transplantasyon tarihi kaydedildi.

Takipte serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl'nin altına düşmesi böbrek yetersizliğinden çıkış olarak tanımlandı ve bu döneme kadar geçen süre belirlendi.

Renal sağkalım

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), GFD'nin 15 ml/dk/1,73m² ve altındaki değerler olarak kabul edildi. Renal replasman tedavi şekli (hemodiyaliz, periton diyalizi veya transplantasyon) ve renal replasman tedavisine başlama tarihleri hasta dosyalarından kaydedildi.

Hasta sağkalımı;

Ölen hastaların ölüm tarihleri kaydedildi.

İstatistiksel yöntem:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi, Fisher's Exact test ve Yates' Continuity Correction test (Yates' düzeltilmeli Ki-kare) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Sağkalım değerlendirmelerinde Kaplan Meire analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Etik kurul onayı:

Bu çalışmanın İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından yapılan değeriendirme sonucunda tıbbi etik açısından uygun bulunduğu, kurulun 10.04.2015 tarihli ve 83045809/604.01/02-108615 sayılı yazısında belirtilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmada 1999-2016 tarihlerinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Hematoloji Bilim Dalları'nda multipl myelom tanısı alan 955 hastanın dosyaları incelendi. Multipl myelom tanısı alan hastaların 217 tanesinde ; %40,1'i (n=87) kadın, %59,9'u (n=130) erkek olmak üzere böbrek yetmezliği saptandı. Böbrek yetmezliği saptanan olguların yaşları 30 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama 62,20±11,68 yıldır.

Olguların demografik özellikleri ve sağkalım durumları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Demografik özellikler ve sağkalım durumları

		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Yaş (yıl)		30-86 (63)	62.20±11.68
		N	%
Cinsiyet	Erkek	130	59.9
	Kadın	87	40.1
Sigara kullanımı		57	26.3
Alkol kullanımı		18	8.3
Ailede malinite öyküsü	Yok	193	88.9
	Solid malinite	23	10.6
	Hematolojik malinite	1	0.5
Hasta sağkalım durumu	Yaşıyor	74	34.1
	Ölü	135	62.2
	Bilinmiyor	8	3.7
Sağkalım süresi (yıl)		1-16 (3)	4.12±3.27

Olguların fizik muayene bulguları, kullandıkları ilaçlar, komorbid hastalıkları ve semptomları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Fizik muayene bulguları, kullanılan ilaçlar, komorbid hastalıklar ve semptomlar

		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Sistolik kan basıncı (mm Hg)		90-190 (130)	130,56±18,64
Diastolik kan basıncı (mm Hg)		50-110 (80)	78,27±11,52
Ortalama arter kan basıncı (mm Hg)		63-130 (97)	95,73±13,12
VKI (kg/m²)		17.5-48 (26.1)	26.92±5.37
Komorbid hastalıklar	Yok	65	30.0
	Var	152	70.0
	Diabetes mellitus	38	17.5
	Hipertansiyon	86	39.6
	Konjestif kalp yetmezliği	10	4.6
	Nefrolitiazis	4	1.8
	Malinite	15	6.9
	Koroner arter hastalığı	18	8.3
	Kronik böbrek yetmezliği	15	6.9
	Diğer hastalıklar	68	31.3
İlaçlar	Yok	97	44.7
	Var	120	55.3
	Antihipertansifler	95	43.8
	Nonsteroid antiinflatuarlar	19	8.8
	Antiosteoporotik ilaçlar	7	3.2
	Oral antidiyabetikler	25	11.5
Semptomlar	Yok	49	22.6
	Var	168	77.4
	Anemi semptomları	67	30.9
	Kemik ağrısı	110	50.7
	Kilo kaybı	20	9.2
	Kanama	1	0.5
	Renal yetmezlik semptomları	17	7.8
	Nörolojik semptomlar	17	7.8

Olguların monoklonal protein tipleri ve hastalık evreleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Monoklonal protein tipi ve hastalık evreleri

		N	%
Monoklonal protein tipi	Ig G lambda	44	20.3
	Ig G kappa	60	27.6
	Iga A lambda	17	7.8
	Ig A kappa	24	11.1
	Ig D lambda	5	2.3
	Nonsekretuvar	1	0.5
	Lambda hafif zincir	33	15.2
	Kappa hafif zincir	33	15.2
Durie Salmon evresi	1a	7	3.2
	1b	2	0.9
	2a	39	18.1
	2b	22	10.2
	3a	72	33.3
	3b	74	34.3
ISS evresi	Evre 1	32	15.8
	Evre 2	74	36.7
	Evre 3	96	47.5

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi

Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ve tedavileri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedaviler

		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş		30-86 (63)	63.00±11.54
Böbrek yetmezliği ortaya çıkma süresi(ay)		0-10 (0)	0.80±1.87
		n	%
Böbrek yetmezliği ortaya çıkış anı	Tanı anında	156	71.9
	Relaps/refraktör	61	28.1
Böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkili risk faktörleri		73	33.6
	Analjezik kullanımı	11	5.1
	Sepsis	20	9.2
	Kontrast madde kullanımı	5	2.3
	Bifosfanat kullanımı	28	12.9
	Dehidratasyon	25	11.5
	Kalp yetmezliği	11	5.1
Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında alınan tedaviler	Melfelan+prednizolon	23	10.6
	Vinkristin+adriamisin+deksametazon	61	28.1
	Yüksek doz deksametazon	8	3.7
	Melfelan+ prednizolon+ talidomid	4	1.8
	Bortezomib bazlı rejimler	78	35.9
	Talidomid bazlı rejimler	16	7.4
	Lenalidomid bazlı rejimler	12	5.6
	Bendamustin	2	0.9
	Tedavi yok	13	6.0

Olguların tedavi sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tedavi sonuçları

		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Böbrek yetmezliğinden çıkış süresi (ay)		1-10 (1)	2.02±1.80
		N	%
Tedaviye myelom yanıtı (n=204)	Yanıtlı	96	47,1
	Yanıtızsız	108	52,9
İndüksiyon tedavisi sonrası böbrek yetmezliğinden çıkan hastalar	Çıkış var	86	39,8
	Çıkış yok	130	60,2
Hemodiyaliz yapılan hastalar	Hemodiyaliz (+)	56	25,8
	Hemodiyaliz (-)	161	74,2
Hemodiyalizden çıkış (n=161)	Çıkış var	19	33,9
	Çıkış yok	37	66,1
OKİT yapılan hastalar	OKİT yapıldı	51	23,5
	OKİT yapılmadı	166	76,5
Son dönem böbrek yetmezliği		45	20,7

OKİT : Otolog kök hücre transplantasyonu

Olguların görüntüleme yöntemleri Tablo 13’de, laboratuvar sonuçları Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 13. Görüntüleme yöntemleri

		N	%
Kemik grafilerinde litik lezyon saptanan yerler	Kosta	92	42,4
	Vertebra	18	8,3
	Kafatası	56	25,8
	Pelvis	48	22,1
	Alt ekstremit	23	10,6
	Üst ekstremit	17	7,8
		23	10,6
Üriner sistem ultrasonografi sonuçları (n=117)	Ekojenite artmış	49	49,0
	Normal	51	51,0
Renal biyopsi sonuçları(n=9)	AL Amiloidoz	2	22,2
	Plazma hücre infiltrasyonu-silendir nefropati	5	55,6
	Tubuler atrofi ve fibroz	2	22,2

Tablo 14. Hastaların tanı anında ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığındaki laboratuvar değerleri

	Tanı anında		Böbrek yetersizliği ortaya çıktığında	
	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Üre (mg/dl)	8-272 (56)	69.56±45.02	21-966 (67)	86.61±77.40
Kreatinin (mg/dl)	0.6-13.3 (1.8)	2.46±2.11	1-13.3 (2)	3.00±2.29
Kalsiyum (mg/dl)	6.5-15.4 (9.4)	9.64±1.41	6.1-15.4 (9.3)	9.54±1.60
Na (mEq/L)	122-148 (138)	137.49±4.36	115-156 (137)	137.01±4.86
K (mEq/L)	2.3-9.3 (4.4)	4.38±0.80	2.4-9.3 (4.4)	4.40±0.84
CRP (mg/l)	0.1-215 (6)	16.87±28.52	0.1-180 (7)	19.89±29.31
Hb (gr/dl)	4.4-14.6 (9.8)	9.81±2.05	4.4-14 (9.5)	9.60±1.97
Lökosit(x1000/ mm ³)	1.3-29.9 (6.2)	6.91±3.47	1320- 29900(6160)	6924.72±3963.64
PLT (mm ³)	25600-505000 (201000)	215053.52±86325.42	16000- 2720000 (190000)	222846.95±231174.01
Ürik asit (mg/dl)	1.1-17 (6.5)	6.80±2.58	1.1-17 (6.6)	6.84±2.64
Fosfor (mg/dl)	1.2-8.6 (3.9)	4.11±1.30	1.2-8.6 (3.9)	4.11±1.28
Albümin(gr/dl)	1.1-5.1 (3.5)	3.45±0.74	1.1-5.1 (3.5)	3.43±0.73
24 s. İdrar GFD (ml/dak)	3-132 (36)	41.79±26.65	3-93 (30)	30.07±15.93
24 s. İdrar Protein (mg/gün)	51-13500 (1140)	2431.60±2901.09	51-9775 (1360)	2214.92±2314.95
LDH (IU/l)	30-959 (199)	246.73±144.99		
Glikoz (mg/dl)	55-371 (98)	105.10±33.99		
ALT (IU/l)	4-115 (16)	20.54±15.71		
AST (IU/l)	2-141 (18)	21.91±16.40		
Total bilirubin (mg/dl)	0.2-4.7 (0.5)	0.58±0.45		
Alkalen fosfataz (IU/l)	10-563 (69)	89.94±65.33		
Ig G (mg/dl)	17-13032(1325)	2616.22±2825.67		
Kappa (mg/dl)	1.5-20400 (207.5)	1254.79±2806.52		
Ig A (mg/dl)	9-9791 (54.5)	834.81±1932.98		
Ig M (mg/dl)	3-2820 (18.7)	53.49±204.55		
Globülin (mg/dl)	1.6-12.2 (4.3)	4.90±2.25		
Ig lambda (mg/dl)	0.2-11200 (94)	596.11±1366.02		
ß2 mikroglobulin (mg/l)	0.3-15 (4.1)	4.82±3.16		
ESH (mm/saat)	7-600 (100)	94.89±57.98		
KİB (%)	1-98 (27)	31.57±24.20		
İdrar ph	2-8 (5.5)	5.62±0.82		
İdrar dansite	1000-1030 (1011)	1013.98±6.99		

GFD: Glomeruler Filtrasyon Değeri, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C Reaktif Protein, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit, AST: Aspartat Aminotransferaz, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, KİB: Kemik İliği Biyopsisi

MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Çalışmaya alınan 217 hastadan 135'inin öldüğü tespit edildi. 8 hastanın son durumu ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Mortalite ile ilişkili faktörler Tablo 15, 16, 17, 18, 19, 20 ve 21'de sunulmuştur.

Tablo 15. Demografik Özellikler- Mortalite ilişkisi

		Mortalite (-) (n=74)	Mortalite (+) (n=135)	p
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	30-83 (61)	35-86 (64)	^a 0.017*
	Ort±Ss	59.72±11.51	63.77±11.66	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	44 (59.5)	80 (59.3)	^b 0.978
	Kadın	30 (40.5)	55 (40.7)	
Sigara kullanımı; n (%)		23 (31.1)	30 (22.2)	^c 0.214
Alkol kullanımı; n (%)		8 (10.8)	10 (7.4)	^c 0.561
Ailede malinite öyküsü	Yok	66 (89.2)	121 (89.6)	^c 1.000
	Var	8 (10.8)	14 (10.4)	

^aStudent-t Test ^bPearson Chi-Square Test ^cYates' Continuity Correction Test *p<0,05

Mortalite görülen olguların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,017; p<0,05).

Cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve ailede malinite öyküsü varlığına göre mortalite görülen ve görülmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (p>0,05).

Tablo 16.Fizik muayene bulguları, kullanılan ilaçlar, komorbid hastalıklar ve semptomlar-Mortalite ilişkisi

		Mortalite (-) (n=74)	Mortalite (+) (n=135)	p
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-180 (130)	90-190 (130)	^d 0.165
	<i>Ort±Ss</i>	128.61±18.44	132.20±18.83	
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	50-110 (80)	50-110 (80)	^d 0.209
	<i>Ort±Ss</i>	77.59±10.80	79.18±12.05	
Ortalama arter basıncı (mm Hg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-130 (93)	63-130 (97)	^a 0.343
	<i>Ort±Ss</i>	94.59±12.75	96.76±13.52	
VKI (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17.9-48 (26.2)	17.5-39.9 (26)	^a 0.513
	<i>Ort±Ss</i>	27.27±5.47	26.67±5.27	
Komorbid hastalıklar; n (%)	Yok	26 (35.1)	38 (28.1)	^b 0.295
	Var	48 (64.9)	97 (71.9)	
İlaç kullanımı; n (%)	Yok	37 (50.0)	58 (43.0)	^b 0.329
	Var	37 (50.0)	77 (57.0)	
Semptom; n (%)	Yok	14 (18.9)	35 (25.9)	^c 0.331
	Var	60 (81.1)	100 (74.1)	

^aStudent-t Test ^bPearson Chi-Square Test ^cYates' Continuity Correction Test ^dMann Whitney U Test

Olguların sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları, vücut kitle indeksleri, komorbid hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve semptom varlığına göre mortalite görülen ve görülmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 17. Monoklonal protein tipi ve hastalık evreleri-Mortalite ilişkisi

		Mortalite (-) (n=74)	Mortalite (+) (n=135)	p
Monoklonal protein tipi; n (%)	Ig G lambda	15 (35.7)	27 (64.3)	^e0.987
	Ig G kappa	23 (38.3)	37 (61.7)	
	Ig A lambda	5 (29.48)	12 (70.6)	
	Ig A kappa	7 (31.8)	15 (68.2)	
	Ig D lambda	1 (25.0)	3 (75.0)	
	Nonsekretuar	0 (0)	1 (100)	
	Lambda hafif zincir	10 (32.3)	21 (67.7)	
	Kappa hafif zincir	13 (40.6)	19 (59.4)	
Durie Salmon evresi; n (%)	1a	2 (28.6)	5 (71.4)	^e0.577
	1b	1 (50.0)	1 (50.0)	
	2a	13 (36.1)	23 (63.9)	
	2b	6 (28.6)	15 (71.4)	
	3a	30 (43.5)	39 (56.5)	
	3b	22 (30.1)	51 (69.9)	
ISS evresi; n (%)	Evre 1	16 (49.2)	16 (50.8)	^b0.090
	Evre 2	21 (28.4)	53 (71.6)	
	Evre 3	35 (38.5)	56 (61.5)	

^bPearson Chi-Square Test^cYates' Continuity Correction Test^eFisher Freeman Halton Test

ISS : Uluslararası Evreleme Sistem,

ISS evresine göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p=0,090$; $p>0,05$); evre 2'deki olgularda mortalite oranının yüksek olması dikkat çekicidir.

Monoklonal protein tipleri ve Durie Salmon evrelerine göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 18.Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedaviler-Mortalite ilişkisi

		Mortalite (-) (n=74)	Mortalite (+) (n=135)	p
Böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	30-84 (61) 60.65±11.73	35-86 (65) 64.41±11.42	^a 0.025*
Böbrek yetmezliği ortaya çıkma süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	0-10 (0) 0.93±2.17	0-9 (0) 0.64±1.54	^d 0.917
Böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış anı; n (%)	Tanı anında Relaps/refraktör	54 (73.0) 20 (27.0)	98 (72.6) 37 (27.4)	^c 1.000
Böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkili risk faktörleri; n (%)	Yok Var Analjezik kullanımı Sepsis Kontrast madde kullanımı Bifosfanat kullanımı Dehidratasyon Kalp yetmezliği	58 (78.4) 16 (21.6) 2 (2.7) 5 (6.8) 0 (0) 6 (8.1) 6 (8.1) 0 (0)	82 (60.7) 53 (39.3) 8 (5.9) 14 (10.4) 4 (3.0) 20 (14.8) 19 (14.1) 11 (8.1)	^c 0.015* ^f 0.500 ^c 0.537 ^f 0.300 ^c 0.236 ^c 0.295 ^f 0.009**
Böbrek yetmezliği ortaya çıktığındaki alınan tedaviler; n (%)	Melfelan+ prednizolon Vinkristin+adriamisin+ deksametazon Yüksek doz deksametazon Melfelan+ prednizolon+ talidomid Bortezomib bazlı rejimler Talidomid bazlı rejimler Lenalidomid bazlı rejimler Bendamustin Tedavi yok	5 (6.8) 22 (29.7) 2 (2.7) 1 (1.4) 29 (39.2) 5 (6.8) 4 (5.4) 1 (1.4) 5 (6.8)	16 (11.9) 37 (27.4) 6 (4.49) 3 (2.2) 48 (35.6) 10 (7.4) 6 (4.4) 1 (0.7) 8 (5.9)	^e 0.967

^aStudent-t Test

^cYates' Continuity Correction Test

^dMann Whitney U Test

^eFisher Freeman Halton Test

^fFisher's Exact Test

*p<0,05

Mortalite gözlenen olguların, böbrek yetmezliği teşhisi sırasındaki yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,025; p<0,05).

Böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkili risk faktörü bulunan olgularda mortalite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur

($p=0,015$; $p<0,05$). Bu faktörlerden; aneljezik kullanımı, sepsis, kontrast madde kullanımı, bifosfanat kullanımı ve dehidratasyon durumlarına göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); kalp yetmezliği olanlarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,009$; $p<0,01$).

Böbrek yetmezliği ortaya çıkam süresi, böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış anı ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığındaki alınan tedavilere göre mortalite varlığı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 19. Tedaviye ilişkin dağılımlar ve görüntüleme yöntemleri-Mortalite ilişkisi

		Mortalite (-) (n=74)	Mortalite (+) (n=135)	p
Böbrek yetmezliğinden çıkış süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	1-10 (1) 2.23±2.10	1-10 (1) 1.90±1.67	^d 0.498
Tedaviye myelom yanıtı; n (%) (n=204)	Yanıtlı Yanıtsız	34 (49.3) 35 (50.7)	60 (47.2) 67 (52.8)	^b 0.786
İndüksiyon tedavisi sonrası böbrek yetmezliğinden çıkma durumu; n (%)	Çıkış var Çıkış yok	30 (40.5) 44 (59.5)	53 (39.6) 81 (60.4)	^b 1.000
Hemodiyaliz yapılan hastalar; n (%)	Hemodiyaliz (+) Hemodiyaliz (-)	11 (14.9) 63 (85.1)	44 (32.6) 91 (67.4)	^c 0.009**
Hemodiyalizden çıkış; n (%) (n=161)	Çıkış var Çıkış yok	3 (27.3) 8 (72.7)	16 (36.4) 28 (63.6)	^f 0.730
OKİT yapılan hastalar; n (%)	OKİT yapıldı OKİT yapılmadı	24 (32.4) 50 (67.6)	22 (16.3) 113 (83.7)	^c 0.012*
Son dönem böbrek yetmezliği; n (%)	Yok Var	65 (87.8) 9 (12.2)	100 (74.1) 35 (25.9)	^c 0.031*
Direkt grafide litik lezyon; n (%)	Yok Var	44 (59.5) 30 (40.5)	77 (57.0) 58 (43.0)	^b 0.734
Üriner sistem ultrasonografi sonuçları; n (%) (n=117)	Ekojenite artmış Normal	18 (46.2) 21 (53.8)	31 (50.8) 30 (49.2)	^c 0.802
Renal biyopsi sonuçları; n (%) (n=9)	AL Amiloidoz Plazma hücre infiltrasyonu-silendir nefropati Tubuler atrofi ve fibroz	0 (0) 2 (50.0) 2 (50.0)	2 (40.0) 3 (60.0) 0 (0)	^e 0.364

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Test

OKİT: Ototolog Kök Hücre Transplantasyonu

^eYates' Continuity Correction Test

^fFisher's Exact Test

* $p<0,05$

^dMann Whitney U Test

** $p<0,01$

Hemodiyaliz yapılan hastalarda, OKİT yapılamayan hastalarda ve SDBY görülen hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Böbrek yetmezliğinden çıkış süreleri, tedaviye myelom yanıtı, indüksiyon sonrası böbrek yetmezliğinden çıkma durumu, hemodiyalizden çıkma durumu, direk grafide litik lezyon saptama oranı, üriner sistem ultrasonografi sonuçları ve renal biyopsi sonuçlarına göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 20. Tanı anında laboratuvar sonuçları-Mortalite ilişkisi

	Mortalite (-) (n=74) <i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	Mortalite (+) (n=135) <i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>^dp</i>
Üre (mg/dl)	10-272 (55.5) 69.85±45.79	8-234 (56) 69.77±44.82	0.999
Kreatinin (mg/dl)	0.6-11 (1.7) 2.3±1.96	0.6-13.3 (1.9) 2.52±2.05	0.357
Kalsiyum (mg/dl)	7.6-15.4 (9.6) 9.74±1.34	6.5-14.4 (9.4) 9.57±1.46	0.197
LDH (IU/l)	30-874 (177) 226.79±143.55	69-959 (211) 257.62±147.42	0.044*
Glikoz (mg/dl)	55-217 (98) 105.79±32.44	63-371 (98) 105.17±35.54	0.850
ALT (IU/l)	4-113 (16) 20.63±15.52	5-115 (16) 20.66±16.13	0.754
AST (IU/l)	5-83 (19) 21.82±13.41	2-141 (17) 22.22±18.26	0.580
Total bilirubin (mg/dl)	0.2-1.7 (0.4) 0.54±0.28	0.2-4.7 (0.5) 0.60±0.54	0.990
Direk bilirubin (mg/dl)	0.1-0.7 (0.2) 0.22±0.15	0.05-3.10 (0.2) 0.24±0.32	0.776
Na (mEq/L)	127-147 (138) 137.52±4.48	122-148 (138) 137.43±4.34	0.814
K (mEq/L)	2.6-6.7 (4.5) 4.46±0.71	2.3-9.3 (4.3) 4.34±0.85	0.126
Igg (mg/dl)	153-13032 (1257) 2595.04±2820.62	17-12200 (1350) 2649.58±2887.36	0.834
CRP (mg/l)	0.1-215 (5.8) 16.05±31.48	0.2-180 (6.8) 17.41±27.03	0.291
Hb (gr/dl)	4.4-14.6 (10) 10.00±2.14	5.1-14.2 (9.7) 9.71±2.01	0.297
Lökosit (x1000/ mm³)	3-20 (6.4) 6.99±2.86	1.3-29.9 (6) 6.95±3.82	0.504
PLT (mm³)	92000-505000 (217000) 227973.97±71877.26	25600-482000 (189000) 207111.36±94491.23	0.016*
Ürik asit (mg/dl)	1.1-13.7 (6.7) 6.64±2.58	1.6-17 (6.5) 6.89±2.60	0.618
Fosfor (mg/dl)	1.2-6.1 (4) 3.97±0.99	1.5-7.6 (3.9) 4.13±1.37	0.798

Alkalen fosfataz (IU/l)	27-285 (69) 94.76±56.45	10-563 (68) 85.63±70.55	0.167
Kappa (mg/dl)	1.5-11900 (206) 906.55±1845.64	1.6-20400 (228.5) 1499.17±3253.24	0.167
Iga (mg/dl)	9-9791 (53) 790.03±1905.73	12-9590 (54.5) 869.94±1996.06	0.971
Igm (mg/dl)	4-376 (18) 40.85±62.23	3-2820 (18) 61.16±257.52	0.709
Globülin (mg/dl)	1.6-11.3 (4.2) 4.70±2.20	1.8-12.2 (4.4) 5.08±2.29	0.256
Lambda (mg/dl)	0.2-4889 (81) 423.51±832.16	0.5-11200 (81) 663.13±1590.98	0.264
Albümin (gr/dl)	1.9-5.1 (3.6) 3.60±0.74	1.1-4.8 (3.4) 3.34±0.73	0.022*
Beta-2 mikroglobülin (mg/l)	0.3-14 (4) 4.52±2.96	0.3-15 (4.1) 4.97±3.33	0.514
ESH (mm/saat)	7-600 (93.5) 94.45±75.06	11-463 (100) 95.22±47.19	0.471
KİB (%)	1-98 (29.5) 33.00±27.22	1-79 (24) 30.11±22.07	0.813
24 saatlik idrarda GFD (ml/dak)	5-117 (43) 44.55±26.06	3-132 (34) 39.82±26.72	0.157
Proteinüri (mg/gün)	91-13500 (1818) 3341.17±3622.77	51-6600 (725.5) 1615.41±1697.68	0.037*
İdrar Ph	2-7 (5.2) 5.46±0.76	5-8 (5.2) 5.70±0.85	0.351
İdrar dansite	1003-1030 (1011) 1013.94±7.50	1000-1030 (1011) 1013.72±6.64	0.880

^aMann Whitney U Test

^cYates' Continuity Correction Test

*p<0,05

GFD: Glomeruler Filtrasyon Değeri, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C Reaktif Protein, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit, AST: Aspartat Aminotransferaz, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, KİB: Kemik İliği Biyopsisi

LDH ölçümleri mortalite görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,044; p<0,05).

Trombosit sayısı (p=0,016), albümin düzeyi (p=0,022) ve proteinüri (p=0,037) miktarı mortalite görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05).

Diğer laboratuvar sonuçlarına göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 21. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında laboratuvar sonuçları-Mortalite ilişkisi

	Mortalite (-) (n=74)	Mortalite (+) (n=135)	
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	
	<i>Ort±Ss</i>	<i>Ort±Ss</i>	^d <i>p</i>
Üre (mg/dl)	30-272 (64) 78.64±42.19	21-966 (68.5) 92.01±92.95	0.482
Kreatinin (mg/dl)	1.1-11 (1.9) 2.56±1.87	1-13.3 (2.2) 3.23±2.37	0.010*
Na (mEq/L)	115-146 (137) 136.33±5.09	122-156 (138) 137.45±4.73	0.242
K (mEq/L)	2.6-6.7 (4.5) 4.47±0.75	2.4-9.3 (4.3) 4.34±0.89	0.140
Kalsiyum (mg/dl)	6.1-15.4 (9.3) 9.59±1.45	6.2-15.2 (9.3) 9.53±1.69	0.526
Fosfor (mg/dl)	1.2-6.1 (4) 3.91±1.03	1.5-7.6 (3.9) 4.16±1.32	0.763
Ürik asit (mg/dl)	1.1-13.7 (6.6) 6.66±2.60	1.6-17 (6.5) 6.92±2.65	0.631
Albümin (gr/dl)	1.9-5.1 (3.7) 3.62±0.76	1.1-4.8 (3.3) 3.30±0.69	0.002**
CRP (mg/l)	0.1-95 (5.9) 14.41±19.99	0.2-180 (7.7) 22.83±33.37	0.065
24 saatlik idrarda GFD (ml/dk)	5-60 (34) 34.29±14.88	3-93 (25.7) 27.34±15.85	0.001**
Proteinüri (mg/gün)	91-9775 (1757) 2744.76±2695.52	51-6947 (925) 1765.47±1831.37	0.130
Lökosit (mm³)	2310-29900 (6200) 7125.41±4028.39	1320-29900 (6150) 6930.45±3991.20	0.752
Hb (gr/dl)	4.4-14 (9.9) 9.88±2.14	5.1-14 (9.4) 9.48±1.86	0.137
PLT (mm³)	44000-2040000 (203000) 241626.39±227777.65	16000-2720000 (180000) 214757.14±239385.38	0.031*

^dMann Whitney U Test**p*<0,05***p*<0,01

GFD: Glomeruler Filtrasyon Değeri, Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C Reaktif Protein, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit

Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında kreatinin düzeyi mortalite görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,010$; $p<0,05$). Albümin ($p=0,002$), GFD ($p=0,001$) ve PLT ($p=0,031$) düzeyi mortalite görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Diğer laboratuvar sonuçlarına göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Sağkalım süreleri ile yaş, böbrek yetersizliği tanı yaşı ve serum kalsiyum değeri arasındaki ilişki Tablo 22’de gösterilmiştir. Sağkalım süreleri ile yaş arasındaki ilişki Şekil 1’de, böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki Şekil 2’de gösterilmiştir.

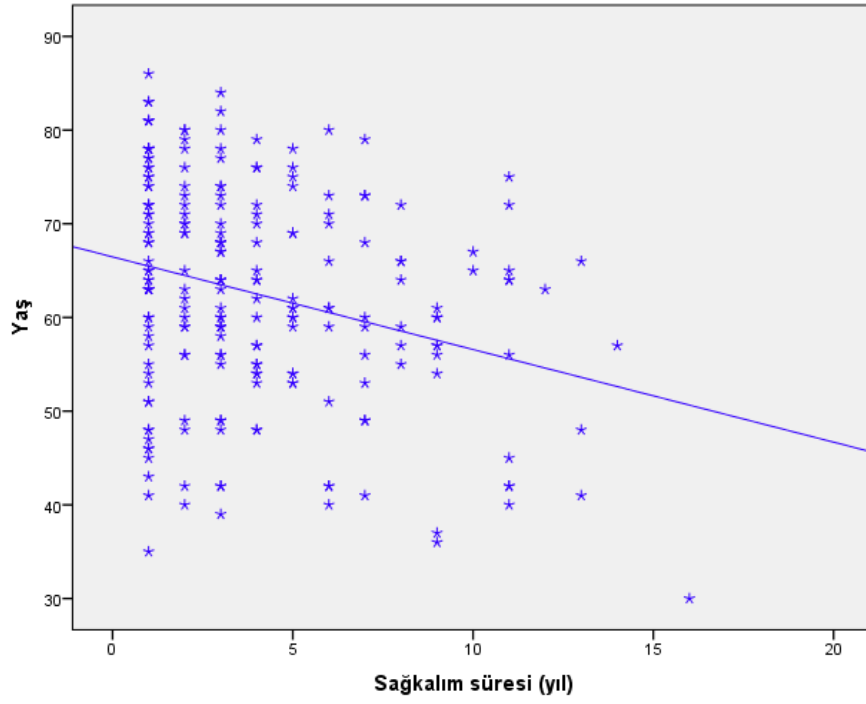
Tablo 22. Sağkalım süreleri ile yaş, tanı yaşı, kalsiyum düzeyi ilişkisi

	Sağkalım süresi	
	r	p
Yaş	-0.277	0.001**
Böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş	-0.218	0.001**
Serum kalsiyum(mg/dl) düzeyi	-0.031	0.657

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

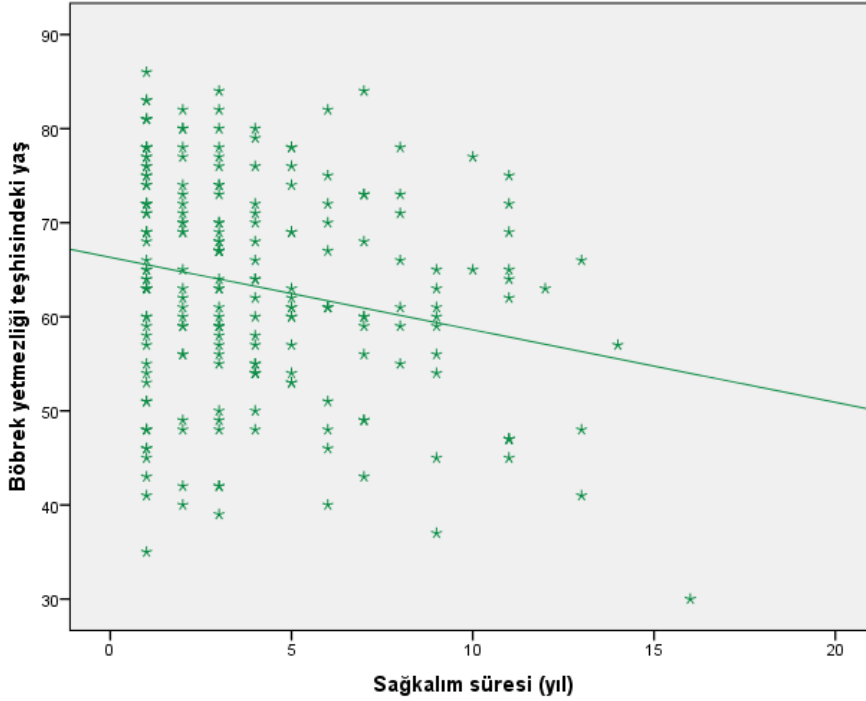
**** $p<0,01$**

Sağkalım süreleri ile yaş arasında negatif yönlü (yaş arttıkça sağkalım süresi azalan) %27,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,277$; $p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 1. Yaş ile sağkalım sürelerinin ilişkisi

Sağkalım süreleri ile böbrek yetmezliği tanısındaki yaş arasında negatif yönlü (yaş arttıkça sağkalım süresi azalan) %21,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,218$; $p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 2. Böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş ile sağkalım sürelerinin ilişkisi

Serum kalsiyum ölçümleri ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,031;p>0,05).

SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİ GELİŞMESİNDE ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Çalışmaya alınan 217 hastadan %20,7'sinde (n=45) son dönemde böbrek yetmezliği geliştiği saptanmıştır. Demografik özelliklerin sağkalım üzerine olan etkisi Tablo 23'te sunulmuştur.

Tablo 23. Hastaların demografik özelliklerinin renal sağkalım üzerine etkileri

		SDBY gelişen (n=45)	SDBY gelişmeyen (n=172)	p
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	35-78 (61)	30-86 (63.5)	^a 0.149
	Ort±Ss	59.96±12.34	62.78±11.47	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	30 (66.7)	100 (58.1)	^c 0.385
	Kadın	15 (33.3)	72 (41.9)	
Sigara kullanımı; n (%)		11 (24.4)	46 (26.7)	^c 0.903
Alkol kullanımı; n (%)		3 (6.7)	15 (8.7)	^f 1.000
Ailede malinite öyküsü	Yok	38 (84.4)	155 (90.1)	^f 0.290
	Var	7 (15.6)	17 (9.9)	

^aStudent-t Test

^cYates' Continuity Correction Test

^fFisher's Exact Test

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve ailede malinite öyküsü varlığı ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi (p>0,05).

Fizik muayene, komorbid hastalık, kullanılan ilaçla ve semptomlar ile renal sağkalım ilişkisi Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 24. Fizik muayene bulguları, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve semptomlar ile renal sağkalım ilişkisi

		SDBY gelişen (n=45)	SDBY gelişmeyen (n=172)	<i>p</i>
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-180 (130)	90-190 (130)	^a 0.575
	<i>Ort±Ss</i>	132.50±20.05	129.96±18.24	
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	50-110 (80)	50-110 (80)	^a 0.955
	<i>Ort±Ss</i>	78.75±13.06	78.12±11.06	
Ortalama arter basıncı (mm Hg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-127 (97)	63-130 (96)	^a 0.584
	<i>Ort±Ss</i>	96.78±14.70	95.40±12.65	
VKI (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17.5-36.8 (25)	17.9-48 (26.6)	^a 0.102
	<i>Ort±Ss</i>	25.52±5.59	27.29±5.28	
Komorbid hastalıklar; n (%)	Yok	16 (35.6)	49 (28.5)	^c 0.460
	Var	29 (64.4)	123 (71.5)	
İlaç kullanımı; n (%)	Yok	21 (46.7)	76 (44.2)	^c 0.897
	Var	24 (53.3)	96 (55.8)	
Semptom; n (%)	Yok	10 (22.2)	39 (22.7)	^c 1.000
	Var	35 (77.8)	133 (77.3)	

^aStudent-t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cYates' Continuity Correction Test

^dMann Whitney U Test

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Olguların sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları, vücut kitle indeksleri, komorbid hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve semptom varlığı ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Monoklonal protein tipi ve hastalık evrelerinin renal sağkalım üzerine etkisi Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Monoklonal protein tipi ve hastalık evrelerinin renal sağkalım üzerine etkileri

		SDBY gelişen (+) (n=45)	SDBY gelişmeyen (n=172)	p
Monoklonal protein tipi; n (%)	Ig G lambda	5 (11.4)	39 (88.6)	^e 0.047*
	Ig G kappa	11 (18.3)	49 (81.7)	
	Ig A lambda	2 (11.8)	15 (88.2)	
	Ig A kappa	4 (16.7)	20 (83.3)	
	Ig D lambda	0 (0)	5 (100)	
	Nonsekretuvar	1 (100)	0 (0)	
	Lambda hafif zincir	10 (30.3)	23 (69.7)	
	Kappa hafif zincir	12 (36.4)	21 (63.6)	
Durie Salmon evresi; n (%)	1a	0 (0)	7 (100)	^e 0.001**
	1b	1 (50.0)	1 (50.0)	
	2a	5 (12.8)	34 (87.2)	
	2b	4 (18.2)	18 (81.8)	
	3a	4 (5.6)	68 (94.4)	
	3b	30 (40.5)	44 (59.5)	
ISS evresi; n (%)	Evre 1	5 (15.6)	27 (84.4)	^b 0.755
	Evre 2	16 (21.6)	58 (78.4)	
	Evre 3	21 (21.9)	75 (78.1)	

^bPearson Chi-Square Test

*p<0,05

^cYates' Continuity Correction Test

**p<0,01

^eFisher Freeman Halton Test

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi, SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Monoklonal protein tipleri ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edildi (p=0,047; p<0,05). Lambda hafif zincir ve kappa hafif zincir son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda anlamlı düzeyde yüksek iken, Ig G lambda ve Ig G kappa son dönem böbrek yetmezliği gelişmeyen olgularda yüksek oranda saptandı.

Durie Salmon evreleri ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edildi (p=0,001; p<0,01). Durie salmon evreleri arttıkça son dönem böbrek yetmezliği görülme oranı artmaktadır.

ISS evreleri ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi (p>0,05).

Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedavileri ile renal sağkalım arasındaki ilişki Tablo 26'da sunulmuştur.

Tablo 26.Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında hastaların özellikleri, risk faktörleri ve alınan tedavilerin renal sağkalım üzerine etkileri

		SDBY gelişen (n=45)	SDBY gelişmeyen (n=172)	p
Böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	35-80 (61) 60.62±12.16	30-86 (64) 63.62±11.33	^a 0.122
Böbrek yetmezliği ortaya çıkma süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	0-9 (0) 0.67±1.79	0-10 (0) 0.83±1.90	^d 0.384
Böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış anı; n (%)	Tanı anında Relaps/refraktör	36 (80.0) 9 (20.0)	120 (69.8) 52 (30.2)	^c 0.163
Böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkili risk faktörleri; n (%)	Yok Var	27 (60.0) 18 (40.0)	117 (68.0) 55 (32.0)	^c 0.403
	Analjezik kullanımı	0 (0)	11 (6.4)	^f 0.126
	Sepsis	6 (13.3)	14 (8.1)	^f 0.383
	Kontrast madde	1 (2.2)	4 (2.3)	^f 1.000
	Bifosfanat kullanımı	5 (11.1)	23 (13.4)	^c 0.878
	Dehidratasyon	9 (20.0)	16 (9.3)	^c 0.045*
	Kalp yetmezliği	4 (8.9)	7 (4.1)	^f 0.245
Böbrek yetmezliğinin ortaya çıktığında alınan tedaviler; n (%)	Melfelan +prednizolon Vinkristin+adriamisin+ deksametazon Yüksek doz deksametazon Melfelan+ prednizolon+ talidomid Bortezomib bazlı rejimler Talidomid bazlı rejimler Lenalidomid bazlı rejimler Bendamustin Tedavi yok	4 (8.9) 17 (37.8) 1 (2.2) 0 (0) 17 (37.8) 2 (4.4) 2 (4.4) 0 (0) 2 (4.4)	19 (11.0) 44 (25.6) 7 (4.1) 4 (2.3) 61 (35.5) 14 (8.1) 10 (5.8) 2 (1.2) 11 (6.4)	^c 0.916

^aStudent-t Test ^cYates' Continuity Correction Test

^dMann Whitney U Test

^eFisher Freeman Halton Test

^fFisher's Exact Test

*p<0,05

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetersizliğinin ortaya çıkmasında etkili risk faktörleri varlığı ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi (p>0,05).Bu faktörlerden; analjezik kullanımı, sepsis, kontrast madde kullanımı, bifosfanat kullanımı ve kalp

yetmezliği varlığı ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$); dehidratasyon saptanan hastalar ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edildi ($p=0,045$; $p<0,05$).

Böbrek yetmezliği teşhisi sırasındaki yaş ortalamaları, böbrek yetmezliği süresi, böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış anı ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığında alınan tedaviler ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tedaviye ilişkin dağılımlar ve görüntüleme yöntemlerindeki sonuçlar ile renal sağkalım ilişkisi Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Tedaviye ilişkin dağılımlar ve görüntüleme yöntemleri ile renal sağkalım ilişkisi

		SDBY gelişen (n=45)	SDBY gelişmeyen (n=172)	p
Böbrek yetmezliğinden çıkış süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	1-1 (1) 1.00±0	1-10 (1) 2.05±1.82	-
Tedaviye myelom yanıtı; n (%) (n=204)	Yanıtlı Yanıtızsız	19 (44.2) 24 (55.8)	77 (47.8) 84 (52.2)	^c 0.800
İndüksiyon tedavisi sonrası böbrek yetmezliğinden çıkma durumu; n (%)	Çıkış var Çıkış yok	3 (6.7) 42 (93.3)	83 (48.5) 88 (51.5)	^c 0.001**
Hemodiyaliz yapılan hastalar; n (%)	Hemodiyaliz (+) Hemodiyaliz (-)	40 (88.9) 5 (11.1)	16 (9.3) 156 (90.7)	^c 0.001**
Hemodiyalizden çıkış; n (%) (n=161)	Çıkış var Çıkış yok	3 (7.5) 37 (92.5)	16 (100.0) 0 (0)	^c 0.001**
OKİT yapılan hastalar; n (%)	OKİT yapıldı OKİT yapılmadı	5 (11.1) 40 (88.9)	46 (26.7) 126 (73.3)	^c 0.045*
Mortalite; n (%)	Yok Var	9 (20.5) 35 (79.5)	65 (39.4) 100 (60.6)	^c 0.031*
Direkt grafide litik lezyon; n (%)	Yok Var	24 (53.3) 21 (46.7)	101 (58.7) 71 (41.3)	^c 0.630
Üriner sistem ultrasonografi sonuçları; n (%) (n=117)	Ekojenite artmış Normal	20 (87.0) 3 (13.0)	29 (37.7) 48 (62.3)	^c 0.001**
Renal biyopsi sonuçları; n (%) (n=9)	AL Amiloidoz Plazma hücre infiltrasyonu-silendir nefropatisi Tübüler atrofi ve fibroz	0 (0) 1 (50.0) 1 (50.0)	2 (28.6) 4 (57.1) 1 (14.3)	^e 1.000

^cYates' Continuity Correction Test ^eFisher Freeman Halton Test * $p<0,05$ ** $p<0,01$
OKİT: Ototog Kök Hücre Transplantasyonu, SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda indüksiyon sonrası böbrek yetersizliğinden çıkamama oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Hemodiyaliz yapılan hastalar ve hemodiyalizden çıkmayan hastalar ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edildi ($p=0,001$; $p<0,01$). OKİT yapılan hastalar ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edildi ($p=0,045$; $p<0,05$).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar ile mortalite arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,031$; $p<0,05$).

Üriner sistem ultrasonografide ekojenite artışı saptanan hastalar ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edildi ($p=0,001$; $p<0,01$).

Böbrek yetmezliğinden çıkış süreleri, tedaviye myelom yanıtı, direk grafide litik lezyon saptanması ve böbrek biyopsi sonuçları ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tanı anında laboratuvar sonuçları ile renal sağkalım ilişkisi Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Tanı anında laboratuvar sonuçları ile renal sağkalım ilişkisi

	SDBY gelişen (n=45)	SDBY gelişen (n=172)	
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	
	<i>Ort±Ss</i>	<i>Ort±Ss</i>	^d <i>p</i>
Üre (mg/dl)	8-234 (98) 100.23±52.49	10-272 (53) 61.57±39.26	0.001**
Kreatinin (mg/dl)	0.7-13.3 (4.3) 4.80±3.32	0.6-8 (1.6) 1.86±1.03	0.001**
Kalsiyum (mg/dl)	7.7-14.1 (9.2) 9.49±1.26	6.5-15.4 (9.5) 9.67±1.45	0.284
LDH (IU/l)	75-959 (253) 282.51±157.41	30-874 (189) 237.73±140.84	0.016*
Glikoz (mg/dl)	69-178 (97) 100.30±22.52	55-371 (99) 106.37±36.40	0.470
ALT (IU/l)	5-115 (15) 19.66±19.87	4-113 (17) 20.77±14.52	0.053
AST (IU/l)	5-141 (16) 23.00±24.41	2-113 (19) 21.62±13.69	0.213
Total bilirubin (mg/dl)	0.2-4.7 (0.5) 0.68±0.74	0.2-2.4 (0.5) 0.55±0.34	0.493
Direk bilirubin (mg/dl)	0.05-3.10 (0.2) 0.29±0.49	0.05-1.19 (0.2) 0.21±0.16	0.517
Na (mEq/L)	128-144 (136.5) 136.63±4.19	122-148 (138) 137.72±4.38	0.135
K (mEq/L)	3-6.7 (4.7) 4.60±0.89	2.3-9.3 (4.3) 4.32±0.77	0.040*

Igg (mg/dl)	17-13032 (653.5) 1889.34±2691.71	153-12200 (1545) 2813.64±2836.87	0.004**
CRP (mg/l)	0.2-91 (6) 15.16±20.00	0.1-215 (6) 17.33±30.41	0.603
Hb (gr/dl)	5.4-14 (9.4) 9.48±2.06	4.4-14.6 (9.9) 9.9±2.04	0.257
Lökosit (x1000/ mm³)	1.3-18.6 (5.7) 6.58±3.26	1.4-29.9 (6.2) 6.99±3.52	0.379
PLT (mm³)	52000-401000 (168500) 181777.27±76056.88	25600-505000 (213000) 223717.16±86935.05	0.002**
Ürik asit (mg/dl)	1.9-13.7 (5.7) 6.48±2.81	1.1-17 (6.7) 6.88±2.52	0.243
Fosfor (mg/dl)	2.1-8.6 (5.1) 5.12±1.62	1.2-6.9 (3.8) 3.77±0.96	0.001**
Alkalen fosfataz	29-211 (69) 87.10±47.92	10-563 (69.5) 90.79±69.86	0.808
Kappa (mg/dl)	2.4-10420 (399) 1525.25±2489.48	1.5-20400 (199.5) 1175.25±2896.88	0.322
Iga (mg/dl)	11-7650 (37.5) 675.82±1835.58	9-9791 (55.5) 878.53±1962.20	0.051
Igm (mg/dl)	6.5-556 (17.5) 43.08±88.23	3-2820 (19) 56.34±226.31	0.542
Globülin (mg/dl)	1.8-11.3 (4.7) 4.93±2.13	1.6-12.2 (4.2) 4.9±2.28	0.783
Ig lambda (mg/dl)	0.4-6770 (101) 497.26±1123.30	0.2-11200 (89) 625.06±1431.63	0.499
Albümin (gr/dl)	2-5.1 (3.4) 3.44±0.72	1.1-4.9 (3.5) 3.45±0.75	0.715
Beta-2 mikroglobülin (mg/l)	0.5-15 (4) 4.66±3.57	0.3-14 (4.4) 4.87±3.06	0.336
ESH (mm/saat)	14-463 (100) 93.26±72.14	7-600 (100) 95.31±53.95	0.497
KİB (%)	1-85 (31.5) 35.56±24.26	1-98 (25) 30.57±24.18	0.223
24 saatlik idrarda GFD (ml/dk)	3-117 (15) 26.58±26.89	3-132 (42) 45.71±25.21	0.001**
Proteinüri (mg/gün)	100-12339 (2925) 4033.82±3701.66	51-13500 (1027.5) 2137.86±2663.97	0.053
İdrar Ph	5-8 (5.2) 5.68±0.83	2-8 (5.5) 5.61±0.82	0.870
İdrar Dansite	1005-1030 (1010) 1012.57±5.03	1000-1030 (1012) 1014.31±7.36	0.366

^aMann Whitney U Test ^cYates' Continuity Correction Test *p<0,05 *p<0,01

GFD: Glomeruler Filtrasyon Değeri, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALT: Alanin Aminotransferaz Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C Reaktif Protein, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit, AST: Aspartat Aminotransferaz, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, KİB: Kemik İliği Biyopsisi, SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Üre (p=0,001), kreatinin (p=0,001), LDH (p=0,016), K (p=0,040), Fosfor (p=0,001) yüksekliğinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişi arttırdığı görüldü (p<0,05). Ig G (p=0,004), PLT (p=0,002) ve GFD (p=0,001) düşüklüğü ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki saptandı (p<0,05).

Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında laboratuvar sonuçları ile renal sağkalım ilişkisi Tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29. Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında laboratuvar sonuçları ile renal sağkalım ilişkisi

	Renal yetmezlik (+) (n=45)	Renal yetmezlik (-) (n=172)	
	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak (Medyan) Ort±Ss</i>	<i>^dp</i>
Üre (mg/dl)	33-234 (108.5) 108.82±46.92	21-966 (61) 80.68±82.79	0.001**
Kreatinin (mg/dl)	1-13.3 (4.9) 5.57±3.06	1.1-13 (1.9) 2.34±1.45	0.001**
Na (mEq/L)	127-156 (136) 136.88±5.68	115-148 (138) 137.04±4.64	0.414
K (mEq/L)	2.9-6.7 (4.6) 4.51±0.93	2.4-9.3 (4.4) 4.37±0.81	0.325
Kalsiyum (mg/dl)	6.2-14.1 (9.3) 9.38±1.38	6.1-15.4 (9.3) 9.58±1.65	0.729
Fosfor (mg/dl)	2.4-8.6 (5) 5.13±1.53	1.2-6.9 (3.8) 3.75±0.96	0.001**
Ürik asit (mg/dl)	1.9-13.7 (5.8) 6.53±2.86	1.1-17 (6.7) 6.91±2.58	0.275
Albümin (gr/dl)	2-5.1 (3.4) 3.34±0.69	1.1-4.9 (3.5) 3.46±0.74	0.262
CRP (mg/l)	0.2-91 (7.1) 17.05±22.10	0.1-180 (7) 20.61±30.92	0.959
24 saatlik idrarda GFD (ml/dak)	3-52 (12) 16.13±13.09	3-93 (34) 33.66±14.59	0.001**
Proteinüri (mg/gün)	100-8550 (2374.5) 2838.79±2271.27	51-9775 (1060.5) 2078.45±2319.47	0.101
Lökosit (mm³)	1320-18600 (6000) 6564.55±3220.94	1400-29900 (6200) 7017.94±4137.46	0.731
Hb (gr/dl)	5.4-14 (9) 9.24±2.05	4.4-14 (9.7) 9.69±1.94	0.134
PLT (mm³)	52000-401000 (162500) 173072.73±77716.91	16000-2720000 (200000) 235805.92±255096.57	0.005**

^dMann Whitney U Test

*p<0,05

*p<0,01

GFD: Glomeruler Filtrasyon Değeri, Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C Reaktif Protein, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit, SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Üre (p=0,001), kreatinin (p=0,001) ve fosfor (p=0,001) yüksekliğinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişi arttırdığı görüldü. (p<0,01) GFD (p=0,001) ve PLT (p=0,005) düşüklüğü ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş arasında ilişki saptandı (p<0,01)

Renal sağkalım süreleri ile yaş, tanı yaşı, serum kalsiyum düzeyleri ilişkisi Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Renal sağkalım süreleri ile yaş, tanı yaşı, serum kalsiyum düzeyleri ilişkisi

	Son dönem böbrek yetmezliği	
	r	p
Yaş	-0.087	0.201
Böbrek yetersizliği teşhisindeki yaş	0.041	0.549
Kalsiyum (mg/dl)	0.039	0.575

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

**p<0,01 SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Renal sağkalım süreleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,087; p>0,05).

Renal sağkalım süreleri ile böbrek yetmezliği tanısındaki yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:0,041; p>0,05).

Renal sağkalım süreleri ile serum kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:0,039; p>0,05).

HASTA SAĞKALIM ANALİZLERİ

Çalışmaya katılan 217 hastanın 8'inin son durumu ile bilgi edilemedi. Kalan 209 hastadan 135'i ölmüş olup, hastaların ortalama sağkalım süreleri 4,12±3,27 yıl olarak hesaplandı. ISS evrelerine göre sağkalım analizi Tablo 31'de, grafiği şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 31. ISS evrelerine göre sağkalım analizi

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
Evre 1	32	16	16	50.0	7.90±1.01	5.925-9.884
Evre 2	74	53	21	28.4	5.33±0.47	4.395-6.261
Evre 3	91	56	35	38.5	5.64±0.70	4.279-7.014

Kaplan-Meier Analizi

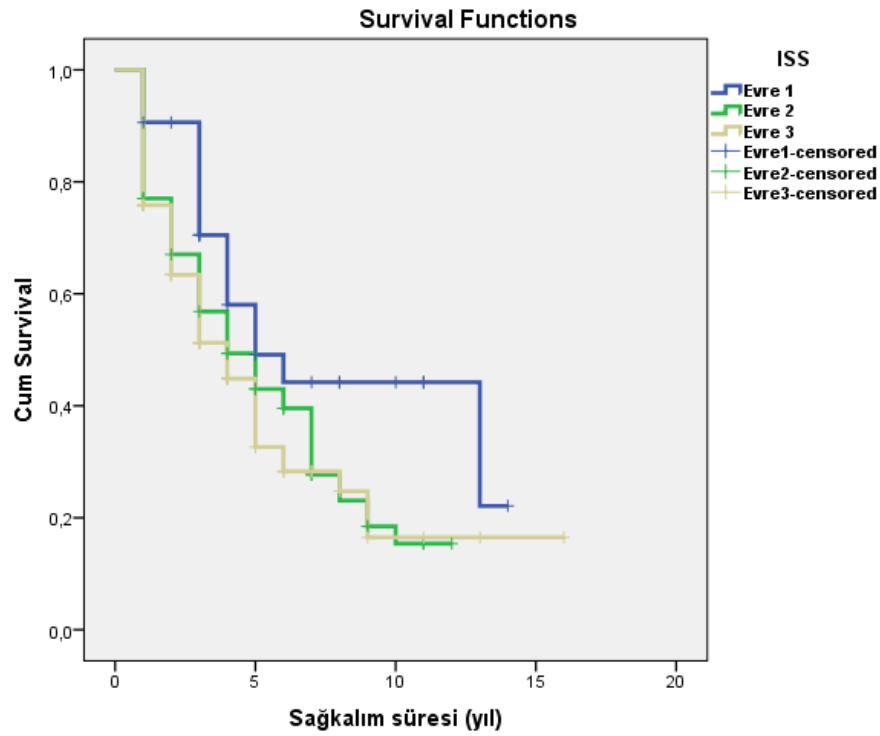
ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi

ISS evresi 1 olan grupta olan 32 olgudan; 16 olgunun yaşadığı (%50,0); 16 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 7,90±1,01 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 13. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %22,1, standart hatası %16,4'tür.

ISS evresi 2 olan grupta olan 74 olgudan; 21 olgunun yaşadığı (%28,4); 53 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 5,33±0,47 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 10. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %15,4, standart hatası %5,3'tür.

ISS evresi 3 olan grupta olan 91 olgudan; 35 olgunun yaşadığı (%38,5); 56 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 5,64±0,70 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 9. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %16,5, standart hatası %6,3'tür.

ISS evrelerine göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 16 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,076$ $p>0,05$); evre1'deki olgularda ortalama sağ kalım süresinin yüksek olması dikkat çekicidir.



Şekil 3. ISS evrelerine göre sağkalım grafiği

Son dönem böbrek yetmezliği gelişimine göre sağkalım analizi Tablo 32’de, grafiği şekil 4’te gösterilmiştir.

Tablo 32. Son dönem böbrek yetmezliği gelişimine göre sağkalım analizi

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
SDBY var	44	35	9	20.5	4.94±0.55	3.860-6.026
SDBY yok	165	100	65	39.4	6.68±0.52	5.653-7.712

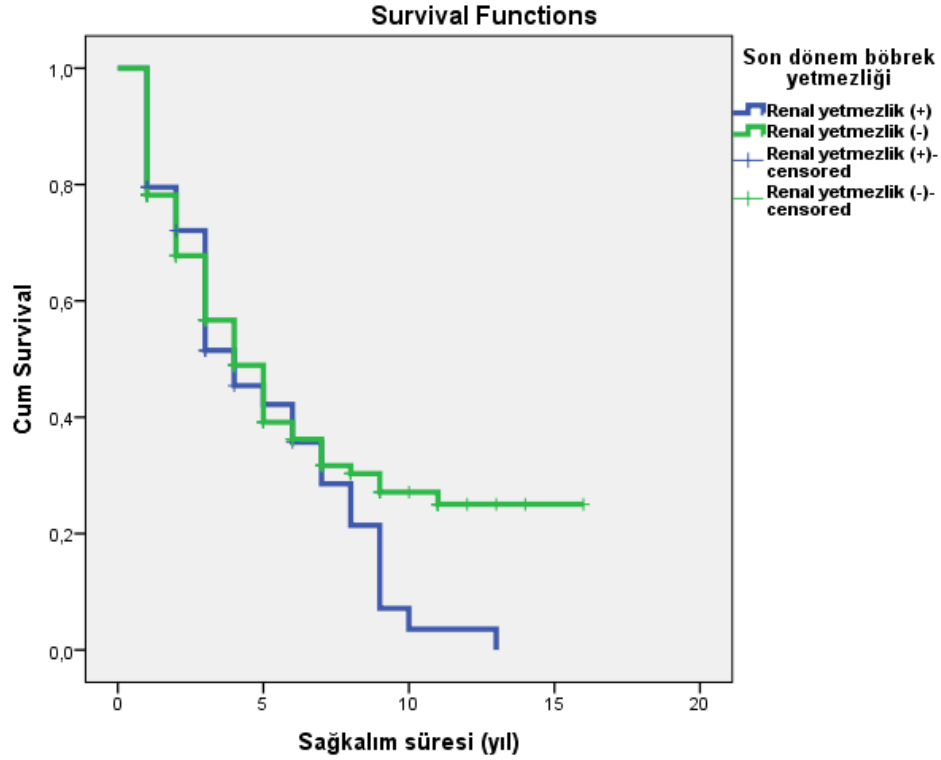
Kaplan-Meier Analizi SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliği görülen grupta olan 44 olgudan; 9 olgunun yaşadığı (%20,5); 35 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 4,94±0,55 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 13. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %0, standart hatası %0’dır.

Son dönem böbrek yetmezliği görülmeyen grupta olan 165 olgudan; 65 olgunun yaşadığı (%39,4); 100 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 6,68±0,52 yıl

olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 11. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %25,0, standart hatası %4,5'tir.

Son dönem böbrek yetmezliği varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 16 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,155$ $p>0,05$).



Şekil 4. SDBY gelişimine göre sağkalım grafiği

İndüksiyon tedavisi sonrasında böbrek yetmezliğinden çıkma durumlarına göre sağkalım analizi Tablo 33'de, grafiği şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 33. İndüksiyon tedavisi sonrasında böbrek yetmezliğinden çıkma durumlarına göre sağkalım analizi

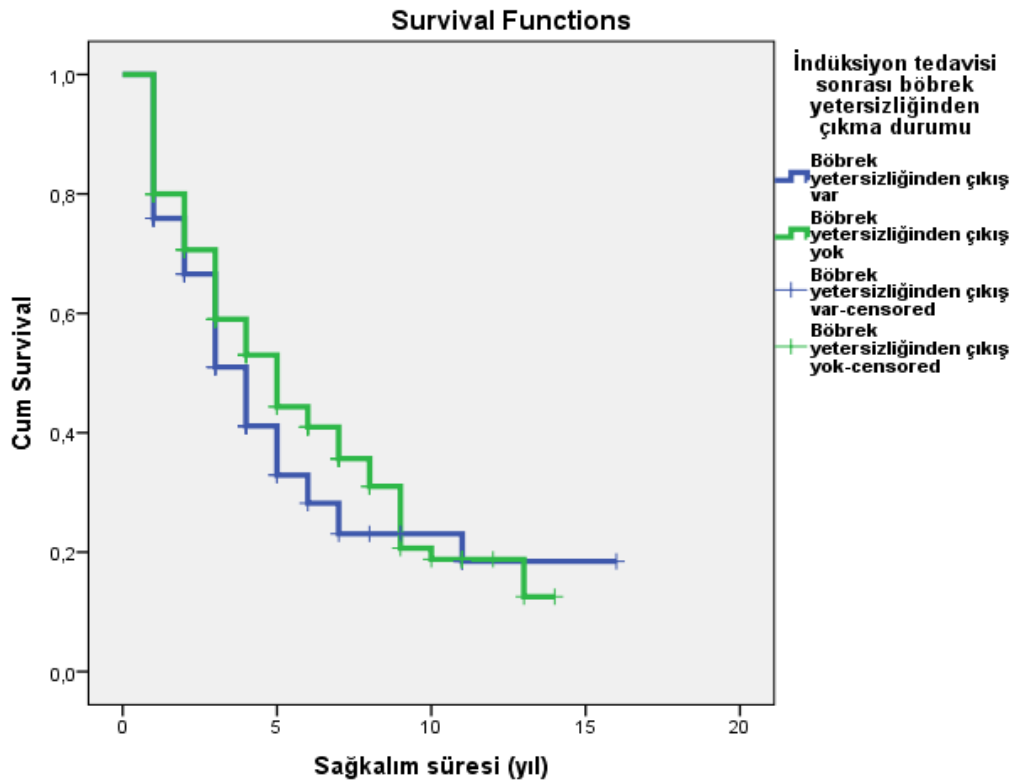
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval Lower-Upper
Çıkış var	83	53	30	36.1	5.80±0.71	4.407-7.199
Çıkış yok	125	81	44	35.2	6.04±0.45	5.153-6.932

Kaplan-Meier Analizi

Böbrek yetmezliğinden çıkan grupta olan 83 olgudan; 30 olgunun yaşadığı (%36,1); 53 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $5,80 \pm 0,71$ yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 11. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %18,5, standart hatası %6,3'tür.

Böbrek yetmezliğinden çıkamayan grupta olan 125 olgudan; 44 olgunun yaşadığı (%35,2); 81 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $6,04 \pm 0,45$ yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 13. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %12,5, standart hatası %6,0'dır.

İndüksiyon tedavisi sonrası böbrek yetmezliğinden çıkma durumlarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 16 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,281$ $p>0,05$).



Şekil 5. İndüksiyon tedavisi sonrasında böbrek yetmezliğinden çıkma durumlarına göre sağkalım grafiği

Yaşa göre sağkalım analizi Tablo 34'de, grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 34. Yaşa göre sağkalım analizi

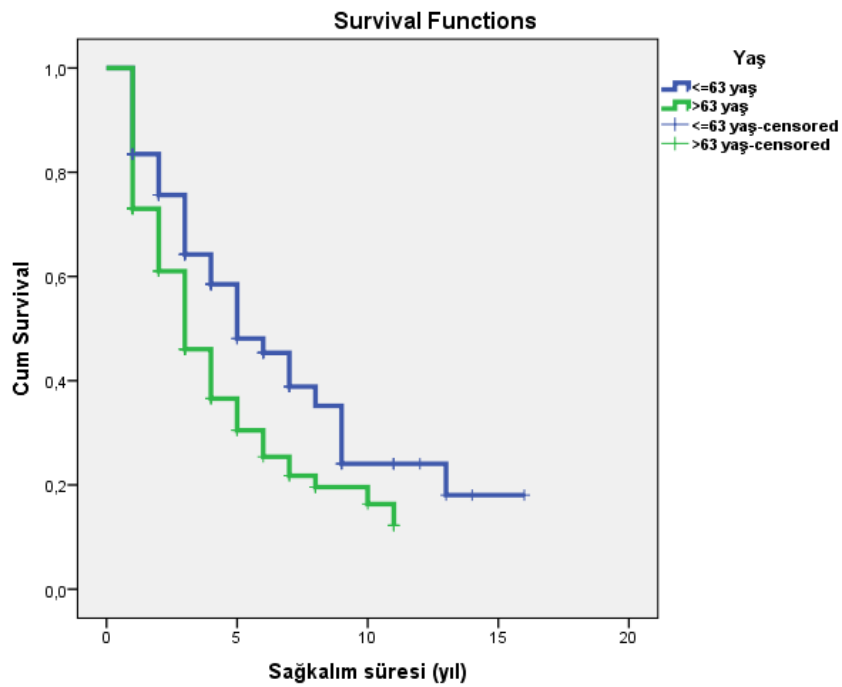
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
≤63 yaş	109	65	44	40.4	6.99±0.60	5.825-8.169
>63 yaş	100	70	30	30.0	4.50±0.40	3.718-5.278

Kaplan-Meier Analizi

Yaşları 63 ve 63'ten düşük olan 109 olgudan; 44 olgunun yaşadığı (%40,4); 65 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 6,99±0,60 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 13. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %18,0, standart hatası %6,6'dır.

Yaşları 63'ün üzerinde olan 100 olgudan; 30 olgunun yaşadığı (%30,0); 70 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 4,50±0,40 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 11. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %12,2, standart hatası %5,2'dir.

Yaşlara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 16 yıllık sağ kalım oranları, yaşları 63 ve 63'ten düşük olan olgularda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,005 p<0,01).

**Şekil 6.** Yaşlara göre sağkalım grafiği

Hiperkalsemi varlığına göre sağkalım analizi Tablo 35’de, grafiği Şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo 35.Hiperkalsemi varlığına göre sağkalım analizi

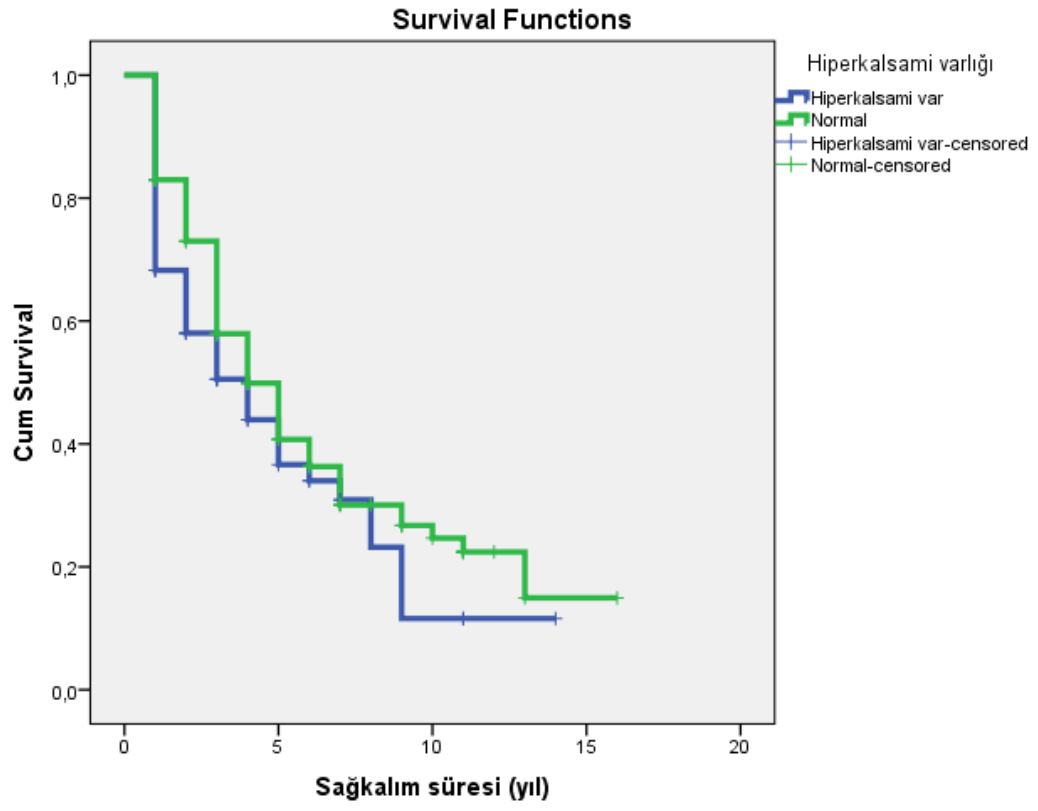
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval Lower-Upper
Hiperkalsemi	63	43	20	31.7	5.03±0.62	3.820-6.248
Normal	141	88	53	37.6	6.42±0.53	5.375-7.466

Kaplan-Meier Analizi

Hiperkalsemi görülen olan 63 olgudan; 20 olgunun yaşadığı (%31,7); 43 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 5,03±0,62 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 9. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %11,6, standart hatası %5,9’dur.

Kalsiyum ölçümleri normal olan 141 olgudan; 53 olgunun yaşadığı (%37,6); 88 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 6,42±0,53 yıl olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 13. yılda görülmüş olup; 16 yıllık kümülatif sağkalım oranı %15,0, standart hatası %6,9’dur.

Hiperkalsemi varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 16 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,155; p>0,05).



Şekil 7. Hiperkalsemi varlığına göre sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji ve Hematoloji Bilim Dalları'nda multipl myelom tanısı ile takip edilmekte olan 955 hastanın dosyaları incelenerek, böbrek yetmezliği olan 217 hastanın dosya kayıt bilgileri ile yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar verileri, böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili prognostik faktörler, kullandıkları ilaçlar ve tedavi yanıtları dosyalardan kaydedildi. Hastalık hakkında epidemiyolojik bilgi elde etmek, hastalık prognozunda ve sağkalımda etkili olan prognostik faktörleri tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmadaki bulguları literatürdeki veriler ile karşılaştırdık.

Literatürde Kyle ve ark.'nın çalışmasına göre multipl myelomun görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve tanı anındaki ortalama yaş 67 olarak bulunmuştur. Erkek/Kadın oranı 1,3 olacak şekilde erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (151). Bizim çalışmamız da multipl myelom tanısı alan %40,1'i (n=87) kadın, %59,9'u (n=130) erkek olmak üzere 217 hastanın dosya bilgileri kaydedildi. Bu hasta grubunun ortanca yaşı $62,20 \pm 11,68$ olup, Erkek/Kadın oranı 1,4 olarak saptandı. Bulgularımız yaş ve cinsiyet dağılımı açısından literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %70 (n=152)'inde komorbid hastalık görülmüştür. Bu hastalıklar incelendiğinde; Diabetes mellitus %17,5 (n=38), hipertansiyon %39,6 (n=86), konjestif kalp yetmezliği %4,6 (n=10), nefrolitiazis %1,8 (n=4), malinite %6,9 (n=15), koroner arter hastalığı %8,3 (n=18), kronik böbrek yetmezliği %6,9 (n=15) ve diğer hastalıklar %31,3 oranında (n=68) saptanmıştır. Multipl myelom hastalarında hipertansiyon sık görülen komorbid hastalıklardandır. Hastalarının ileri yaşta olması, hastalığa bağlı komplikasyonlar veya multipl myelom tedavilerinin sonucu olarak da hipertansiyon sıklığı multipl myelom hastalarında artmaktadır (152).

Hastalarımızın %77,4 (n=168)'ünde hastalığa bağlı semptomlar görülmüştür. Semptom görülen hastaların %30,9'unda (n=67) anemi semptomları, %50,7'sinde (n=110) kemik ağrısı, %9,2'sinde (n=20) kilo kaybı, %0,5'inde (n=1) kanama, %7,8'inde (n=17) renal yetersizlik semptomları ve %7,8'inde (n=17) nörolojik semptomlar gözlenmiştir. Multipl myelom hastalarında halsizlik ve yorgunluk %82, enfeksiyon %13, kanama %13, kilo kaybı %24 oranında görülebilmektedir (153). Spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar hastaların %5-10'unda görülür (154). Kyle ve arkadaşlarının

çalışmasında kemik ağrısı myelomda iskelet komplikasyonlarına özellikle de mevcut osteoporozdan kaynaklanan vertebral kompresyon/kollapsa bağlı ortaya çıkan %80'lere varan oranlarda görülen hastalığın sık semptomlarından biridir (155). Tanı aşamasında yaklaşık %75 myelom hastasında yaygın osteoporoz nedeni ile iskelet ağrısı vardır (156). Biz de çalışmamızda kemik ağrısının en sık semptom olarak saptadık.

Multipl myelomda böbrek yetmezliği 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. Sonuç olarak multipl myelomda hastalık tipi, böbrek yetmezliği değerlendirmesinde ilk aşamada yer almaktadır (5, 8, 149, 150, 157). Çalışmamızda monoklonal protein tipleri arasında en sık hafif zincirler saptanmıştır. Lambda hafif zincir ve kappa hafif zincir sıklığı sırasıyla %15,2 ve %15,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda monoklonal protein tipleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,047$; $p<0,05$). Lambda hafif zincir ve kappa hafif zincir son dönem renal yetmezlik saptanan olgularda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Böbrek yetmezliğinin, multipl myelomda genellikle yüksek tümör yükü ile birlikte geliştiği bilinmektedir. Blade ve ark.'nın yaptığı çalışmada böbrek yetmezliği 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, 8, 150). Çalışmamızda da hastalarımızın %67,6'sı Durie-Salmon evre 3 olarak saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda Durie-Salmon evreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,001$; $p<0,01$). Durie-Salmon evreleri arttıkça son dönem böbrek yetmezliği görülme oranı da artmaktadır.

ISS evreleme sistemi multipl myelomda sıkça kullanılmaktadır. Tümör yükünü yansıtan beta-2 mikroglobulin, ISS evre ve risk düzeyini belirler. Böbrekler yolu ile metabolize edildiği için böbrek yetmezliğinde serum düzeyi artar. Beta-2 mikroglobulin düzeyinin, beklendiği üzere böbrek yetmezlikli hastalarda daha yüksek tespit edildiği ve sonuç olarak ISS evre 3 hasta oranının daha yüksek saptandığı düşünülmektedir (158). Bizim çalışmamızda da beta mikroglobulin düzeyi 4.82 ± 3.16 ve ISS evresine göre, olguların %15,8'i ($n=32$) evre 1, %36,7'si ($n=74$) evre 2 ve %47,5'i ($n=96$) evre 3 olarak

saptanmıştır. ISS evre 3 hasta sayısı yüksek olmasına rağmen, çalışmamızda ISS evresine göre son dönem böbrek yetersizliği varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bunun nedeni çalışmada hastaların tanı anındaki ISS evrelerini hesapladık ve kullandık. 61 hastada sonradan böbrek yetersizliği geliştiği göz önüne alınırsa ISS evrelerinin yükseldiği öngörülebilir ve ISS evre 3 hasta sayısında artış olması beklenir.

Multiple myelomda böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunan çeşitli faktörler mevcuttur. Hiperkalsemi, nefrotoksik ilaç ve radyoopak madde kullanımı, serum ürik asit yüksekliği, enfeksiyonlar (sepsis) ve en önemlisi dehidratasyon etkileri incelenen ve gösterililen parametrelerdir (130, 149, 150, 159). Bizim çalışmamızda da dehidratasyon en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal yetmezlik görülen olgularda dehidratasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkili faktör bulunan olgularda mortalite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu faktörlerden; analjezik, radyo kontrast madde, bifosfanat kullanımı, sepsis ve dehidratasyon durumlarına göre mortalite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken; kalp yetmezliği olanlarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Multipl myelomda kalp yetmezliği böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkili olduğu gibi multipl myelomda kullanılan ilaçlar hipertansiyon ve diyabet gibi komorbid hastalıkların ağırlaşmasına neden olarak veya doğrudan kalp yetersizliğini artırıp, mortaliteyi arttırmaktadır (160). Böbrek yetersizliği ortaya çıkmasında etkili olan faktörlerden sepsisin de mortaliteyi arttırdığı düşünülebilir, ancak sepsis kısa sürede tanı konulan ve etkin tedavi ile kolay kontrol altına alınan bir etken olduğundan, mortaliteye etkisi saptanmamış olabilir.

Multipl myelomda böbrek yetmezliği yaşla birlikte artmaktadır ve ortalama yaş 63 olarak saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda laboratuvar olarak anemi, hiperkalsemi, yüksek LDH, yüksek β_2 mikroglobulin ve kemik iliğinde yüksek plazma hücresi beklenmektedir (161). Multipl myelomda böbrek yetmezliği, Durie Salmon ve ISS evre 3, hafif zincir hastalığı, anemi, trombositopeni, hiperkalsemi, yüksek LDH ve beta-2 mikroglobulin ile birliktelik göstermektedir. Evre 4-5 böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite yüksektir (162). Çalışmamızda böbrek yetmezliği teşhisindeki yaş 63.00 ± 11.54 'dür. Çalışmamızdaki hasta grubunda yüksek oranda anemi, beta-2

mikroglobulin düzeyinde artış ve kemik iliğinde artmış plazma hücreleri saptanmıştır. Hastalarımızın kalsiyum ve LDH düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Mortalite görülen grupta serum LDH ve kreatinin ölçümleri anlamlı düzeyde yüksek, trombosit, GFD ve serum albümin anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Multipl myelomda böbrek yetmezliği evresi arttıkça mortalitenin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda ki hasta popülasyonu böbrek yetmezliği olan hastalar olması nedeni ile mortalite görülen grupta saptanan laboratuvar verileri literatür ile uyumludur. Çalışmamızda son dönem böbrek yetersizliği görülen hastalarda üre, kreatinin, LDH, K, Fosfor değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; trombosit ve GFD ölçümleri renal yetmezlik görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda fosfor atılımı azalması nedeni ile yüksek saptanması beklenmektedir. LDH tümör yükünün göstergesidir ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar ileri evre hastalar olmaları nedeni ile LDH yüksek beklenmesi doğaldır. Son dönem böbrek yetersizliği görülen hastalardaki laboratuvar bulguları literatür ile uyumludur. Çalışmamızda da son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalar ile mortalite arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Literatürde hastaların %75'inde konvansiyonel radyografi ile hastalığa bağlı litik lezyonlar saptanmaktadır. Litik lezyonlar sırası ile vertebra, kafatası, kaburga, sternum, proksimal humerus ve femurda gözlenmektedir (6, 155). Çalışmamızda %42,4 (n=92) hastada direk grafide litik lezyonlara rastlanmıştır. Literatürden farklı olarak direk grafi ile litik lezyon saptanma oranının az olmasının nedeni, diğer hastaların direk grafilerine ulaşamaması olabilir. Direk grafi yapılan bölgeler incelendiğinde; olguların %8,3'üne (n=18) kosta, %25,8'ine (n=56) vertebra, %22,1'ine (n=48) kafatası, %10,6'sına (n=23) pelvis, %7,8'ine (n=17) alt ekstremit ve %10,6'sına (n=23) üst ekstremitede litik lezyon saptanmıştır. Litik lezyon saptanan bölgelerin sıklığı literatür ile uyumludur.

Kronik hastalık ve böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek parankim ve boyutlarını değerlendirmek amacı ile üriner sistem ultrasonografi sıklıkla kullanılmaktadır. Kronik böbrek hastalıklarında fibrozis ve skleroza bağlı olarak böbreklerde küçülme ve parankimde ekojenite artışı saptanmaktadır (163). Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda üriner sistem ultrasonografide ekojenite artışı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. (p=0,001; p<0,01).

Çalışmamızda 56 hastada (%25,8) hemodiyalize girme ihtiyacı olmuştur. Bu hastalardan 19'unda hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalkmıştır. Multipl myeloma eşlik eden böbrek yetmezliği genellikle ciddi değildir fakat değerlendirmenin yapıldığı merkeze bağlı olarak %2-13 gibi geniş aralıkta HD ihtiyacı bildirilmiştir (4-6, 164, 165). Multipl myelom ve böbrek yetmezliği olguları manipülasyon zorluğu nedeni ile hemodiyaliz ünitesine sahip ve bu konuda deneyimli 3. basamak hastanelere yönlendirilmektedir. Ayrıca bu merkezlerde bulunan nefroloji birimlerinde, böbrek yetmezliği etyolojisi araştırılırken multipl myelom tanısı alan hastalar ilgili hastanede hematoloji bölümüne konsulte edilerek takibe alınır. Bu nedenle hastanemizde olduğu gibi, hemodiyaliz ihtiyacı olan böbrek yetmezliği oranının yüksek olması beklenebilir.

Yeni tanı MM hastalarının %50'sinde böbrek yetmezliği gelişmekte, %20'sinde ciddi böbrek yetmezliği görülmekte ve %10'unda hemodiyaliz ihtiyacı olmaktadır. Hastaların %50'sinde tedavi ile böbrek fonksiyonları geri döner, %10-15'inde renal replasman tedavisi gerektirir. Hemodiyaliz hastalarının %2'sini multipl myelom hastaları oluşturmakta ve her yıl 5000 yeni hasta eklenmektedir. Multipl myelom tanılı hemodiyaliz bağımlı hastalar, multipl myelom tanısı olmayan hemodiyaliz bağımlı hastalara göre ölüm açısından daha risklidir. Böbrek yetersizliği özellikle de diyaliz bağımlılığı multipl myelom için kötü prognostik faktördür (166, 167). Çalışmamızda multipl myelom tanılı hastaların %22'sinde böbrek yetersizliği gelişmiştir. Hastalarımızda tedavi sonrası böbrek yetersizliğinden çıkan hasta oranı %39,8 ve renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hasta oranı % 17 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda son dönem böbrek yetersizliği gelişen ve hemodiyaliz yapılan hastalarda mortalite artmış olarak saptanmıştır.

Badros ve ark.'nın yaptıkları çalışmada son dönem böbrek yetersizliği gelişen multipl myelom hastalarında erken otolog kök hücre naklinin güvenli bir tedavi rejimi olduğu, tam remisyon oranlarını arttırdığı, GFD'de total ve parsiyel düzelme sağladığı ve sağkalımı arttığı saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda da otolog kök hücre nakli yapılmayan olgularda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Otolog kök hücre nakli son dönem böbrek yetersizliğinde güvenli bir tedavi rejimi olduğu için çalışmamızda otolog kök hücre nakli yapılan hastalar son dönem renal yetmezlik grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır.

Multipl myelomda ortanca sağkalım yaklaşık 3 yıl bildirilmiştir (169). Bizim hasta grubumuzda toplam median sağkalım $4,12 \pm 3,27$ yıl tespit edilmiştir. Böbrek yetmezliği daha önce belirtildiği üzere, multipl myelomda kötü prognostik faktör olarak belirlenmiş ve birçok yayında kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. Blade ve ark.'nın yaptığı çalışmada böbrek yetmezliği olan 94 hastada ortanca sağkalım 8,6 ay, böbrek yetmezliği olmayan 329 hastada 34,5 ay olduğu bildirilmiştir (5). Knudsen ve ark.'nın 775 yeni tanı multipl myelom hastasını değerlendirdiği çalışmada böbrek yetmezliği oranı %29 olarak tespit edilmiş ve tanı anında böbrek yetmezliği olmayan hastalarda sağkalım 36 ay, ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin 4mg/dl üzeri) 13 ay, orta derecede böbrek yetmezliğinde (kreatinin 2-4mg/dl) 18 ay, HD ihtiyacı olan hastalarda ise sağkalım 3,5 aydır (8). 756 semptomatik multipl myelom hastanın değerlendirildiği çalışmada ise tüm hasta grubunda ortanca sağkalım 37,1 ay, böbrek yetmezliği olanlarda 19,5 ay ve böbrek yetmezliği olmayanlarda 40,4 ay saptanmıştır. Fakat sonuçlar evreye göre düzeltildiğinde, böbrek yetmezliğinin tek başına sağkalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastanın performansı, trombositopeni, ileri yaş, yüksek LDH ve beta-2 mikroglobulin düzeyi sağkalım üzerine etkili bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (170). Multipl myelomda sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çeşitlidir. Yukarıda sayılan parametrelerin yanında bu çalışmada değerlendirmeye alınmayan ve prognozu, tedaviye yanıtı etkileyen sitogenetik özelliklerin etkisi göz ardı edilmemelidir. Multipl myelom hastalarında daha önce bildirilen ortanca sağkalım konvansiyonel kemoterapi ile 2,5 yıl iken yüksek doz kemoterapi sonrası ortanca sağkalım 5 yıla kadar ulaşmıştır (171). Yıllar içinde tedaviye yeni ajanların eklenmesi beklenen sağkalım süresinde değişikliklere neden olabilir.

Multipl myelomda ileri ISS evresi ve böbrek yetmezliği sağkalımı etkileyen önemli belirteçlerdir. Bununla beraber kemik tutulumu, anemi ve hiperkalseminin sağkalımı etkilemediği görülmüştür (172). Çalışmamızda ISS evrelerine göre sağkalım oranları arasında farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %71,9'una (n=156) tanı anında böbrek yetmezliği gelişmesi, %28,1'inde (n=61) sonradan böbrek yetmezliği gelişmesidir. Biz ISS evrelemesi yaparken tanı anındaki evrelemeyi kullandık. 61 hastada sonradan böbrek yetmezliği geliştiği göz önüne alınırsa ISS evrelerinin yükseldiği ön görülebilir ve ISS evre 3 hasta sayısında artış

olması beklenir. Bizim çalışmamızda da hiperkalsemi varlığının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir.

İleri yaş ve böbrek yetmezliği multipl myelomda sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdir. multipl myelomda yeni ajanların özellikle de bortezomib bazlı ajanların kullanımı böbrek yetmezliği olan hastalarda sağkalımı arttırmaktadır (161, 173, 174). Çalışmamızda 63 yaşından küçük olgularda sağkalım yüksek oranda saptanmıştır. Son dönem böbrek yetersizliği gelişimi ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın tanı anından itibaren yeni kemoterapötik ajanlarla özellikle bortezomib bazlı rejimler (%35,9'una (n=78)) ile tedavi edilmeleri ve bu ajanların sağkalımı arttırmaları olabilir.

Multipl myelomda böbrek yetmezliği sık görülen sonuçlardan biridir ve böbrek fonksiyonlarının geri dönmesi hasta sağkalımını arttırmaktadır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları geri dönebilmekte, ciddi böbrek yetmezliği hatta hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının geri dönüş oranı azalmaktadır (175). Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda indüksiyon tedavisi sonrası böbrek yetmezliğinden çıkamama oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu için çalışmamızda hemodiyaliz yapılanlar ve hemodiyalizden çıkmayanlar son dönem renal yetmezlik grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

6. ÖZET

Amaç: Multipl myelom tanısı ile takip edilen ve böbrek yetmezliği gelişen hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, aldıkları tedavileri inceledik ve bu parametrelerden renal ve hasta sağkalımına etkili olabilecek faktörlerin araştırılmasını amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmada 1999-2016 yılları arasında multipl myelom tanısı ve böbrek yetmezliği olan 217 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak kaydedildi. 18 yaşından büyük multipl myelom hastaları çalışmaya dahil edilirken; önemi belirsiz monoklonal gamopati, Waldenström makroglobülinemisi gibi diğer plazma hücre hastalıkları tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kreatinin klirensinin 60 ml/dak'nın altında olması veya serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl ve üzerinde olması böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, yakınmaları, fizik muayene, laboratuvar, direk grafi, böbrek ultrasonografi ve böbrek biyopsi bulguları, tanı anında multipl myelom evresi, böbrek yetmezliğini etkileyen risk faktörleri, böbrek yetmezliği ortaya çıktığı anda aldıkları tedavi ve yanıtlar, renal sağkalım ve hasta sağkalımı hasta dosyalarından kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı $62,20 \pm 11,68$ saptandı.

16 yıllık sağkalım oranları, yaşları 63 ve 63'ten düşük olan olgularda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,005$ $p<0,01$).

Son dönem böbrek yetmezliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,031$; $p<0,05$).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar monoklonal protein tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,047$; $p<0,05$). Lambda ve Kappa hafif zincirler son dönem böbrek yetmezliği saptanan olgularda anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Sonuç: Multipl myelomda ileri yaş sağkalımı olumsuz etkiler. Multipl myelomda böbrek tutulumu morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Böbrek yetmezliği gelişiminde en sık neden hafif zincirin neden olduğu nefrotoksisite sonucu gelişen silendir nefropatisidir.

7. ABSTRACT

Introduction: In this study, we examined the demographical, clinical and laboratory findings and treatments of multiple myeloma (MM) patients with renal insufficiency. Additionally, we examined factors that can be associated with renal and patient survival.

Methods: Between 1999–2016, medical records of 217 MM patients with renal insufficiency was recorded retrospectively. Patients with a diagnosis of MM greater than 18 years old were included in the study; patients who were diagnosed with other plasma cell disorders such as MGUS and Waldenstrom macroglobulinemia were not included in the study. Renal insufficiency was defined as creatinine clearance below 60 mL/min or serum creatinine level above 1.5 mg/dL. MM patients with renal insufficiency whom demographic characteristics, complaints, physical examination findings, laboratory results, direct radiographic findings, renal ultrasound results and kidney biopsy findings, MM stage at diagnosis, risk factors affecting renal insufficiency, treatment and responses to renal insufficiency, renal survival and patient survival were investigated from medical records.

Findings: Mean age of initial diagnosis of the patients was found $62,2 \pm 11,6$.

The 16-year survival rates were statistically significantly higher in cases with ages lower than 63 years.

There was also a statistically significant relationship between end-stage renal failure and mortality.

Patients with end-stage renal failure showed statistically significant differences compared to monoclonal protein types. Lambda and Kappa light chain were significantly higher in cases with end-stage renal failure.

Conclusion: The advanced age affected survival of MM adversely. Renal impairment in MM was an important risk factor affecting morbidity and mortality. Light-chain cast nephropathy was the most common form of severe renal disease associated with MM.

8. KAYNAKLAR

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.*, 1948;138:55-62.
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. *Leuk Lymphoma*. 2007 Feb;48(2):337-41.
8. 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.
9. 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.
10. Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:635–652.
11. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol*, 2008;15(4):196-210.

12. 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.
13. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J, et al. *Williams Hematology*. 8th ed. China: McGraw-Hill, 2010:2215-42.
14. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(11):824-42.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
16. Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer* 2007;110(4):896-9.
17. Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30(5-6):493-8.
18. Lynch HT, Watson P, Tarantolo S, Wiernik PH, Quinn-Laquer B, Isgur Bergsagel K, et al. Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. *J Clin Oncol* 2005;23(4):685-8.
19. Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, Coleman EA, Lynch JF, Weisenburger D, et al. Familial myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(2):152-7.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-24.
21. Camp NJ, Werner TL, Cannon-Albright LA. Familial myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(16):1734-5.
22. Jain M, Ascensao J, Schechter GP. Familial myeloma and monoclonal gammopathy: a report of eight African American families. *Am J Hematol* 2009;84(1):34-8.
23. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, Caporaso NE, Blimark C, Mellqvist UH, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-

degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood* 2009;114(4):791-5.

24. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(19):1479-4.
25. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997;336(23):1657-7.
26. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 1990;121(2):120-41.
27. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137 Suppl 7:68-29.
28. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:2372-66.
29. Andersson M, Storm HH. Cancer incidence among Danish Thorotrast-exposed patients. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(17):1318-7.
30. Boice JD Jr, Morin MM, Glass AG, Friedman GD, Stovall M, Hoover RN, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA* 1991;265(10):1290-4.
31. Semenciw RM, Morrison HI, Riedel D, Wilkins K, Ritter L, Mao Y. Multiple myeloma mortality and agricultural practices in the Prairie provinces of Canada. *J Occup Med* 1993;35(6):557-4.
32. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997;8(1):25-33.
33. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996;22(1):14-12.

34. Sonoda T, Ishida T, Mori M, Sakai H, Noguchi M, Imai K. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6(1):33-6.
35. Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9(3):311-9.
36. Nanni O, Falcini F, Buiatti E, Bucchi L, Naldoni M, Serra P, et al. Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forli, Italy. *Cancer Causes Control* 1998;9(3):277-83.
37. Pahwa P, McDuffie HH, Dosman JA, Robson D, McLaughlin JR, Spinelli JJ, et al. Exposure to animals and selected risk factors among Canadian farm residents with Hodgkin's disease, multiple myeloma, or soft tissue sarcoma. *J Occup Environ Med* 2003;45(8):857-11.
38. Khuder SA; Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997;32(5):510-6.
39. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: results of a casecontrol study. *Int J Cancer* 1996;67(4):498-5.
40. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, Alexanian R, Anderson K, Kyle RA, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood* 1999;94(4):1174-8.
41. Thompson MA, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Plevak MF, Rajkumar SV. Effect of statins, smoking and obesity on progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-control study. *Haematologica* 2004;89(5):626-8.
42. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagioui P, Trichopoulos D, Levi F, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer* 2000;86(3):425-8.
43. Brown LM, Gridley G, Pottern LM, Baris D, Swanson CA, Silverman DT, et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control* 2001;12(2):117-8.

44. Koessel SL, Theis MK, Vaughan TL, Koepsell TD, Weiss NS, Greenberg RS, et al. Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology* 1996;7(1):4-8.
45. Correa A, Jackson L, Mohan A, Perry H, Helzlsouer K. Use of hair dyes, hematopoietic neoplasms, and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma. *Cancer Invest* 2000;18(5):467-12.
46. Kyle RA. Diagnosis of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 17):2-4.
47. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006;107(3):904-6.
48. Gregersen H, Pederson G, Svendsen N, Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC. Multiple myeloma following an episode of community-acquired pneumococcal bacteraemia or meningitis. *APMIS* 2001;109(11):797-800.
49. Bourguet CC, Logue EE. Antigenic stimulation and multiple myeloma. A prospective study. *Cancer* 1993;72(7):2148-6.
50. Lewis DR, Pottern LM, Brown LM, Silverman DT, Hayes RB, Schoenberg JB, et al. Multiple myeloma among blacks and whites in the United States: the role of chronic antigenic stimulation. *Cancer Causes Control* 1994;5(6):529-10.
51. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000;27(4):390-11.
52. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999;13(7):839-4.
53. Montella M, Crispo A, Frigeri F, Ronga D, Tridente V, De Marco M, et al. HCV and tumors correlated with immune system: a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001;25(9):775-6.

54. Gharagozloo S, Khoshnoodi J, Shokri F. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Pathol Oncol Res* 2001;7(2):135-139.
55. Yoshikawa M, Imazu H, Ueda S, Tamagawa T, Yoneda S, Yamane Y, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. A report from Japan. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(4):713-4.
56. Rettig MB, Ma Hj, Vescio RA, Pold M, Schiller G, Belson D, et al. Kaposi's sarcoma associated herpes virus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997;276(5320):1851-4.
57. Cannon MJ, Flanders WD, Pellett PE. Occurrence of primary cancers in association with multiple myeloma and Kaposi's sarcoma in the United States 1973-1995. *Int J Cancer* 2000;85(4):453-6.
58. Tedeschi R, Kvarnung M, Knekt P, Schulz TF, Szekely L, De Paoli PD, et al. A prospective seroepidemiological study of human herpesvirus-8 infection and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 2001;84(1):122-5.
59. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004;363(9412):875-12.
60. Solary E, Guiguet M, Zeller V, Casasnovas RO, Caillot D, Chavanet P, et al. Radioimmunoassay for the measurement of serum IL-6 and its correlation with tumour cell mass parameters in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1992;39(3):163-8.
61. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004;104(3):607-11.
62. Lichtenstein A, Tu Y, Fady C, Vescio R, Berenson J. Interleukin-6 inhibits apoptosis of malignant plasma cells. *Cell Immunol* 1995;162(2):248-7.
63. Magrangeas F, Lode L, Wulleme S, Minvielle S, Avet-Loiseau H. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19(2):191-4.
64. Portier M, Moles JP, Mazars GR, Jeanteur P, Bataille R, Klein B, et al. p53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992;7(12):2539-4.

65. Fossa A, Brandhorst D, Myklebust JH, Seeber S, Nowrousian MR. Relation between Sphase fraction of myeloma cells and anemia in patients with multiple myeloma. *Exp Hematol* 1999;27(11):1621-6.
66. Musto P, Falcone A, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Minervini MM, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997;58(5):314-9.
67. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002;99(4):1305-8.
68. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97(9):2900-2.
69. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. Newinsight in themechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF kappaB ligand (RANKL). *Exp. Hematol* 2004;32:685–91.
70. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kühne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003;101:2094–98.
71. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barille S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/ osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 2001;98:3527–33.
72. Giuliani N, Colla S, Morandi F, Lazzaretti M, Sala R, Bonomini S, et al. Myeloma cells blockRUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood* 2005;106:2472–283.
73. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol* 2004;127(3):280-4.
74. Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol* 2004;61(9):1423-9.

75. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994;53(4):207-12.
76. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997;90(12):773-80.
77. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):1438-7.
78. Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer* 2008; 112(7): 1562-7.
79. Chang H, Bartlett ES, Patterson B, Chen CI, Yi QL. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system. *Br J Haematol* 2005;129(4):539-2.
80. Otsuki T, Yamada O, Sakaguchi H, Ichiki T, Kouguchi K, Wada H, et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia* 1998;12(7):1149-9.
81. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;p:437-7.
82. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335(2):91-7.
83. Miller HJ, Leong T, Khandekar JD, Greipp PR, Gertz MA, Kyle RA. Paclitaxel as the initial treatment of multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1A93). *Am J Clin Oncol* 1998;21(6):553-6.
84. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Fateh-Moghadam A, Mahl G, Gierster P, et al. Bone marrow histology in myeloma. *Br. J. Haematol* 1982;51:361-75.
85. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749-757.

86. Laroche M, Assoun J, Sixou L, Attal M. Comparison of MRI and computed tomography in the various stages of plasma cell disorders: correlations with biological and histological findings. Myelome-Midi-Pyrenees Group. Clin Exp Rheumatol 1996;14(2):171-6.
87. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Maldague BE. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. Semin Musculoskelet Radiol 2001;5(1):43-12.
88. Pertuiset E, Bellaiche L, Liote F, Laredo JD. Magnetic resonance imaging of the spine in plasma cell dyscrasias. A review. Rev Rhum Engl Ed 1996;63(11):837-8.
89. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, et al. Role of 18FFDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(5):525-31.
90. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):e538-48.
91. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3412-8.
92. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
93. Blade J, Cibeira MT, Fernandez de Larrea C, Rosinol L. Multiple myeloma. Ann Oncol 2010;21 Suppl 7:313-6.
94. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood 2007;109(8):3489-6.

95. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, Mateos MV, Hernandez JM, Fernandez M, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007;21(1):143-7.
96. Alexanian R, Weber D, Giralt S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T, et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(10):1037-6.
97. Nadal E, Gine E, Blade J, Esteve J, Rosinol L, Fernandez-Aviles F, et al. High-dose therapy/autologous stem cell transplantation in patients with chemosensitive multiple myeloma: predictors of complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(1):61-4.
98. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(10):1399-7.
99. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008;26(3):480-12.
100. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009;114(27):5436-7.
101. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010;115(18):3655-8.
102. Rosinol L, Cibeira MT, Blade J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004;89(7):832-6.
103. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014 Mar;28(3):690-3.

104. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015 Sep 24;126(13):1536-43.
105. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salvender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55.
106. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91.
107. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1770-81.
108. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209-18.
109. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Blade J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008;111(8):3968-9.
110. Zagouri F, Roussou M, Kastiris E, Gavriatopoulou M, Eleutherakis-Papaïakovou E, Kanellias N, et al. Lenalidomide with low- or intermediate-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2016 Aug;57(8):1776-80.
111. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110(10):3557-3.
112. Blade J, Rosinol L. Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2008;20(6):697-7.

113. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-9.
114. Delforge M, Blade J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1086-9.
115. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20(8):1303-14.
116. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26(1):132-17.
117. Utaş C, Akpolat T. Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (ed), *Nefroloji El Kitabı* (4.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007;210-224.
118. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C, Peltier J, Delarue R, Muret P, et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br J Haematol* 2004;12:96-97.
119. Roussou M, Kastritis E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res* 2010;34:1395-1397.
120. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
121. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): An analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* 2009;23:1152-1157.

122. Suzuki K. Current therapeutic strategy for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:116-124.
123. Jurczyszyn A, Legieć W, Helbig G, Hus M, Kyrz-Krzemień S, Skotnicki AB. New drugs in multiple myeloma - role of carfilzomib and pomalidomide. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014;18:17-21.
124. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364:2365-2366.
125. Haspel RL, Cserti-Gazdewich C, Dzik WH. Renal improvement in myeloma with plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;365:1061-1062.
126. Shetty A, Oreopoulos DG. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease due to multiple myeloma. *Perit Dial Int* 1995;15:236-240.
127. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: Pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev* 1999;13:79-90.
128. Heher EC, Spitzer TR, Goes NB. Light chains: Heavy burden in kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:947-952.
129. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-6.
130. MA Dimopoulos, E Kastritis, L Rosinol, J Blade, H Ludwig. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485–1493.
131. Sengül S, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma new insight into the mechanism. *Turk J Haematol* 2004;21(2):59-70.
132. 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.
133. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *British J Haematol* 2008;141:413-22.

134. 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.
135. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Brtant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48 (9):1437-44.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Kitazawa R, Kitazawa S, Kajimoto K, Sowa H, Sugimoto T, Matsui T, et al. Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in multiple myeloma. *Pathol Int* 2002;52:63-8.
140. Saghafi D. Use of bisphosphonates in patients with myeloma and renal failure. *Mayo Clin Proc* 2003;78:118; author reply 118.
141. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–596.
142. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753:11–22.
143. 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.

144. 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.
145. 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.
146. DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, Humphrey RL. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:151–166.
147. 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.
148. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482-92.
149. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465-77.
150. Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med* 1995;34:364-70.
151. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2667-74.
152. Chari A, Mezzi K, Zhu S, Werther W, Felici D, Lyon AR. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016 Nov 22;16(1):912.
153. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)*. 1980 Sep;59(5):380-92.
154. Pollard JD, Young GA. Neurology and the bone marrow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Dec;63(6):706-18.
155. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975 Jan;50(1):29-40.

156. Berenson JR. Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):653-72.
157. 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.
158. Dimopoulos MA, Kastritis E, Michalis E, Tsatalas C, Michael M, Pouli A, et al. Greek Myeloma Study Group. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):722-9.
159. 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.
160. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016 Nov 22. pii:S2152-2650(16)30872-2.
161. Park S, Han B, Kim K, Kim SJ, Jang JH, Kim WS, et al. Renal Insufficiency in newly-diagnosed multiple myeloma: analysis according to International Myeloma Working Group consensus statement. *Anticancer Res.* 2014 Aug;34(8):4299-306.
162. Hsiao LT, Yang CF, Yang SH, Gau JP, Yu YB, Hong YC, et al. Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2012 Feb;88(2):159-66.
163. Buturović-Ponikvar J, Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol.* 2003 May;46(2):115-22.
164. Blade L, Rosin L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1231–1246.

165. 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* 2010;89:291-297.
166. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jun;46(6):771-83.
167. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-4984.
168. Badros A, Balorigie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822-9.
169. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2008;7:117-20.
170. Eleutherakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007 Feb;48(2):337-41.
171. 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.
172. Basit A, Siddiqui N, Hameed A, Muzaffar N, Athar S. Factors affecting outcome of patients with multiple myeloma. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014 Jul-Sep;26(3):376-9.
173. Baz R, Miladinovic B, Patel A, Ho VQ, Shain KH, Alsina M, et al. Sequence of novel agents in multiple myeloma: an instrumental variable analysis. *Leuk Res*. 2013 Sep;37(9):1077-82.

174. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtsionis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):195-200.
175. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel)*. 2016 Mar;1(4):241-57.

