

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA RENAL FONKSİYON
TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Metin KARAKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. A. Gökem MÜNGAN

ZONGULDAK 2009

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA RENAL FONKSİYON
TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Metin KARAKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. A. Gökem MÜNGAN

ZONGULDAK 2009

TEZ ONAY TUTANAĞI

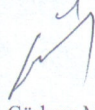
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

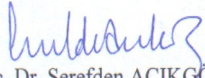
Tez Başlığı : Multipl Myelom Hastalarında Renal Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

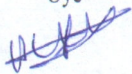
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Metin KARAKUŞ

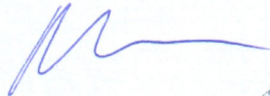
Tez Savunma Tarihi: 07/05/2009

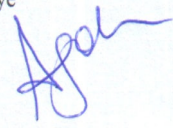
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ayça Görkem MUNGAN

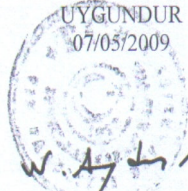
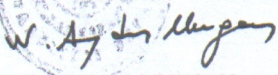

Doç. Dr. Ayça Görkem MUNGAN
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ
Üye

Doç. Dr. Hüseyin ENGİN
Üye


Yrd. Doç. Dr. Murat CAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. Ayla GÖKMEN AKÖZ
Üye


UYGUNDUR
07/05/2009


Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen, başta tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. A. Görkem Mungan olmak üzere, Doç. Dr. Şerefden Açıkgöz'e, Yrd. Doç. Dr. Murat Can'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Biyokimya Anabilim Dalındaki tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve laboratuvarımızda görev yapan tüm teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez hastalarımın temin edilmesinde yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Hematoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ayla Gökmen Aköz'e ve İç Hastalıkları Bölümündeki asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Verilerin yorumlanmasında Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sibel Kıran'a ve istatistiklerinin son şeklini almasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu'na ve öğretim görevlisi Füzün Köktürk'e teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında bana destek olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Metin KARAKUŞ

ZONGULDAK, 2009.

ÖZET

Karakuş Metin, Multipl Myelom Hastalarında Renal Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Tezi. Zonguldak, 2009.

Bu çalışmada multipl myelom (MM) hastalarında total protein (TP), albumin, sistatin C, beta 2 mikroglobulin (B2M), kreatinin klirensi (KK) ve N-asetil β -D glukozaminidazı (NAG) ölçerek böbrek fonksiyonunu değerlendirmeyi amaçladık. Hasta grubu olarak yeni tanı konmuş 21 MM hastası (13 erkek, 8 kadın) ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı birey (13 erkek, 8 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunda serumda TP, albumin, kreatinin, B2M, sistatin C, 24 saatlik idrarda KK ve NAG ölçülerek istatistiksel olarak düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi TP (%71.4), kreatinin (%33.3), üre (%61.9), B2M (%100), sistatin C (%57.1), NAG (%52.3) düzeyleri kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, albumin (%47.6) ve KK (%52.3) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Hasta grubunda yüksek olan TP (%100), kreatinin (%75), üre (%62.5), sistatin C (%57.1) ve NAG (%71.4) düzeyleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Hasta grubunda düşük olan albumin (%83.3) düzeyleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. B2M (%100) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmasına rağmen normalden yüksekti. Hastaların tedavi sonrası üre (%21.4), B2M (%100.0), sistatin C (%21.4) ve NAG (%14.3) düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, albumin (%7.1) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Tedavi öncesi hasta grubunda sistatin C ile kreatin ($r=0.846$, $p<0.001$), üre (0.474, $p=0.030$), NAG ($r=0.748$, $p<0.001$); NAG ile kreatinin (0.734, $p<0.001$), üre ($r=0.498$, $p=0.022$), B2M ($r=0.512$, $p=0.018$); kreatinin ile B2M ($r=0.483$, $p=0.027$) ve üre ($r=0.593$, $p=0.005$) arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki bulunurken; KK ile sistatin C ($r=-0.569$, $p=0.007$), NAG ($r=-0.434$, $p=0.050$), kreatinin ($r=-0.506$, $p=0.019$) arasında istatistiksel olarak negatif ilişki bulundu. Bu sonuçlar, MM hastalarında idrar NAG düzeylerinin renal tübüler disfonksiyonun belirlenmesinde ve takibinde değerli olduğunu ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini gösterdi. MM hastalarında KK düzeyinin renal disfonksiyonu serum kreatinin düzeyinden daha iyi belirlediğini düşünmekteyiz. MM hastalarında serum B2M düzeyinin renal disfonksiyonu değerlendirmeden ziyade, hastalığın evrelendirmesinde, prognozunun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. MM hastalarında sistatin C düzeyinin renal fonksiyonun değerlendirilmesinde her zaman güvenilir bir belirteç olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, sistatin C, N-asetil β -D glukozaminidaz, beta 2 mikroglobulin, kreatinin klirensi.

ABSTRACT

Karakuş Metin, Compression of renal function tests in multiple myeloma patients, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis in Clinical Biochemistry. Zonguldak, 2009.

In this study, we aimed to evaluate renal functions in multiple myeloma (MM) patients by measuring total protein (TP), albumin, creatinine, urea, creatinine clearance (CrCl), cystatin C, beta 2 microglobulin (β 2M), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG). Twenty one (13 male, 8 female) new diagnosed MM patients and twenty one (13 male, 8 female) healthy individuals as a control group included in this study. Before and after the treatment of MM patients and control group in serum TP, albumin, creatinine, urea, cystatin C, β 2M levels, in 24 hours urine CrCl and NAG levels were measured and compared statistically. In MM patients while TP (%71.4), creatinine (%33.3), urea (%61.9), cystatin C (%57.1), β 2M (%100.0), NAG (%52.3) levels before treatment were significantly statistically higher, albumin (%47.6) and CrCl (52.3) levels were found significantly statistically lower compared to control group. Increased levels of TP (%100), creatinine (%75), urea (%62.5), cystatin C (%57.1), NAG (%71.4) in MM patients before treatment were significantly statistically decreased after treatment. Decreased levels albumin (%83.3) before treatment of MM patients were significantly statistically increased after the treatment. β 2M (%100.0) levels after treatment significantly statistically lower than before treatment but β 2M levels were significantly statistically higher than normal level. In the MM patient while urea (%21.4), cystatin C (%21.4), β 2M (%100.0), NAG (%14.3) levels after treatment were significantly statistically higher than the control group, albumin (%7.1) levels after treatment was significantly statistically lower compared to control group. We found that there was a positive correlation between cystatin C and creatinine ($r=0.846$, $p<0.001$), urea ($r=0.474$, $p=0.030$), NAG ($r=0.748$, $p<0.001$); NAG and creatinine ($r=0.734$, $p<0.001$), urea ($r=0.498$, $p=0.022$), β 2M ($r=0.512$, $p=0.018$); creatinine and β 2M ($r=0.483$, $p=0.027$), urea ($r=0.593$, $p=0.005$) before treatment in MM patients but there was a negative correlation between CrCl and cystatin C ($r=-0.569$, $p=0.007$), NAG ($r=-0.434$, $p=0.050$), creatinine ($r=-0.506$, $p=0.019$) before treatment in MM patients. These results showed that urine NAG levels could be a valuable and reliable marker at the determination and monitoring of renal tubular dysfunction in MM patients. We think about serum β 2M levels can be used evaluation of staging, prognosis and response to treatment rather than evaluation of renal dysfunction in MM patients. Serum cystatin C levels can not be always a reliable marker at evaluation of renal dysfunction in MM patients. CrCl levels were determined renal dysfunction better than serum creatinine in MM patients.

Keywords: Multiple myelom, cystatin C, N-acetyl-beta-D glucosaminidase, beta 2 microglobulin, creatinine clearance

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Multipl Myelom	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etyolojik faktörler	4
2.1.3. PatogeneZ	5
2.1.4. Klinik Bulgular	10
2.1.5. Laboratuvar bulguları	16
2.1.6. Tanı	21
2.1.7. Evrelendirme	22
2.1.8. Prognoz	23
2.1.9. Tedavi	24
2.2. Glomerül Filtrasyon Hızı Ölçümü	26
2.2.1. Glomerüler filtrasyon hızı	26
2.2.2. GFH ölçümünde kullanılan yöntemler	27
2.3. Beta 2 Mikroglobulinin (B2M)	32
2.4. Sistatin C	33
2.5. N-Asetil- β -D- Glukozaminidaz (NAG)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. NAG Ölçümü	41
3.2. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44

5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	69

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Kazanılmış İmmünyetmezlik Sendromu
α 1-M	: Alfa1-Mikroglobulin
ALP	: Alkalen Fosfataz
B2M	: Beta 2 Mikroglobulin
BJP	: Bence-Jones Proteinüri
BUN	: Kan Üre Azotu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
bALP	: Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz
CBC	: Tam Kan Sayımı
CFU-GM	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C-Reaktif Protein
CSF	: Serebrospinal Sıvı
DM	: Diabetes Mellitus
DTPA	: Dietilen Triamin Pentaasetik Asit
EBV	: Epstein Barr Virusu
EBMT	: Avrupa Kemik İliği Nakli Merkezi
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FISH	: Floresan İnsitu Hibridizasyon
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD-DEX	: Yüksek Doz Deksametazon
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HİV-1	: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
ICAM-1	: İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1
IgH	: İmmunglobulin Ağır Zinciri
IL	: İnterlökin
IL-1 β	: İnterlökin-1 β
IPI	: İnternasyonal Prognostik İndeks
LFA-1	: Lökosit Fonksiyonları ile İlişkili Antijen-1
LDH	: Laktat Dehidrojenaz

KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KK	: Kreatinin Klirensi
MAP	: Mitojen Aktive Eden Protein
M-CSF	: Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör
MDRD	: Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
MHC	: Major Histokompatibil Kompleks
MIBI	: Teknesyum Sestamibi
MIP 1 α	: Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 α
MIP-1 β	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 β
MM	: Multipl Myelom
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
MP	: Melfalan, Prednizon
MR	: Manyetik Rezonans
NAG	: N-Asetil- β -D Glukozaminidaz
NF- κ B	: Nükleer Faktör κ B
PCLI	: Plazma Hücre İşaretlenme İndeksi
PI-3K	: Fosfotidilinositol-3 Kinaz
PLC	: Plazma Hücreli Lösemi
RANKL	: NF- κ B Ligandın Reseptör Aktivatörü
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
ROTI	: MM ile İlişkili Organ veya Doku Hasarı
SDF-1 α	: Stromal Derived Faktör-1 α
Tc	: Teknezyum
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör α
VAD	: Vinkristin, Adriablastin, Deksametazon
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VIP	: Vazointestinal Peptit
VLA-4	: Çoklu Letal Antijen-4

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. MM progresyonunda ve patogeneizde rol oynayan faktörler.....	7
Şekil 2. Myelom hücreleri ve kemik iliği mikroçevre etkileşimi.....	7
Şekil 3. Kemik iliği stromal hücreleri ve myelom hücreleri arasında sinyal ileti kaskatı arasındaki ilişki	10
Şekil 4. Monoklonal gamopati görülen hastaların serum protein elektroforezi	20
Şekil 5. Yeni tanı almış MM hastanın tedavi algoritmi	24
Şekil 6. KK'nin hesaplanması	28
Şekil 7. Cockroft-Gault eşitliği.....	31
Şekil 8. MDRD eşitliği	31
Şekil 9. Sistatin C'nin dimerik formunun üç boyutlu görünümü	34
Şekil 10. NAG ölçüm reaksiyonu	41
Şekil 11. NAG aktivitesinin hesaplanması.....	42
Şekil 12. Myelom hastamıza ait immünfiksasyon elektroforezi	44
Şekil 13. Hasta grubunda tedavi öncesi sistatin C-kreatinin, sistatin C-KK değerleri dağılımı (A, B)	50
Şekil 14. Hasta grubunda tedavi öncesi sistatin C-NAG, NAG-kreatinin değerleri dağılımı (C, D)	51
Şekil 15. Hasta grubunda tedavi öncesi NAG-KK, KK-kreatinin arasındaki değerleri dağılımı (E, F)	52

TABLÖLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Multipl myelomlu hastalarda semptom ve bulguların sıklığı.....	11
Tablo 2. Myelom tanısında kullanılan testler.....	17
Tablo 3. ROTI kriterleri	22
Tablo 4. Durie – Salmon Evreleme Sistemi.....	23
Tablo 5. İnternasyonal prognostik indeks evreleme sistemi	23
Tablo 6. MM’da sık kullanılan tedavi protokolü ve dozları	25
Tablo 7. GFH ile böbrek yetmezliğin derecesi arasındaki ilişki	27
Tablo 8. NAG deney şeması	42
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	44
Tablo 10. Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama $\pm$ standart sapma değerleri karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	45
Tablo 11. Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama $\pm$ standart sapma değerleri karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	45
Tablo 12. Tedavi öncesi hasta grubu ile tedavi sonrası hasta grubunun ortalama $\pm$ standart sapma değerleri karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	46
Tablo 13. Olgu ve kontrol grubuna göre TP, albumin, kreatinin, üre, KK, sistatin C, B2M, NAG düzeyleri.....	46
Tablo 14. Hasta grubunda tedavi öncesi TP’nin tedavi sonrası düzeyleri.....	47
Tablo 15. Hasta grubunda tedavi öncesi albuminin tedavi sonrası düzeyleri.....	47
Tablo 16. Hasta grubunda tedavi öncesi kreatininin tedavi sonrası düzeyleri.....	47
Tablo 17. Hasta grubunda tedavi öncesi ürenin tedavi sonrası düzeyleri.....	47
Tablo 18. Hasta grubunda tedavi öncesi KK’nin tedavi sonrası düzeyleri.....	48
Tablo 19. Hasta grubunda tedavi öncesi sistatin C’nin tedavi sonrası düzeyleri.....	48
Tablo 20. Hasta grubunda tedavi öncesi B2M’nin tedavi sonrası düzeyleri.....	48
Tablo 21. Hasta grubunda tedavi öncesi NAG’ın tedavi sonrası düzeyleri.....	48
Tablo 22. Eşleştirilen parametrelerde tedavi öncesi hasta grubunda sistatin C, NAG, B2M, KK, kreatinin, üre arasındaki korelasyon katsayıları	49

1.GİRİŞ

Multipl myelom (MM) bir plazma hücre diskrazisidir ve hematolojik malignitelerin en sık görülenidir. Serum veya idrarda M proteini varlığıyla birlikte; kemik ağrısı, anemi, hiperviskozite, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar, böbrek yetmezliği, amiloidoz veya hiperkalsemi gibi son organ hasarı bulgularından herhangi birinin bulunuşu ve kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin varlığı ile tanımlanır (1).

Böbrek yetmezliği MM’da yaygın olarak görülür ve mortalite ile morbiditenin ana nedenlerindendir. Böbrek yetmezliği, yeni tanıli hastaların %20’sinde görülürken; hastalığın seyri sırasında bu oran %50’ye kadar çıkabilmektedir (2). MM hastalarında böbrek yetmezliği, infeksiyon hastalıklarından sonra, en yaygın görülen ikinci ölüm nedeni ve hastaların yaşam süresini kısaltan önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca bütün mortalite nedenleri içinde tek başına mortaliteyi 2.5 kat arttırmasından dolayı böbrek yetmezliğinin erken dönemde saptanması çok önemlidir (3).

MM’da böbrek yetmezliğinin ortaya çıkması hastanın yaşı, hastalığın şiddeti ve monoklonal komponentin yapısal özellikleri gibi değişik faktörlerle ilişkilidir. Bu hastalıkta böbrek yetmezliğinin etyolojisi multifaktöriyeldir ve tam olarak bilinmemesine rağmen; immünglobulin hafif zincirlerinin önemli rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Buna rağmen çoğu hastalarda böbrek bozukluğu olmadan da fazla miktarlarda hafif zincir sentezlenerek sekrete edilebilir. Bu hastalıkta en yaygın görülen böbrek tutulumu; proksimal tübül hücrelerinde atrofi ve distal tübülde immünglobulin hafif zincir birikim bulgularıdır. Myelomada böbrek hasarına yol açan lümen içindeki protein çöküntüleri monoklonal hafif zincir, albumin, Tamm-Horsfall mukoprotein, fibrin ve poliklonal hafif zincirlerinden oluşur. Myelomada bu tübüler proteinlerin artışı; idrar pH’sında değişikliğe, tübüler proteinlerin idrar atılımında azalmaya, tübül lümeninde çökme ve tıkanmaya yol açarak böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açar (2).

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü glomerüler filtrasyon hızı (GFH)’dir. Dolayısıyla GFH’da saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken laboratuvar bulgusudur. GFH ölçümünde endojen (üre, kreatinin) ve/veya ekzojen (inülin, Cr^{51} -EDTA ve I^{125} -iyotalamat) belirteçler kullanılabilir.

GFH ölçümünde kreatinin klirensi (KK) klinikte en sık kullanılan yöntemdir. Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilmesine, endojen üretimine karşılık; yapım hızının kas kitlesi ve diyet proteinine bağlı olması, serum düzeylerin yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmesi, tübüler sekreasyona uğraması ve ilerlemiş böbrek yetmezliğinde ekstrarenal elimine edilmesi, GFH 50 ml/dk/1.73m²'nin altına düşmedikçe serum konsantrasyonunun değişmemesinden dolayı ideal bir belirteç değildir. Bundan dolayı GFH'ındaki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada duyarlı olmadığı kabul edilmektedir (4).

GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilen ekzojen maddelerin enjeksiyonu ile yapılan ölçümler ise pahalıdır ve teknik olarak uygulama zorluğu vardır. Sık takipler için uygun olmadığından da rutinde kullanılmaz. Ayrıca hastalar bu yöntemde radyasyona maruz kalır. Bu nedenle araştırmacılar daha uygun ve kullanımı kolay bir belirteç arayışına girmişlerdir. Birçok düşük molekül ağırlıklı protein (ribonükleaz, retinol bağlayıcı protein (RBP), α 1-mikroglobulin (α 1-M), beta 2 mikroglobulin (B2M), sistatin C) GFH tayininde belirteç olarak araştırılmıştır. Bu endojen belirteçlerden B2M ve sistatin C üzerinde en sık çalışma yapılanlardır (5).

B2M; çekirdekli hücrelerin zarlarında yerleşmiştir ve Klas I major histokompatibil kompleksinin (MHC)'nin bir parçasıdır (6). Düşük moleküler ağırlıklı bir protein olduğundan böbreklerden %95 oranında glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Yaklaşık %99'u proksimal tübülden pinositoz yoluyla geri emilir ve yıkılır. Glomerüler filtrasyonun normal olduğu durumlarda B2M düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu yükseliş AIDS, MM gibi hızlı hücre değişimi olan myelo ve lenfo proliferatif hastalıklarda görülür. İdrar düzeylerindeki artış renal tübüller geri emilim eşliğinin geçilmesinden sonra ortaya çıkar. B2M sentezinin artmadığı durumlarda yüksek idrar düzeyleri proksimal tübüllerin geri emilim yeteneğinin bozulmasından kaynaklanabilir (1). B2M düzeyleri böbrek hasarına bağlı olmadan bazı hastalıklarda da arttığından, GFH'nın belirlenmesinde ideal bir belirteç değildir (6).

Sistatin C; 13 kd'luk bir endojen sistein proteinaz inhibitörüdür ve tüm çekirdekli hücreler tarafından yapılır. Sistatin C glomerüllerden serbestçe filtre edilir, tübüllerden geri emilir ve yıkılır, fakat sekrete olmaz. Sabit üretim hızı, glomerülden serbestçe süzülmesi, kreatininden farklı olarak kas kitlesinden etkilenmemesi, serum

düzeylerinin yaş ve cinsiyete bağılı olarak değişmemesi GFH'nın değerlendirilmesinde ideal bir belirteçtir (4-6).

N-asetil β -D glukozaminidaz (NAG); yoğun olarak proksimal tübülüs lizozomlarında bulunur ve artmış idrar NAG aktivitesi tübüller hücre hasarını düşündürür. Çeşitli böbrek hastalıklarında ve nefrotoksik etkenlere maruz kalındığında tübüller disfonksiyonun erken göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrarda stabil olması ve laboratuvar tayininin kolaylığı nedeniyle pratikte tercih edilen bir enzimdir. Diğer testlerle birlikte böbrek hastalığı varlığının ve gidişatının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (6, 7).

Çalışmamızın amacı yeni tanı almış MM hastalarında renal disfonksiyonun belirteçleri olan KK, sistatin C, B2M ve NAG düzeylerinin, tedavi öncesi ve sonrası değişimini saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Myelom

2.1.1. Epidemiyoloji

MM, tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerinin %10'dan fazlasını oluşturur. Beyaz ırktaki hematolojik malignitelerin %10'undan, siyah ırktaki hematolojik malignitelerin %20'sinden, tüm kanser ölümlerinin ise %2'sinden sorumludur. Yıllık insidansı yaklaşık 100 binde 4 kadardır (8). Tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 66'dır. Olguların sadece %2'si 40 yaşın altındadır. Erkek:kadın oranı 1,6:1'dir. Siyahlarda iki kat daha sıktır. Mortalite oranları erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazladır. MM her ırk ve coğrafi bölgede görülebilir. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Avusturya ve Yeni Zellanda'da sık, Japonya, Eski Yugoslavya, Yunanistan'da az görülür (9).

2.1.2. Etyolojik faktörler

MM etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Diğer malignitelerde olduğu gibi radyasyon, çalışma alanları, hayat tarzı, diğer hastalıkların varlığı ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (9, 10).

1. Radyasyon: Önceleri Japonya'da atom bombası sonrası hayatta kalanlar arasında, myelom insidansı ve mortalite artışının bildirilmesi; MM ile iyonize radyasyon arasındaki ilişkinin, artmış iyonize radyasyon miktarıyla birlikte olduğunu düşündürmüştür. Radyasyonla ilgili mesleklerdeki MM sıklığı konusundaki bilgiler çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda tedavi amaçlı radyasyona maruz kalanlarda myelom riskinin artmadığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde radyologlarda iki kat daha sık görüldüğü bildirilirken, Çin'de radyodiagnostik çalışanlarında artmış bir risk bulunmamıştır (9, 10).

2. Çalışma alanları: Nükleer endüstride çalışanlar üzerinde yapılan araştırmalarda myelom riskinin arttığı gösterilmiştir (11). Aflatoksin, gübre, hububat tozları, böcek zehiri ile sık teması olan tarım çalışanlarında ve lastik, kozmetik, deri, ağaç işi ile

uğraşanlarda, itfayeciler, kağıt, yün, boya, tekstil ve metal sanayilerinde çalışanlarda normal popülasyona göre daha sık MM görülmektedir. Benzen, trikloretilen, diyoksine maruz kalanlarda ise myelom riskinin artmadığı gösterilmiştir (9, 10, 12, 13).

3. Hayat tarzı: MM ile sigara ve alkol kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Turpgiller, C vitamini ve balık tüketimi riski azaltan faktörler olarak belirlenmiştir. Obezite, düşük sosyoekonomik durum ve koyu renkli saç boyalarının riski artırdığı gösterilmiştir (9, 10).

4. Diğer hastalıklar: Kronik antijenik sitümlasyon MM'ya yol açabilir. Geçirilmiş infeksiyonlar, inflamasyonlar, otoimmün ve alerjik hastalıkların myeloma yol açabileceği düşünülmüşse de sadece romatoid artrit artmış bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. AIDS'de MM görülme sıklığında artış vardır. Myelom hepatit C virüsü ile ilişkili olabilir. Herpes virus 8'in etiyolojik ajan olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur, fakat bu konu doğrulanamamıştır (9, 10). İki veya daha fazla sayıda aile bireylerinde ve özdeş ikizlerde MM hasta kümelenmeleri bildirilmiştir. Bu durum, genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Pek çok otoimmün hastalık ve hematolojik malignite ile HLA antijenleri arasında ilişki gösteren çalışma bulunmaktadır (14). Myelom etyolojisinde en önemli hastalık önemi bilinmeyen gammopati (MGUS) dir. Plazma hücre diskreziyine dönüşme süresi ortalama 10 yıl olup, on yılda bu oran %17, 20 yılda ise %33'dür. Bu risk paraprotein miktarı ve cinsi ile de ilgilidir. Paraprotein miktarı arttıkça risk de artmaktadır (9, 10).

2.1.3. Patogenez

MM gelişiminde birçok sistem bozukluğunun rol aldığı düşünülmektedir. Bunlar:

1. Sitogenetik ve kromozom anomalileri
2. Hücre siklus bozuklukları
3. Kemik iliği mikroçevresi
4. Sitokinler ve sinyal ileti sistemi

MM kemik iliği post germinal merkezindeki plazma hücrelerinin ya da plazmoblastların B hücreli neoplazma ve myelom hücrelerine farklılaşmasıdır (15). Önceleri MM'un kemik iliği post germinal merkezinde B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasının erken döneminde meydana gelen bir somatik

hipermutasyonu ve buna bağılı olarak immünglobulin geninin yeniden düzenlenmesinin bir sonucu olduğu düşünölmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu hücrenin lenf nodundaki germinal merkezde mutasyona uğramış bir B hücre olabileceğini desteklemektedir (14). İmmatür B hücrelerinin matür plazma hücrelerine dönüşümü sırasında DNA’da meydana gelen herhangi bir bozunma, genellikle B hücrelerinin doğal genetik yapısında bozukluklara neden olur. Buna bağılı olarak, immünglobulin ağır zincir (IgH) bölgesinde yer alan 14q32 gen loküsünde sıklıkla değişiklikler meydana gelir (15).

1. Sitogenetik ve kromozom anomalileri: Sitogenetik ve kromozom anomalileri sıklığı hastalık patogeneğinde önemli bir etken ve prognostik faktördür (16). Sitogenetik anormallikler sıklıkla evre III veya remisyona girmeyen hastalarda görülür. Tanı sırasında bu oran %20-60 iken; evre III’de %90’lara kadar çıkabilmektedir (14). MM’da genetik instabilite sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin görüldüğü kompleks karyotip ile karakterizedir. En önemli kromozom anomalileri hipo ve hiperdiploidi karyotipler, kromozom 1 anomalileri, kromozom 13 anomalileri ve kromozom 14q32’deki immünglobulin zincir loküsü yeniden düzenlenmeleridir (16). MM’da kromozom aberasyonları karyotipin kompleks olması hastalığın fazı, süresi ve tedavi cevabı ile yakından ilişkilidir (15, 16, 17).

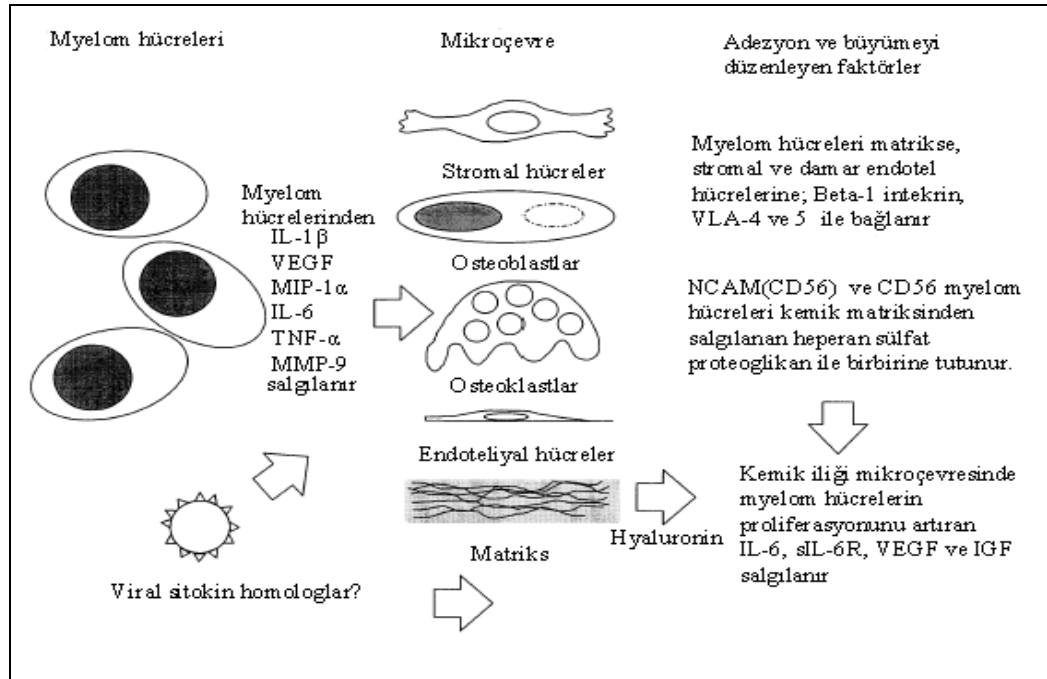
2. Hücre siklus bozuklukları: MM patogeneğinde Cyclin-D ekspresyonunda artma, P 16 ve P 15 hipermutasyonu, Ras-onkogen mutasyonu, P53 kaybı, C-myc over ekspresyonu gibi hücre siklus regölasyon değişiklikleri önemli rol oynamaktadır (9, 10).

Sonuç olarak, MM’un progresyonunda ve patogeneğinde mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar ile belirli viral infeksiyonlarca tetiklenen çeşitli genetik anormalliklerin rol oynadığı çok basamaklı bir olaydır (Şekil 1).



Şekil 1. MM progresyonunda ve patogenezi de rol oynayan faktörler (18).

3. Kemik iliği mikroçevresi: Yakın zamanda, kemik iliğinin hücresel (stromal ve vasküler endotel hücresi, osteoblast, osteoklast ve lenfositler) ve protein komponentlerinin, MM patogenezi de önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Son yıllarda kemik iliği mikroçevre hücreleri ile myelom plazma hücreleri arasında sinerjistik patolojik bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Myelom hücreleri ve kemik iliği mikroçevre etkileşimi (8).

Myelom hücrelerin ekstrasellüler matrikse adezyonu bu hücreleri apoptozdan korur, stromal hücrelerle kontak inhibisyonu indükler, çeşitli sitokinlerin salınımına aracılık eder ve böylece MM hücrelerin yaşamının devamında, proliferasyonunda, migrasyonunda ve anjiogeneizde önemli rol oynar (10, 17).

4. Sitokinler ve sinyal ileti sistemi: MM patogenezinde rol oynayan başlıca sitokinler: İnterlökin-6 (IL-6), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tümör nekroz faktör α (TNF- α), nüklear faktör κ B (NF- κ B), stroma-derived faktör 1 (SDF-1), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve adezyon molekülleridir (15, 17).

IL-6: Myelom hücreleri için çok önemli bir yaşam ve büyüme faktörüdür. (15, 17). Myelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücrelerince üretilir (17). Myelom hücrelerin stromal hücrelere adezyonu NF- κ B aracılıklı IL-6 transkripsiyon ve sekresyonuna neden olur (17).

Myelom hücreleri; interlökin 1 beta (IL-1 β), makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP-1 α), VEGF, IGF-1, TNF- α ve az miktarda IL-6 salgırlar. Bu sitokinler, stromal hücreleri uyarak, bu hücrelerden IL-6 salınımına yol açar. Kemik iliği ekstrasellüler matriksinde bulunan hyaluronin de stromal hücrelerden IL-6 salgılanmasına yol açar. IL-6 myelom hücrelerinin apoptozunu önleyerek myelom hücre kitlesinin genişlemesini sağlar (9). IL-6 myelom hücrelerinden, VEGF ekspresyonunu ve sekresyonunu indükler ve dendritik hücrelerin antijen sunan fonksiyonlarını inhibe eder, böylece myelom için karakteristik immunitenin oluşumuna katkıda bulunur (15). IL-6, CFU-GM prekürsörlerinden osteoklast oluşumunu uyarak MM'daki osteolitik kemik lezyonları ve hiperkalseminin patofizyolojisinde rol oynar. IL-6 düzeyleri hastalığın aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Erken evrede serum seviyeleri düşük, ileri evrede ise yüksek olarak bulunur. Ayrıca hastalığın aktivitesinin prognostik göstergeleri olan serum B2M, LDH ve kemik iliği plazmasitozu gibi parametrelerle de ilişkilidir (12). IL-6 etkisini; sinyal-transducing protein gp₁₃₀ aracılığı ile hücre içinde bulunan JAK-STAT ve Ras-mitojen aktive eden protein (MAP) kinaz yolunu aktive ederek gösterir (10). JAK-2 ve STAT3 sinyal yollarını aktive ederek, c-Myc, Mcl-1 ve Bcl-X_L gibi antiapoptotik moleküllerin salınımını artırarak, myelom hücrelerini apoptozdan korur. Ras-MAP kinaz yolu, protein kinazların fosforilasyonu ile aktive olarak ELK-1, AP-1 ve NF-IL6 gibi transkripsiyon faktörlerinin salınımında artışa yol açar. Ayrıca NF- κ B ve

IL-6; Bcl-2, Mcl-1 ve Bcl-X_L, c-Myc gibi antiapoptotik proteinlerin artışına aracılık ederler. Her iki yolun aktivitesinin artışı myelom hücrelerin apoptozunu önler, proliferasyonunu artırır (10). IL-6; Ras, Raf, MEK mitojenleri ile aktive edilmiş protein kinaz aracılıklı proliferasyonuna neden olur. PI3/AKT sinyalizasyon yolu ile protein fosfataz içeren tirozinin SH2 bölgesinin aktivasyonuna yol açarak, deksametazon ajanlarına karşı myelom hücrelerini korur ve deksametazon direncinde önemli rol oynar (15, 17).

IGF-1: Kemik iliği stromal hücreleri tarafından sekrete edilir. Ras ve mitojenleri protein kinazlar yoluyla aktive eder ve fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3K) ve Akt yollarındaki BCL2 ailesinin pro-apoptotik proteini fosforile ederek apoptozu inhibe eder. Bu yol myelom hücrelerinin yaşamında, proliferasyonunda ve ilaç direncinde rol oynar (15, 17).

TNF- α ve NF- κ B: TNF- α ; hem myelom hücrelerince hem de stromal hücrelerce eksprese edilir ve kemik tutulumunun ön planda olduğu myelom hastalarında düzeyleri daha yüksektir. TNF- α ailesine ait CD40 ligandı myelom hücre yaşamında önemli rol oynar. TNF- α ; NF- κ B yi aktive etmektedir.

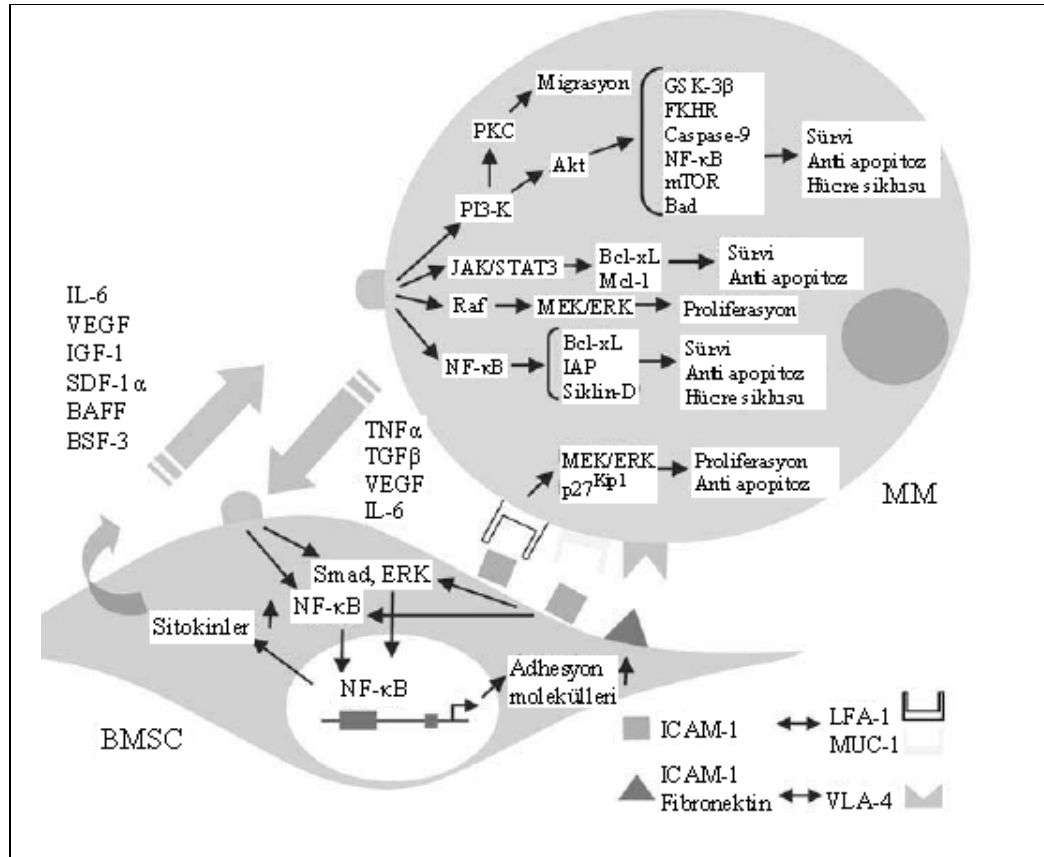
NF- κ B myelom hücrelerinden çoklu letal antijen-4 (VLA-4) ve lökosit fonksiyonları ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) ve stromal hücrelerden intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunda ve sitokin sekresyonunda artışa yol açarak, myelom hücrelerinin yaşamında ve apoptotik ajanlara karşı korunmada önemli rol oynar. NF- κ B aktivitesi myelom hücrelerinin yaşam süresindeki artışla paraleldir (15, 17).

SDF-1: Myelom hücrelerinde eksprese edilen kemokin reseptörü CXCR4 için ligand olup, myelom hücrelerin proliferasyonunda, migrasyonda, özellikle myelom hücrelerinde apoptozu indükleyen deksametazon ajanına karşı korunmada rol oynar. Kemik iliği stromal hücrelerinden IL-6 ve VEGF salınımını artırır ve kemik iliği çevresinde lokalize olan myelom hücreleri için bir kemoatraktan olarak fonksiyon görür (15, 17).

VEGF: Myelom hücrelerin büyümesi, migrasyonu ve anjiogeneizde önemli rol oynar. IL-6 myelom hücrelerinden VEGF ekspresyonunu arttırırken VEGF de stromal hücrelerden IL-6 sekresyonunu indükler ve kemik iliği anjiogenezinin stümüle eder. VEGF; protein kinaz C aracılığı ile MAPK sinyalizasyon yolunu aktive eder (15, 17).

Adezyon Molekülleri: CD44, VLA-4, VLA-5, LFA-1, CD56, ICAM-1, β 1 integrin, sindekan-1 gibi adezyon molekülleri myelom hücrelerinin kemik iliği mikoçevresine (ekstrasellüler matriks ve stromal hücelere) adezyonunu sağlar. Bu adezyon ilişkisi sitokinlerin uyarılması ve salınımına, transkripsiyonel faktörlerinin aktivasyonuna neden olur (17).

Kemik iliği stromal hüceleri ve myelom hüceleri ile sinyal ileti kaskatı arasındaki ilişki Şekil 3’de gösterilmiştir.



BMSC: Kemik iliği stromal hüceleri, MM: Multipl myelom

Şekil 3. Kemik iliği stromal hüceleri ve myelom hüceleri ile sinyal ileti kaskatı arasındaki ilişki (19).

2.1.4. Klinik Bulgular

MM’da görülen klinik bulgular, artmış plazma hücre kitlesine ve bu hücelerden salgılanan anormal immunglobulinlere bağlıdır. Hastalarda genellikle halsizlik, anemi, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, böbrek yetersizliği, kanamalar, infeksiyon,

hiperviskozite, trombositopeni, hiperkalsemi, periferik nöropati gibi semptom ve bulgular görülmektedir. Klinik bulgularının sıklığı Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Multipl miyelomlu hastalarda semptom ve bulguların sıklığı (20).

Semptom ve bulgular	Hasta (%)
Kemik ağrısı	66
Yorgunluk ve halsizlik	32
Kilo kaybı	12
İnfeksiyon ve kanama	<15
Parestezi	5
Tümör ateşi	<1
Serum veya idrarda M protein varlığı	97
Litik lezyon, osteoporoz veya kırık	79
Hemoglobin <12 g/dL	73
Kreatinin >2 mg/dL	19
Kalsiyum >11 mg/dL	13
Viskozite >4 cP	<7

1. Kemik hastalığı: Kemik ağrıları hastalığın başlangıcından itibaren en sık bulunan semptomdur ve olguların yaklaşık %70-80’inde görülür. Litik kemik lezyonları veya osteopeniye bağlı kompresyon kırıkları sıklıkla ağrının nedenidir. Ağrı başlangıçta aralıklı iken hastalık ilerledikçe süreklilik kazanır (21, 22). Lokalize ağrı tümörün spinal kord ya da köklere doğru büyümesiyle, vertebradaki çökmelere bağlı spinal kord basısı ile ortaya çıkabilir. Hastalığın geç dönemlerinde patolojik kırık görülme oranı %20’dir (22). Kemik tutulumu, hastalardaki morbiditenin ana kaynağını oluşturur. Omurga en sık tutulum yeridir. Hastalık ilerledikçe özellikle alt torakal ve üst lomber vertebralarda olmak üzere, korteks incilmesi ve kemik yoğunluğunda kayıp ile giden yaygın osteoporoz ortaya çıkar. Radyolojik olarak karakteristik olan litik kemik lezyonları ise keskin sınırlı, yuvarlak, çoğu zımba deliğine benzer görüntü verirler (21). MM’da özellikle lumbal ve torasik vertabral bölgede kompresyona bağlı olarak kırık riski artmıştır. Bunun nedeni hem myeloma bağlı osteoklastik aktivite artışı hem de tedavide kullanılan steroidlerin yol açtığı kemik kitlesinde azalma ve osteoporozdur (1, 23).

MM’daki kemik hastalığının patogenezinde asıl mekanizma, myelom hücrelerinin osteoklastik aktiviteyi artırırken osteoblast fonksiyonunu baskılamasıdır. Plazma hücreleri ile stromal hücreler arasındaki etkileşim birçok sitokinlerin açığa

çıkmasına yol açar. Açığa çıkan bu sitokinler, malign plazma hücreleri üzerinde bulunan VLA-4, stroma hücrelerinde bulunan VCAM-1'e bağlanır. Sonuçta osteoklast aktivitesini artıracak ve osteoblast fonksiyonunu baskılayacak birçok sitokin salınır (24). Osteoklast aktivitesinin artmasında etkili olan faktörler: RANKL/RANK/Osteoprotegrin sistemi, makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β) ve diğer faktörler ile ilişkilidir (24).

2. Hiperkalsemi: Myelomlu hastaların %18-30'unda görülür (25). Olguların yaklaşık %25'inde orta derecede (11-13 mg/dL) hiperkalsemi ve bulguları görülür. Hiperkalsemi kemik iliği stromal hücreleri veya neoplastik hücreler tarafından oluşturulan IL-6, paratiroid ile ilişkili protein, interlökin 1 β ve lenfotoksinleri içeren bir sitokin ailesi ile osteoklast aktive edici faktörlerin aracılık ettiği kemik rezorbsiyonundaki artışa sekonder olarak oluşur (26) Özellikle Bence-Jones Proteinürisi (BJP) saptanan ve/veya yaygın litik lezyonu olan olgularda bu durum daha sıktır (12). Hiperkalsemi, böbreklerin konsantre etme yeteneğini azaltır ve eş zamanlı olarak böbrek vasküler yapısında vazokonstriksiyona yol açarak GFH'ında azalma, hipovolemi ve prerenal azotemiye neden olur. İdrar oluşumunu ve tübüler akışkanlığı azaltarak hiperkalsemik nefropati ve akut birikim nefropatisi oluşumunu hızlandırır (26).

3. Böbrek tutulumu: MM'da böbrek bozukluğu, çeşitlerine göre farklı sıklık oranları göstermesine karşın genellikle %22-43 arasında değişir (27). Tanı sırasında myelomlu hastaların %25'inde serum kreatinin seviyesi >2 mg/dl'nin üzerinde, %25'inde ise hafif kreatinin artışı mevcuttur (28). Böbrek tutulumu, hafif fonksiyon bozukluğundan akut böbrek yetmezliğine kadar değişen bir tablo ile kendisini gösterebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilen hastaların %95'nin etiolojisinde, idrarla atılan hafif zincirler ve/veya hiperkalsemiye bağlı gelişen; proksimal ve distal tübüllerde obstrüksiyon, dilatasyon ve epitel hücre atrofisi rol oynamaktadır (12).

MM'da böbrek bozukluğuna neden olan faktörler:

1. Myeloma özgü hafif zincir ile ilgili olanlar: Myelom böbreği (myelom birikim nefropatisi), (%65), primer amiloidoz (%7), hafif zincir birikim hastalığı (%5), renal tübüler disfonksiyonudur.

2. Myeloma özgü olmayan ve böbrek fonksiyon bozukluğu yapan diğer sık nedenler: Volüm depleasyonu, hiperkalsemi (nefrokalsinozis ile birlikte), tübülointerstisyel nefrit, böbreğin plazma hücrelerince infiltrasyonu, hiperviskozite sendromu, nefrotoksik ilaçlar (nonsteroidal antiinflatuar ajanlar veya anjiotensin konverting enzim inhibitörleri veya reseptör blokörleri), infeksiyon, intravenöz kontrast maddeler, hiperürisemidir.

Myelom böbreği: Myelomda hangi tür böbrek bozukluğu olacağı hafif zincirin biyokimyasal özellikleri ile yakından ilgilidir. Bu hastaların böbreğinde patolojik lezyonlar, hafif zincirlerin özellikle proksimal tübüllerde ince tabakalar halinde çökerek birikmesi sonucu oluşur. Genellikle biriken albumin ve Tamm-Horsfall proteindir (27). Hafif zincirlerin mezankim ve makrofaj hücrelerince fagositozu ve metabolize edilen ürünlerin tübüllerde fibrin ağları oluşturması (Kongo kırmızı ile pozitif boyanan primer amiloidoz) veya ağlar oluşturmada (Kongo kırmızı ile negatif-hafif zincir hastalığı) böbrekte çökmesiyle de nefrotik sendrom şeklinde böbrek bozukluğu oluşmaktadır. Ayrıca tübül hücresince rezorbe edilen, lizozomal proteazlarca parçalanamayan hafif zincirler, hücre içinde birikerek kristalize olurlar ve tübül hücre fonksiyonlarını bozarak, fosfat kaybı ile giden ve MM'da nadir görülen Fanconi sendromlu renal tübüler asidoz tablosuna yol açarlar. Bu durum en sık kappa hafif zincirlere bağlı olarak meydana gelir (22, 29). En yaygın böbrek tutulumu, sıklıkla hem birikim hem de birikim nefropatisi ile ilişkili olan tübülointerstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile karakterize olan kronik tübülointerstisyel nefropatidir (26). Myelom böbreği primer olarak tübüler bozukluktan meydana gelirken, nadiren glomerüler bozukluklardan kaynaklanır. Hastalığın başlangıç döneminde glomerüler fonksiyonlar korunmuştur ve glomerüler hastalıklarda idrarda nonspesifik protein kaybı olması gerekirken onun yerine baskın olarak immünglobulin hafif zincir proteinleri bulunmaktadır. Bu özellik böbrek lezyonlarının önceden tanınmasına yardımcı olmaktadır (10). Son çalışmalarda myelomada ortaya çıkan kronik tübülointerstisyel nefropatinin patofizyolojik mekanizmasında, hafif zincirlerin katabolizmasından ve endositositozundan sorumlu hücreler olan proksimal tübül epitel hücrelerin buna neden olabileceği üzerinde durulmuştur (26).

Birikim nefropatisi: MM'da böbrek biyopsisinde en çok rastlanan patolojik tanıdır. Akut birikim nefropatisi myelomdaki tüm böbrek tutulum tipleri içinde en kötü olanıdır. Henlenin çıkan kulpunda tübül hücreleri tarafından sekrete edilen Tamm-Horsfall mukoprotein ile bağlanmış olan hafif zincirler birikim nefropatisini oluşturur. Masif birikim depozitlerinin daha çok proksimal tübülün tutulduğu, dehidratasyonun ön planda olduğu, akut oligoürik böbrek yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir (26). Akut birikim nefropatisinin görüldüğü hastaların çoğunda hiperkalsemi, Bence-Jones Proteinürisi ve hipovolemi vardır. Dehidratasyon tübüllerde sıvı akışkanlığını azaltarak hafif zincirlerin birikimine ve nefropatinin kötüleşmesine neden olur.

Hafif zincir birikim hastalığı: MM hastalarında hem böbrek yetmezliğinin hem de nefrotik sendromun en sık nedenidir. Glomerül ve tübül bazal mebranları ile mezanşimal dokuda nodüler birikimler saptanır. Genellikle kappa immunglobulin fragmanlarının böbreklerde birikimine bağlı oluşur. Dolaşımdaki hafif zincirler kısmen makrofajlar tarafından metabolize edilirken, geri kalanı tübüllerden sekrete edilir ve tübüler proteinüri ile tübüler hasara yol açar (29).

Vasküler lezyonlar: Hafif zincir birikintileri küçük ve orta boy arter duvarında yaygın olarak lokalize olurlar. Hem proliferatif hem de nonproliferatif vaskülopatye neden olarak, bazı hastalarda ilerlerleyici böbrek fonksiyon kaybına neden olurlar (26).

Neoplastik hücre infiltrasyonu: Hem plazmositom hem de myelomada neoplastik plazma hücrelerinin böbrek akut parankimal infiltrasyonu çok nadiren ortaya çıkabilir (26).

Akut ürik asit nefropatisi: MM hastalarında ilk tanı sırasında %50 sıklıktadır ve böbrek yetersizliğine katkıda bulunabilir. Hiperürisemi hem kendiliğinden hem de kemoterapinin bir sonucu olarak, nükleik asit sentezindeki artış sonucu meydana gelir. Diğer lenfoproliferatif hastalıklarda görülen hiperürisemiye (>20-25 mg/dL) bağlı akut ürik asit nefropatisi MM'da nadiren görülür (26, 27).

Obstrüktif nefropati: Üreteriyal amiloidoz, nefrolitiyazis, papiller nekrozis, böbrek pelvislerinde biriken protein kalıntılarının çökmesinden oluşan iri protein kalıntılarının pelvisi tıkaması ve vertebral kollapsın meydana getirdiği spinal kord veya sinir hasarına bağlı olarak nörojenik mesaneye sekonder meydana gelir (26).

Hiperviskozite: Sıklıkla Waldenstrom makroglobinemide görülmesine rağmen, nadiren serum immunglobulin seviyelerin çok yükseldiği zaman da görülür. (26).

İntravenöz kontrast maddeler: Genellikle volüm deplesyonu ve hafif zincir ekspresyonu olan hastalarda, hafif zincirlerin tübül içi presipitasyonunu artırmakta ve böbrek yetmezliğine katkıda bulunmaktadır (27).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Kullanan hastalarda hiperkalsemi veya volüm deplesyonu oluşturan nedenlere katkıda bulunarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (27).

4. Anemi: Tanı sırasında olguların 2/3'ünde normokrom normositer anemi bulunurken, %20'sinde anemi ile ilişkili semptomlar ön plandadır (12, 20, 30). Kemik iliğinin plazma hücrelerince infiltrasyonu ve kemik iliğinde birikmesi aneminin en önemli nedenlerinden biridir (28). Ayrıca plazma volümünün artması, böbrek yetmezliği, sitotoksik ilaçlara bağlı anemi meydana gelir. Bununla birlikte bazı olgularda; koagülasyon defekti, amiloid birikimi ve vasküler hasar sonucu intestinal sistem kanamalarına bağlı demir eksikliği anemisi ile B12 vitamini ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi görülebilir. IL-1 ve TNF- α gibi bazı sitokinler eritropoetin cevabını azaltarak anemiye neden olurlar (12, 20).

5. Enfeksiyonlara yatkınlık: Enfeksiyon, MM'da mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen major komplikasyondur (28). MM'da ölümlerin en sık (yaklaşık %50) nedenidir (20). Enfeksiyona eğilimi artıran en önemli faktör, normal immunglobulin (Ig) sentezinde azalma, Ig katabolizmasında artış ve bozulmuş antikor üretimidir. Ayrıca böbrek yetmezliği ve kemoterapi MM hastalarında enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur (10, 23, 28).

6. Hemostaz bozuklukları: MM'da hemostatik bozukluklar hastaların 1/3'ünde görülür. Genelde yaşlı ve hareketsiz olduklarından dolayı tromboza eğilimlidirler (10). Myelom hastalarında çeşitli tipte hemostatik bozukluklara bağlı olarak kanama eğilimi oluşabilir. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı kemik iliğinin baskılanması ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopeni, monoklonal protein-pıhtılaşma faktör etkileşimi, yaygın damar içi pıhtılaşma ve üremiye bağlı kalitatif trombosit bozuklukları myelom hastalarında kanama eğilimine neden olan başlıca hemostaz bozukluklarıdır. MM'da hemostatik bozukluk tipine bağlı olarak trombositopeni,

trombosit agregasyon bozuklukları, koagülasyon ve fibrinolitik testlerde uzama, D-dimer’de artma görülür (9, 20, 28, 31).

7. Hiperviskozite: Hiperviskozite yeni tanı alan hastaların %2’sinde görülür. Hiperviskozite semptomlarının nedeni organ disfonksiyonlarına yol açan dolaşım bozukluğudur. IgA molekülleri polimer oluşturmaya daha eğilimli oldukları için hiperviskozite IgA myelomlu hastalarda, IgG myeloma göre daha fazla görülür. İlk ve en sık görülen semptom başağrısıdır. Başdönmesi, nistagmus, işitme kaybı, ataksi, parestezi, konfüzyon ve diplopi gibi nörolojik semptomlar görülür. Serum viskozite düzeyi ile klinik bulgular ve semptomlar arasında korelasyon bulunmamaktadır (20, 30, 32).

8. Nörolojik semptomlar: Myelomlu hastalarda çok değişik nedenlerle nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Bunlar:

a) Hastalığın kendisine bağlı olarak gelişen nörolojik sorunlar: Sinir basısı, santral sinir sistemin tutulumu, metabolik nedenli nörolojik sorunlar ve hastalığa bağlı periferik nöropati olarak adlandırılır (25).

b) Metabolik nedenli nörolojik sorunlar: Hiperviskozite, hiperkalsemik ensefelopati, ve nöropatilerdir (23, 25).

c) Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı nörolojik sorunlar: Myelom tedavisinde kullanılan birçok ilaç nöropatiye yol açar (25).

9. Kardiyovasküler tutulum: Amiloid ile miyokardın infiltrasyonu, hastaların yaşam kalitesini düşüren, hastalığın kötüleşmesine neden olan dilate ve restriktif kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliğine neden olur (23).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

Multipl myelom düşünülen bir hastada yapılması gereken testler; rutin testler, kemik iliği incelemesi ve görüntüleme yöntemleri olarak üç ana başlıkta incelenebilir. Bu testler tarama, tanı koyma, prognoz belirlenmesi ve organ hasarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Myelom tanısında kullanılan testler (33).

Tarama testleri	Tanıyı onaylayıcı testler	Tümör yükü prognoz tahmini	Myelomla ilişkili organ hasarını değerlendirme	Bazı hastalarda gerekli özel testler
Tam kan sayımı Sedimentasyon veya Plazma viskozitesi Serum/plazma elektrolitler, üre (veya BUN) kreatinin, kalsiyum, albumin ve ürik asit Protein elektroforezi (Serum ve idrar) Non-izotopik İmmünglobulin kantifikasyonu Septomatik alan grafisi	Kemikiliği aspirasyonu ± Trefin biyopsisi İmmünfiksasyon elektroforezi (serum ve idrar) İskelet incelemesi	Kemik iliği sitogenetiği veya FISH analizi Monoklonal proteinlerin (serum ve idrar) kantifikasyonu Kalsiyum Albumin B2M İskelet incelemesi	Tam kan sayımı (anemi) Serum veya plazma üre ve kreatinin KK Kalsiyum Albumin LDH CRP Non-izotopik immünglobulin kantifikasyonu İskelet incelemesi	Kemik iliği immün histolojisi veya akım sitometrisi B12 vitamini ve Folik asit düzeyi Manyetik rezonans inceleme (MRI) Tomografi (CT)

2.1.5.1. Rutin testler

1. Tam kan sayımı (CBC): Anemi varlığı, kanama eğilimi, enfeksiyona yakalanma riski hakkında bilgi verir.
2. Üre (veya BUN) ve kreatinin: BUN ve kreatinin seviyelerinin artması böbrek fonksiyon bozukluğunu tespit etmede önemli bir parametredir. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda tipik olarak BUN ve kreatinin seviyeleri artmıştır (32).
3. Alkalen fosfataz (ALP): Kemik lezyonlarına karşın ALP değerleri normaldir ve metastatik tümörlerden ayırmada yardımcı olur (23).

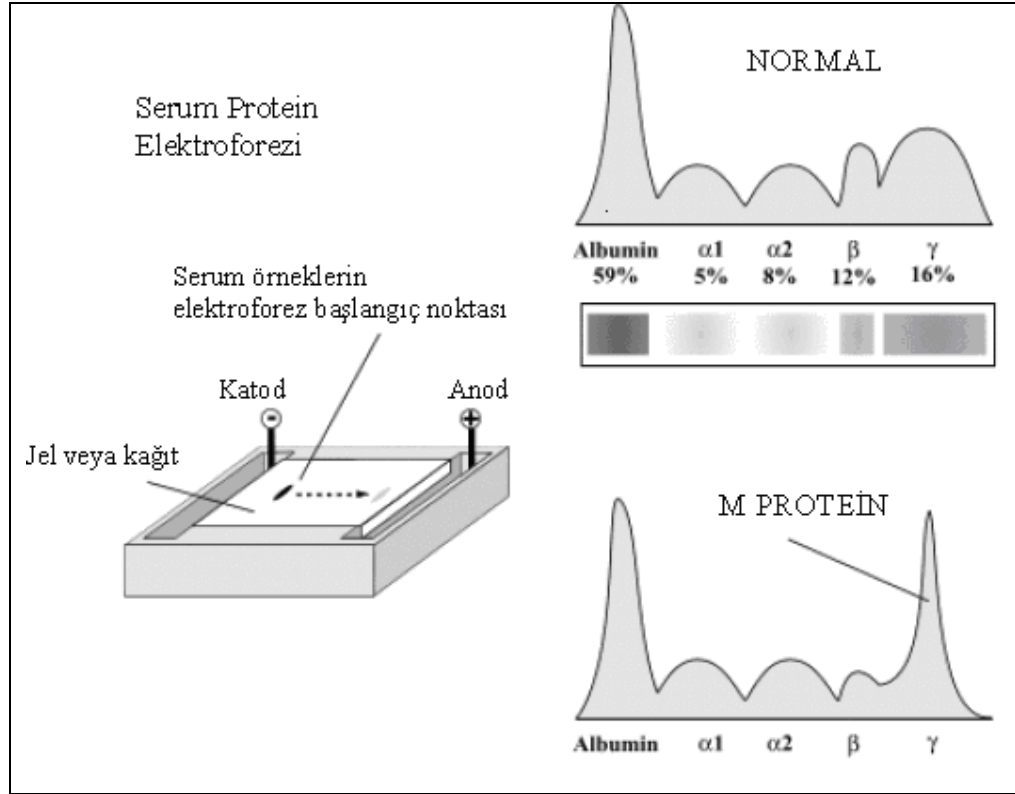
4. Kalsiyum, ürik asit ve fosfor: Hastalarda artmış hücre yapım ve yıkımına bağlı hiperürisemi görülebilir. Artmış kemik hücre yıkımı sonucu hiperkalsemi görülür. Fosfor, renal tutulum olmadığı sürece normal sınırlardadır
5. Laktat dehidrojenaz (LDH): Myelom veya lenfoma gibi tümörlerde tümör yükünün ölçüm göstergesi olarak kullanılır. Serum LDH düzeyi genellikle serum B2M düzeylerine paralel olarak yüksek bulunur (12)
6. Total protein ve albumin: MM'da artmış immünglobulinlere bağlı olarak total serum protein seviyelerindeki artış karakteristiktir. Albumin normalde globulin fraksiyonuna göre daha baskındır (albumin:globulin oranı 1.6:1.0). Myelomada bu oran globulin fraksiyonundaki artışa bağlı olarak tersine döner ve albumin seviyeleri azalırken gamaglobulin bandında artış olur (32).
7. İmmünglobulin tayini: İmmünglobulinler kendi içinde IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olarak bölümlere ayrılmıştır. M proteini, tek tip bir immünglobulin veya immünglobulin fragmanlarının fazla miktarda üretiminin bir göstergesidir. MM'daki M proteini serum globulinlerinin gama bandında bulunur. Kantitatif olarak serumda monoklonal bir Ig artışı ile birlikte, diğer Ig'lerde azalma görülür (12). Yeni tanı almış 1027 myelom hasta serisindeki monoklonal protein yüzdeleri incelendiğinde, %52 IgG, %20 IgA, %16 yalnız serbest hafif zincir (Bence Jones myelom) ve %2 IgD myelom olduğu gösterilmiştir (20). Hastaların %93'ünde serumda monoklonal proteinler tespit edilir. Monoklonal protein veya onun fragmanları yaklaşık %70 oranında idrarda da saptanabilir. Gamaglobulin bandında yükselme MM ve B-lenfositlerinden kaynaklanan tümörler gibi akut ve/veya kronik inflamatuvar hastalık durumlarında da görülür (32). Monoklonal proteinler, tümör yükünün ve kinetiğinin hesaplanmasında hastaların evrenlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Serum hafif zincirleri, hafif zincir myelomu ile serum ve idrar immüfiksasyonu negatif olan (non-sekretuar myeloma) hastalarının tanı ve takibinde özellikle yararlıdır (20, 33).
8. Serum B2M: Bu proteinin serum konsantrasyonu ileri evredeki hastalık durumunda artmıştır. B2M tanısız açıdan bir öneme sahip olmamasına rağmen, düzeyi hastalığın prognozu ve tedaviye verilen cevabın takibi için önemli bir kriterdir. 4 mg/dL'den daha düşük seviyeleri hastalarda iyi prognozla ilişkili iken; 6 mg/dL'nin üstündeki düzeyleri kötü prognozu ve kısa yaşam süresini gösterir.

Yüksek serum B2M seviyeleri diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da görüldüğünden MM'ya spesifik değildir (32).

9. C-reaktif protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Myelomada düzeyi artar. Karaciğerde IL-6'ya yanıt olarak artar ve IL-6 gibi prognostik değere sahiptir (23).

10. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): MM'da, paraproteinin eritrosit yüzeyindeki negatif yükleri bloke etmesinden dolayı çok yüksektir. Çoğu olguda sedimentasyon hızı 100 mm/saat veya üzerindedir. Non sekretuar myelom ve kryoglobinemide sedimentasyon yüksek olmayabilir. Hatta kriyoglobulinemi varlığında sedimentasyon sıfır olabilir (9, 12, 23).

11. Elektroforez: Serum ve idrarda protein elektroforezi, immünelektroforez veya immünfiksasyon yöntemleri ile monoklonal protein tayini yapılır. M proteini olguların %97'sinde serum protein elektroforezinde daha çok gama bandında, daha seyrek olarak da beta globulin bölgesinde tabanı dar ve yüksek pik şeklinde görülür (Şekil 4). MM şüphe edilen hastalarda rutin protein elektroforezi negatifse immünfiksasyon endikasyonu vardır (33). MM'da immünelektroforez veya immünfiksasyon ile M-proteinin hangi Ig'e ait olduğu belirlenir ve monoklonal protein tipi tayin edilir (20, 33). İdrarda immünfiksasyon yöntemi ile %75 olguda Bence-Jones proteini bulunabilir.



Şekil 4. Monoklonal gammopati görülen hastaların serum protein elektroforezi (32).

12. Periferik yayma: Eritrositler normokrom, normositer nadiren makrositer özelliktedir. Periferik yaymalarda görülen rulo formasyonu paraproteinin yol açtığı diğer bir bulgudur. Özellikle ilerlemiş olgularda periferik yaymada lenfoplazmositler ve plazma hücreleri görülebilir. Hastaların periferik kan yayma preparatlarında %1-2 kadar plazma hücresi görülebilir (12).

2.1.5.2. Kemik iliği (Kİ) incelenmesi

Kİ sitolojisi-histolojisi, aspirasyonu ve biyopsisi, trefin biyopsisi veya pıhtı seksiyonu, akım sitometrisi (flow sitometri), sitogenetik, immünohistokimyasal inceleme, Floresan insitu hibridizasyon (FISH) olarak sınıflandırılır (19).

1. Kİ sitolojisi-histolojisi: Myelomada plazma hücre morfolojisinin belirlenmesinde kullanılır. Sıklıkla birden fazla hücre tipi bulunur (10).

2. Kİ aspirasyon ve biyopsisi: Kemik iliğinde armış plazma hücre miktarının belirlenmesinde kullanılır (20).

3. Trefin biyopsisi veya pıhtı seksiyonu: Plazma hücre infiltrasyonunu göstermede daha güvenilirdir. Trefin biyopsi tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır (33).
4. Kemik iliğinin akım sitometrisi (flow sitometri): Plazma hücre belirteçlerini tayin ederek, plazma hücrelerin fenotipini, klonitesini ve hücre siklusundaki hücre oranını saptar (1, 33). Myelom hücreleri ile normal plazma hücrelerin ayırımında büyük öneme sahiptir (1, 12, 20).
5. Sitogenetik: Myelom hücrelerinde kromozom anomalilerini tespit etmede kullanılır (1, 15).
6. İmmünohistokimyasal inceleme: Parafinde bloklanmış dokularda anti-k ve anti-l antikorlarıyla elde edilen immunohistokimyasal reaksiyonlar tek tip hafif zincir gösteren plazma hücrelerinin varlığını ortaya çıkarır ve k ve l boyamaları kesin belirleyicidir (19).
7. FISH: Myelomada prognostik önemi olan translokasyon (immünglobulin ağır zincir gen translokasyonları) ve kromozomal anomalilerin (kromozom 1, 13 ve 17) belirlenmesinde önemlidir (19, 20, 33).

2.1.5.3. Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme başlangıç anında hastalığın şiddetini, olası komplikasyonların özelliklerini ve daha sonraki dönemde de hastalığın seyrini izlemeye yararlıdır. Bu amaçla direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılan tetkiklerdir. Pozitron emisyon tomografisi ve teknesyum sestamibi (MIBI) görüntüleme umut verici tetkiklerdir. Çift enerjili X-ışın absorptimetresinin etkinliği belirli değildir (33).

2.1.6. Tanı

Myelom çalışma grubu ve İngiliz Hematolojide Standartlar Cemiyetinin önerdiği kriterlere göre myelom hastalarının tanısında, MGUS asemptomatik ve semptomatik myelom arasında ayırım yapılmasına dayanan tanısal yaklaşım uygulanmaktadır (10, 33).

1. MGUS: M protein < 3 g/dL, kemik iliği plazma hücre < %10, trefin biyopside düşük oranda plazma hücresi, myelomla ilişkili organ ve doku hasarının (kemik dahil) yokluğu
2. Asemptomatik myelom: M protein >3g/dL, kemik iliği plazma hücre >%10, myelom ile ilişkili organ ve doku hasarının olmaması (kemik lezyonları dahil)
3. Semptomatik myelom: İdrar ve/veya serumda M protein, kemik iliğinde klonal plazma hücre varlığı, biyopsi ile plazmositoma, myelom ile ilişkili organ ve doku hasarının varlığı (kemik lezyonları dahil)

Multipl myelom tanısı koymak için gerekli minimal kriterler şunlardır (28):

Kemik iliğinde en az %10 anormal plazma hücresi varlığı veya histolojik plazmositoma tanısı ile birlikte aşağıdakilerden en az bir tanesinin olması;

- 1-Serumda M proteinin (genellikle 3 gr/dL'den yüksek)
- 2-İdrarda M proteinin (genellikle 1 gr/dL'den yüksek, amiloidoz yokluğunda)
- 3-Litik kemik lezyonlarının bulunmasıdır.

MM ile ilişkili organ veya doku hasarı (ROTI) kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: ROTI kriterleri (34).

Myeloma bağlı klinik ve laboratuvar bulgular	
Hiperkalsemi	Düzeltilmiş Ca seviyesinin normalin 1mg/dL üstünde olması
Böbrek yetersizliği	Myeloma bağlı
Anemi	Hb seviyelerinin < 10 g/dL altında olması
Kemik lezyonu	Litik lezyon veya osteoporoza bağlı çökme kırığı bulunması
Diğer	Semptomatik hiperviskozite, amiloidoz, tekrarlayan enfeksiyon varlığı

Ca: Kalsiyum, **Hb:** Hemoglobin

2.1.7. Evrelendirme

Multipl myelomun evrelendirilmesinde iki ayrı sistem kullanılabilir. Bunlardan biri 1975'den beri yaygın olarak kullanılan Durie – Salmon evreleme sistemi (Tablo 4) diğeri ise 2003'de yayınlanan ve 11174 hasta ile yapılan çalışma ile ortaya çıkan İnternasyonal Prognostik İndeks (IPI)'dir. IPI evreleme sistemi; serum B2M ve albumin düzeyleri esas alınarak yapılan ve uygulama kolaylığı olan bir evreleme sistemidir (Tablo 5).

Tablo 4: Durie – Salmon evreleme sistemi (35).

EVRE I: Hemoglobin > 10 g/dL, serum kalsiyum < 12 mg/dL Serum IgG < 5 g/dL, IgA < 3 g/dL, İdrar hafif zincir < 4 g/gün Kemik lezyonu yok veya sadece soliter kemik plazmositomu
EVRE II: Evre I ve Evre III dışında kalanlar
EVRE III: Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası bulunanlar: Hemoglobin < 8.5 g/dL, serum kalsiyum > 12 mg/dL Serum IgG > 7 g/dL, IgA > 5 g/dL, idrar hafif zincir > 12 g/gün Litik kemik lezyonları Alt grup: A: Serum kreatinin < 2 mg/dL B: Serum kreatinin > 2 mg/dL

Tablo 5: IPI evreleme sistemi (36).

EVRE	Parametre
Evre 1	$\beta 2$ mikroglobulin < 3,5 mg/dL, albumin > 3,5 g/dL
Evre 2	$\beta 2$ mikroglobulin < 3,5 mg/dL, albumin < 3,5 g/dL veya $\beta 2$ mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/dL
Evre 3	$\beta 2$ mikroglobulin > 5,5 mg/dL

2.1.8. Prognoz

Multipl myelomlu olgularda çok sayıda prognostik parametre tanımlanmıştır (12, 37).

Bunlar:

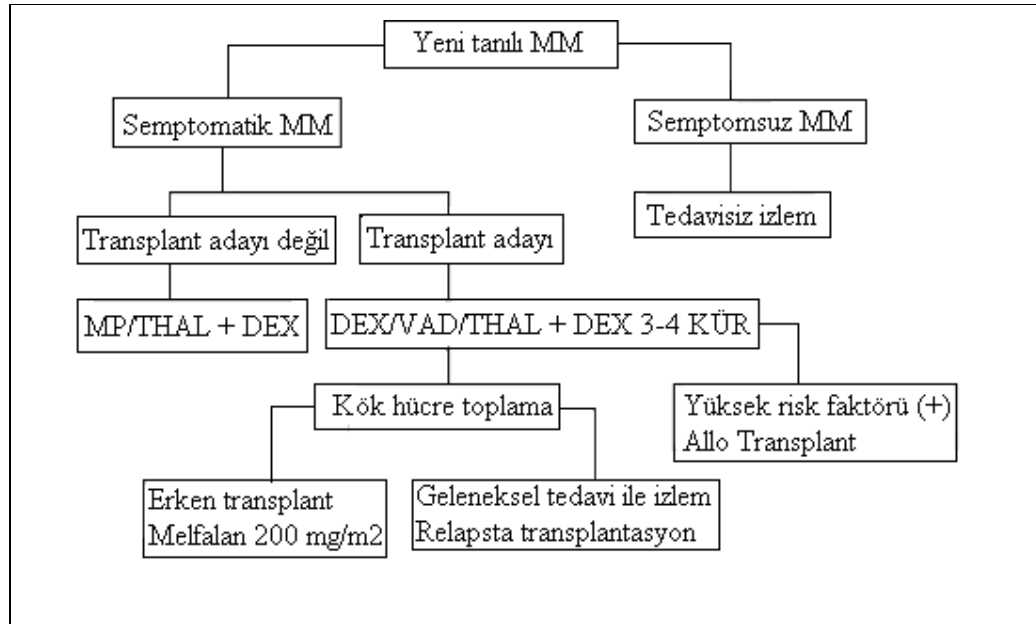
1. Hastaya bağlı: Yaş, performans durumu.
2. Malign klonun proliferasyonuna bağlı: Labeling indeksi, serum timidin kinaz düzeyi, multidrog rezistans fenotip, malign klonun plazma hücre morfolojisi.
3. Tümör yükünü gösteren faktörlere bağlı: Serum B2M, LDH, Ig, kalsiyum, Hb düzeyleri, hastalığın evresi (Durie ve Salmon sınıflaması), litik kemik lezyonların sayısı.
4. Ev sahibi-tümör hücre etkileşimini gösteren prognostik faktörler: 13. kromozom delesyonu, Serum CRP, IL-6 ve IL-6 reseptör, CD38(+) hücreler, serum IL-2, serum sindektan-1, matriks metalloproteinaz- 9, solubl CD 16 düzeyleri.
5. Renal fonksiyonu gösteren prognostik faktörler: Serum kreatinin ve B2M düzeyidir.

Multipl myelomada en sık kullanılan prognostik sistem 1975 yılında ortaya konmuş olan Durie-Salmon evrelendirme sistemidir. Bu evreleme sistemi hemoglobin, kalsiyum, M komponenti ve iskelet tutulumunun derecesi dikkate alınarak yapılır.

Prognozu belirleyen en önemli üç parametre tümör yükü, renal fonksiyon durumu ve tümörün proliferasyon hızıdır. Tümör yükünü belirlemede Durie-Salmon evresi ve B2M, proliferasyon hızının tespitinde ise plazma hücrelerinin morfolojik özellikleri (plazmoblast), labeling indeksi ve serum CRP düzeyleri en yararlı belirteçlerdir. B2M ve labeling indeks kombinasyonunun klinik evrelemeden daha önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (1, 10-12, 34).

2.1.9. Tedavi

MM sistemik bir hastalık olduğu için spesifik tedavisi kemoterapidir. Agresif tedavi yaklaşımları olmasına rağmen, MM halen kürabl hastalık değildir. Bununla birlikte uygun tedavi ile hastaların yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır. Yeni tanı almış MM hastanın tedavi algoritmi Şekil 5’de verilmiştir.



THAL: Talidomid, **DEX:** Dekstametazon, **MP:** Melfalan, Prednizon, **VAD:** Vinkristin, Adriablastin, Dekstametazon, **Yüksek risk faktörü (+):** Kromozomal anormallik gösteren, ilk tedaviye kötü cevap veren, ilk tedaviye cevap veren ancak sonra tekrarlayarak ikinci tedavi gerektiren, plazma hücre labelling indeksi $\geq 3\%$ olan olgular (38).

Şekil 5. Yeni tanı almış MM hastanın tedavi algoritmi (9).

Semptomatik olgularda; tedavi almayanlarda yaşam süresi 1 yıldan az olup kemoterapi yaşam süresini belirgin olarak uzatmaktadır. Myelomada tedavi, indüksiyon tedavisi, idame tedavi, nüks ve dirençli hastalığın tedavisi, radyoterapi ile destek tedavilerini içerir. MM hastalarında sık kullanılan tedavi protokolü ve dozları Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: MM’da sık kullanılan tedavi protokolü ve dozları (9).

Tedavi İlaç	Doz	Günler	Sıklık
MP Melfalan	10 mg/m ²	4-6 hafta	1-4 gün
Prednizolon	100 mg		
VAD Vinkristine	0.4 mg	28 gün	1-4 gün
Adriablastin	9/m ²		1-4 gün
Deksametazon	40 mg		1-4, 9-13,17-21 gün
HD-DEX Deksametazon	40 mg	28 gün	1-4, 9-13,17-21 gün

HD-DEX: Yüksek doz deksametazon, **MP:** Melfalan, Prednizon, **VAD:** Vinkristin, Adriablastin, Deksametazon

Myelomlu hastalarda tedaviye yanıtı belirlemek önemlidir. Böylelikle hastaya daha sonraki aşamalarda neler yapılabileceğine karar verilebilir. Bu amaçla hastalarda Avrupa (EBMT), Amerika (ABMTR) ve uluslararası (IBMTR) kemik iliği nakli merkezlerinin önerdiği tam yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt, stabil hastalık, plato dönemi, progressif hastalık ve rölaps ifadeleri kullanılır. Bu kriterler: (9, 33).

1. Tam yanıt: 6 hafta ara ile bakılan serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde M proteinin olmaması, kemik iliği plazma hücre oranının %5’den az olması.
2. Kısmi yanıt: 6 hafta ara ile bakılan serum M protein düzeyinde %50’den fazla, idrar M protein düzeyinde %90’dan fazla azalma.
3. Minimal yanıt: 6 hafta ara ile bakılan serum M protein düzeyinde %25-49, idrar M protein düzeyinde %50-89 azalma.
4. Stabil hastalık: Minimal yanıt ve progressif hastalık kriterlerinin olmaması
5. Plato hastalık: Myelom ile ilişkili organ veya doku hasarına ait belirtilerin olmaması, 3 ay içinde serum ve idrar M protein düzeyinde %25’den az artış olması
6. Progressif hastalık: Tedaviye rağmen myelom ile ilişkili doku veya organ hasarı veya plato fazının yeniden ortaya çıkması, serum ve idrar M protein düzeyinde veya Kİ plazma hücresinde %25’den fazla artış olması

7. Rölaps: İmmünfiksasyon elektroforezinde M protein varlığı ve daha önce tam yanıt görülen hastada hastalığa ait belirtilerin yeniden belirmesi

2.2. Glomerül Filtrasyon Hızı Ölçümü

2.2.1. Glomerüler filtrasyon hızı

Dakikada böbreklerden filtre edilen kan volümü olarak bilinir (39). Vücut yüzey alanı ve vücut kitle indeksi tarafından belirlenen böbrek büyüklüğündeki değişikliklere paralel olarak kişiden kişiye değişkenlik gösterir. GFH'nın normal değeri 70-145 ml/dakika'dır. Vücut yüzey alanı $1.73m^2$ olan sağlıklı bir insanda ortalama GFH 120 ml/dakika'dır. Vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş değerlere rağmen normal sağlıklı kadınlarda erkeklere göre %8-10 daha düşüktür. GFH'nın önemli belirleyicilerinden birisi de yaştır ve 40 yaşından sonra her yıl 1 ml/dakika azalır. Çocuklarda 2 yaşından sonra erişkinlere benzer GFH değerleri tespit edilir (40). Günde üretilen 150-180 litre glomerüler filtratın yaklaşık %99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır (5).

Parankimal renal hasar sonucu nefron sayısı ve filtrasyon yüzeyinde azalmayla birlikte GFH'da da azalma beklenirken; diğer nefronlarda artan hidrostatik basınç GFH'nın aynı düzeyde kalmasına bazen de daha yüksek olmasına sebep olabilir. Bunun sonucu renal hasar olmasına rağmen ölçülen normal-yüksek GFH, böbrek hastalığının derecesini yansıtmada yetersiz kalır. GFH renal hasarın bir göstergesi olmakla birlikte, renal hastalık dışındaki faktörlerden de etkilenir. Bu faktörler; gebelik, renal perfüzyonda azalma, hücre dışı sıvı hacminde azalma, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, akut protein yüklenmesi, DM, hipertansiyon ve antihipertansif ilaçlardır (40).

Glomerüler filtrasyon hızının ölçümü; böbrek fonksiyonlarının tespitinde, böbrek yetmezliğinin derecesinin saptanmasında, ilaç dozunun ayarlanmasında, sistemik hastalıklarda böbrek tutulumunun değerlendirilmesinde, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanı ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemlidir (5).

GFH ile böbrek yetmezliğin derecesi arasındaki ilişki Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: GFH ile böbrek yetmezliğin derecesi arasındaki ilişki (41).

GFH normal	> 90 ml/dak/1.73m ²
GFH hafif derecede azalmış	60-89 ml/dak/1.73m ²
GFH orta derecede azalmış	30-59 ml/dak/1.73m ²
GFH ciddi derecede azalmış	15-29 ml/dak/1.73m ²
GFH ileri derecede azalmış (Böbrek yetmezliği)	<15 ml/dak/1.73m ²

GFH ölçümü için pratikte belirli maddelerin renal klirens ölçümleri kullanılır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal belirteç dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır (40).

2.2.2. GFH ölçümünde kullanılan yöntemler

GFH ölçümünde kullanılan yöntemler 4 gruba ayrılır.

1. Klirens ölçümleri: Eksojen (inulin, non-radyoaktif kontrast maddeler (iyotalamat/iyothekzol), radyoaktif kontrast maddeler (Cr⁵¹-EDTA, mTc⁹⁹-DTPA veya I¹²⁵-iyotalamat) ve endojen maddeler (üre, kreatinin)
2. Plazma üre, BUN ve kreatinin düzeyi
3. Cockcroft-Gault ve MDRD eşitliği
4. Yeni endojen belirteçler

2.2.2.1. Klirens ölçümü

A) Eksojen maddelerin klirensi: Kullanılan maddenin sabit infüzyonu veya bolus enjeksiyonundan sonra bu maddelerin plazma ve/veya idrardaki konsantrasyonlarının ölçümüne dayalıdır (39, 41, 42). İnulin klirensinde zamanlı idrar toplamaya gerek olmaması önemli bir avantaj iken; dışardan devamlı infüzyonunun gerekmesi, mesane kateterizasyonuna ihtiyaç olması önemli dezavantajdır (39, 40). GFH'nın non radyoaktif maddelerle ölçümü; ürografinin bir alternatifi olması önemli bir avantaj iken; gün içinde kullanımının uygun olmaması önemli bir dezavantajdır (42). GFH ölçümünde kullanılan radyoaktif maddelerin proteine bağlanmaması

avantaj iken, uzun yarı ömrü, yüksek enerjisi, görüntü alınamaması ve pahalı bir yöntem olması dezavantajıdır (39, 43).

B) Endojen maddelerin klirensi:

KK: Kreatinin üretimi ile ekskresyonu arasındaki farklılıklara bağlı plazma kreatinin ölçümü GFH'nı tam olarak yansıtmada yetersiz kalır. KK ölçümü plazma kreatinin ölçümüne göre daha doğru sonuç verir (40). KK'nin normal sınırları erkeklerde 125 ± 25 ml/dk, kadınlarda 95 ± 25 ml/dk'dır. 45-50 yaşından sonra her yıl için 1 ml/dk düşme olur (4). KK hesaplanırken genellikle 24 saatlik idrar toplanır ve tek ölçümlük plazma kreatinin kullanılır (39, 40) (Şekil 6).

$$KK \text{ (ml/dk/1.73m}^2\text{)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Plazma kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Şekil 6. KK'nin hesaplanması (39)

KK ile GFH'nın hesaplanmasının plazma kreatinin düzeyine göre en önemli avantajı endojen üretilen kreatinin için üretim ve ekskresyon arasında denge olarak ifade edilen “steady state” şartının gerekli olmamasıdır. Plazma kreatinin düzeyinin ölçümü, idrar toplanma periyodunun başında, ortasında veya sonunda yapılabilir. Bu avantajların yanında KK ile hesaplanan GFH'nında kliniğe uygulanabilirliği konusunda da bazı sınırlamalar vardır. Bunlardan idrar toplama hataları en önemlisidir. Hesaplama hataları özellikle idrar toplanmasındaki zamanlamadan kaynaklanır (40).

Üre Klirensi: Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Ürenin tübüler geri emilimi ve üre metabolizmasının renal fonksiyonlardan başka diğer birçok faktörden etkilendiği için üre klirensi GFH'nın iyi bir göstergesi değildir. Protein alımı, katabolizma artışı, karaciğer hastalığı gibi üre oluşumunu etkileyen durumlar, BUN değerini etkilerken üre klirensinde değişiklik yapmaz. İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğunda üre klirensinin GFH'nı doğru yansıtmaya duyarlılığı artar. Kronik böbrek yetmezliğinin ileri dönemlerinde (GFH<15 ml/dk) üre klirensi

ve KK'nin ortalaması GFH'nın daha iyi göstergesi olabilir. Diyalize giren hastalarda geriye kalan renal fonksiyonların değerlendirilmesinde de üre klirensi kullanılır (40).

2.2.2.2. Plazma üre, BUN ve plazma kreatinin düzeyi

Üre ve BUN: Üre, 60 kd ağırlığında küçük molekül ağırlıklı bir solüt olup glomerülden tamamen filtre olur. Filtre olan ürenin yaklaşık %35-65'i proksimal ve distal tübülden geri emilir. Diyetteki protein alımı üre oluşumunun asıl belirleyicisidir. Ateşli hastalıklar, travma, gastrointestinal kanamalar, tümör lizis ve tetrasiklin veya kortikosteroidler ile tedavi gibi endojen protein katabolizmasını artıran durumlarda da üre oluşumu artar ve BUN/kreatinin oranı yükselir. Karaciğer yetmezliğinde üre oluşumu azalır ve BUN/kreatinin oranı 10/1'in altına iner (40). Ürenin geri emilimi renal perfüzyon ve hidrasyon durumundan etkilenir. Dehidratasyon, renal perfüzyonda azalma ve üriner obstrüksiyonun erken dönemlerinde üre geri emiliminde artış ve üre klirensinde azalma saptanır. Üre genellikle BUN olarak ölçülür ve yaklaşık olarak BUN değeri ürenin yarısıdır. BUN, normal değeri 8-12 mg/dL iken, BUN/kreatinin oranı 10/1'dir. BUN hiç bir zaman tek başına bir parametre olarak düşünülmemelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğuyla birlikte BUN oluşumunu azaltan bir durum varlığında GFH'da şiddetli azalma olmasına ve üremik semptomların ortaya çıkmasına rağmen, BUN değerinde beklenen yükselme görülmeyebilir. GFH'da düşüş BUN değerinde artmaya neden olurken; BUN/kreatinin oranında bir değişiklik görülmez. Bu oranda meydana gelen değişiklikler renal fonksiyon bozukluğundan çok üre oluşumu ve/veya geri emilimi ile ilişkili durumlardan kaynaklanır (40).

Plazma kreatinin düzeyi: Kreatinin, 113 Da ağırlığında, karaciğerde endojen olarak sentezlenen bir moleküldür. Serum kreatininin iki önemli kaynağı vardır. Bunlardan en önemlisi kas kaynaklı, daha az ve önemsiz bir kısmı da diyet kaynaklı kreatindir. Serum kreatinin değerleri kas kitlesi, diyet, yaş, cins, protein alımı gibi faktörlerden etkilenir ve plazma kreatinin konsantrasyonu ve idrarla kreatinin atılımını da buna bağlı olarak değişmektedir (5, 40).

Kreatinin proteine bağlanmaz, glomerülden serbestçe filtre edilir. Böbreklerden metabolize olmaz fakat düzenli olarak sekrete edilir ve bazen de

tübüllerden reabsorbe olur. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon miktarı bireyler arasında ve aynı bireyde değişkenlik gösterir. Kreatinin tübüler sekresyonu nedeniyle KK ile bulunan değer glomerüler filtrasyon değerinden %15 daha fazladır (5).

Kreatinin böbrek fonksiyonların değerlendirmede standart biyokimyasal testlerdendir. Ucuz olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin ölçümü renal fonksiyon tayininde sık kullanılır (5, 40). Plazma kreatinin seviyesi, GFH ile doğrusal bir ilişki göstermez. Belirgin böbrek bozukluğu olan hastaların %30'unda plazma kreatinin değeri normal sınırlarda bulunur (39). Normal kreatinin düzeyi ortalama 0.5-1.2 mg/dl'dir. Endojen olarak üretilen kreatininin üretim hızı ile ekskresyon hızı belli bir düzeyde sabitlenir ve üretim ile ekskresyon arasında bir denge oluşur. Plazma kreatinin düzeyi ile GFH arasında ilişki:

Plazma kreatinin = idrar kreatinin x idrar hacmi/GFH şeklindedir. GFH azaldıkça plazma kreatinin düzeyi artar. Böbrek fonksiyon bozukluğunun erken dönemlerinde GFH'da görülen hızlı düşüş plazma kreatinin düzeyine daha az yansır. Bunun tersine böbrek fonksiyon bozukluğunun ileri dönemlerinde GFH'da daha az düşüş olmasına rağmen, kreatinin düzeyine artış olarak yansması daha fazladır (40).

Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar KK'ni etkilerler. Glukoz, ürik asit, plazma proteinleri, ketonlar ve birçok sefalosporin Jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur. Simetidin, triamteren, spironolakton, amilorid, probenid, trimetoprim gibi ilaçlar GFH'da herhangi bir değişikliğe sebep olmadan kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve klirensi azaltırlar (5). Kronik böbrek yetmezliğinde GFH azaldıkça kreatinin tübüler sekresyonu artmakta, plazma kreatininini normal sınırlarda kalmakta ve KK GFH'dan daha yüksek bulunmaktadır (40). Ağır egzersiz; kas kaynaklı kreatinin üretimini artırarak, plazma kreatinin artışına neden olurken; KK'inde değişikliğe neden olmaz. Kas kitlesinin kaybına yol açan nedenler (kronik glukokortikoid tedavisi, hipertroidizm, amiotrofik lateral skleroz, progresif müsküler distrofi, polimiyelit, parapleji, quadripleji, yaşlanmayla), kas kaynaklı kreatinin azalmasına neden olur ve plazma kreatininini azalır ancak KK değişmez. Kas gelişmesi sırasında, kas kaynaklı kreatinin artmasına bağlı olarak plazma kreatininin düzeyi artarken; KK değişmez. Travma ve yüksek ateşte ise kreatinin atılımı artar. Bu kişilerde GFH'da düşüklüğe paralel olarak KK düşük olsa

bile serum kreatinin düzeyinde artış olmayabilir. Böbrek hastalıklarında GFH'da azalma olmasına rağmen kreatinin tübüler sekresyonunun artışı, kreatinin üretiminde olası azalma (malnütrisyon) ve olası ekstrarenal kreatinin katabolizma artışına bağlı olarak, plazma kreatinin azalırken, KK değişmez (5, 39, 40).

2.2.2.3. Cockcroft-Gault ve MDRD eşitliği

GFH, serum kreatinin ve bazı değişkenler (vücut ağırlığı (kg), yaş (yıl) ve cinsiyet gibi) kullanılarak hesaplanabilir (4). En önemli avantajı sadece plazma kreatinin düzeyi ölçümüyle KK'nin elde edilmesidir. İdrar toplamaya gerek yoktur. Ancak böbrek fonksiyonların hızlı değiştiği dönemlerde GFH hakkında sağlıklı bilgi vermez. Sadece böbrek fonksiyonlarının stabilize olduğu dönemlerde GFH değerlendirmek için kullanılmalıdır. Bu formüllerden en iyi bilineni Cockcroft-Gault formülüdür (Şekil 7). KC yetmezliği, ödem, obezite ve kas kitle kaybı olanlarda doğru sonuç vermez (4, 5, 40).

$$\begin{aligned} \text{GFH} &= ((140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı}) / (\text{plazma kreatinini} \times 72) \text{ (erkek)} \\ \text{GFH} &= ((140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı}) / (\text{plazma kreatinini} \times 72) \times 0.85 \text{ (kadın)} \end{aligned}$$

Şekil 7. Cockcroft-Gault eşitliği (40).

Son yıllarda GFH'nı saptamada Cockcroft-Gault eşitliği yerine böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (MDRD) çalışma eşitliği bildirilmiştir. Bu eşitlikte serum kreatinin ve BUN, albumin ile birlikte yaş, cins ve ırk göz önünde bulundurulurken, idrar toplanması gerekmemektedir (4, 5, 40). MDRD eşitliği şu şekilde formüle edilmiştir (Şekil 8).

$$\begin{aligned} \text{GFH} &= 170 \times \text{plazma kreatini (mg/dl)}^{-0.999} \times \text{yaş}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.17} \times \text{albumin}^{0.318} \times 0.762 \text{ (kadın)} \\ \text{GFH} &= 170 \times \text{plazma kreatini (mg/dl)}^{-0.999} \times \text{yaş}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.17} \times \text{albumin}^{0.318} \times 1.18 \text{ (zenci)} \end{aligned}$$

Şekil 8. MDRD eşitliği (40).

Renal fonksiyonları stabilize olan hastalarda KK'nin formülle hesaplanması idrar toplamadaki hatalar nedeniyle 24 saatlik idrarla yapılan hesaplamalara göre çoğu zaman daha güvenilirdir (40). Bu eşitliğin avantajı, boy, kilo ve renal etiyojinin bilinmesini gerektirmemesidir.

2.2.2.4.Yeni endojen belirteçler ile GFH'nın tespiti

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (B2M, RBP, α 1-M ve sistatin C) glomerüler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon belirteci olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımları araştırılmaktadır. Bunlardan B2M ve sistatin C üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerülden serbestçe filtre olduktan sonra, tamamına yakını geri emilir ve proksimal tübülüste katabolize edilir (5).

2.3. Beta 2 Mikroglobulinin (B2M)

İlk defa, 1968 yılında Berggard ve Bearn tarafından, Wilson hastalığı ve kadmiyum zehirlenmesi olan hastaların idrarından izole edilmiştir. (44) B2M molekül ağırlığı 11.8 kDa olan, 100 aminoasitlik polipeptid zincirinden oluşan, plazmanın normal yapısında bulunan, küçük non-glikolize peptid yapıda olan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir (45). Çekirdekli hücrelerin zarında ve çeşitli biyolojik sıvılardaki (serum, idrar, serebrospinal sıvı, tükürük, kolostrum ve amniyotik sıvı) HLA klas I molekülünün hafif zincirinde bulunur. Ağır zincir ayrıldıktan sonra serumda serbest monomer olarak dolaşır ve glomerüllerden filtre edildikten sonra, proksimal renal tübüllerden geri emilir ve yıkıma uğrar (46).

Sağlıklı kişilerde HLA sirkülasyonunun sonucu olarak, düşük konsantrasyonlarda serbest B2M bulunur (47). Plazma zarı B2M'ni çevredeki ekstrasellüler sıvılara salgılar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam ettiği için B2M düzeyleri normal kişilerde sabit kalır. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden, cinsiyetten ve yaştan bağımsızdır. Normal şartlarda günde 150-250 mg civarında üretilmektedir (5, 45). B2M, HLA molekülünün rol oynadığı tüm inflamatuvar,

otoimmün olaylarda yükselir. Bu yükselme aynı zamanda inflamasyonun derecesi ve yaygınlığı ile ilişkilidir (47).

Glomerüler filtrasyonun normal olduğu durumlarda da B2M'nin düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini gösterir. Bu yükseliş AIDS, MM, B hücreli KLL, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma, göğüs, akciğer, kolon, serviks ve mide karsinomları gibi myelo ve lenfo proliferatif hastalıklarda görülür. Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal geri emilim eşiğini geçmesinden sonra görülür (1, 5, 46).

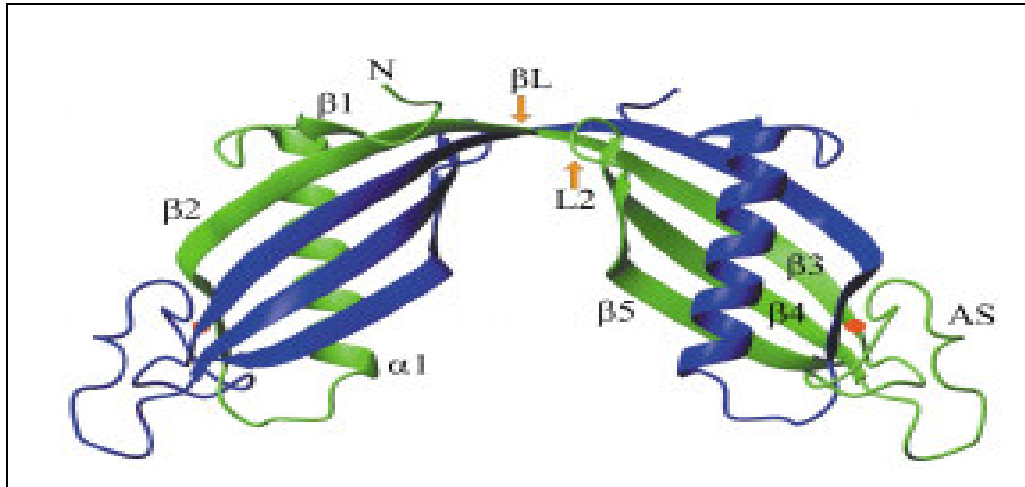
Sentezin artmadığı durumlarda artmış idrar B2M, proksimal tübül disfonksiyonunu (proksimal tübüllerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulması); serum B2M ise renal yetmezliklerde GFH'nı işaret eder (48). Tübüler hasar varlığı, idrar B2M seviyelerinde artışa neden olduğundan idrar B2M tayini tübülointerstisyel böbrek hasarının tanısı ve takibi açısından uygun bir yöntemdir (49). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında GFH'daki azalmanın derecesi ile B2M'nin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır (45). Diyabetik nefropatinin geç ve orta evrelerinde B2M düzeyleri yükselme gösterdiğinden, tanı ve takibinde, renal transplantasyon durumunun incelenmesinde kullanışlıdır (45, 50).

B2M serum konsantrasyonu MM ve lenfatik neoplazinin takibi ve tedavi değerlendirmesi açısından iyi bir prognostik belirteçtir (50, 51). Serum B2M konsantrasyonu çeşitli hastalık durumlarında yükselebildiğinden, tanı amaçlı kullanılabilmesi için diğer hastalıklar dışlanmalıdır (50, 52). Hücre proliferasyonunun arttığı durumlarda seçiciliği, B2M/sistatin C oranı ile artırılabilir (52).

2.4. Sistatin C

Sistatin C ilk olarak, serebrospinal sıvının ve böbrek yetmezlikli hastaların idrarında normal bir mikroprotein bileşeni olarak tanımlanmıştır (53). Sistatin C aminoasit zincir yapısı tanımlanmadan önce, literatürde γ -trace, post- γ globulin ve γ -CSF gibi farklı bir kaç isim altında adlandırılmıştır. Sistatin süperaillesinden ilk aminoasit zincir yapısı tanımlanan sistatin C dir. Sistatin proteaz inhibitörü olan sistatin süper ailesinin diğer proteinlerinin ancak iki yıl sonra aminoasit zincir yapıları belirlenmiştir (54).

Elektroforetik mobilitesi $\gamma 3$, izoelektrik noktası 9.3 olan düşük molekül ağırlıklı (13,359 kD) bir proteindir. Sistatin C yapısal olarak; N terminal kısım – $\beta 1$ zinciri – $\alpha 1$ zinciri – $\beta 2$ zinciri – L1 kıvrımı – $\beta 3$ zinciri – AS ekleme yapısı – $\beta 4$ zinciri – L2 kıvrımı – $\beta 5$ zinciri – C terminal kısım sırasıyla yer alan beş beta katmanının ortasından geçen uzun bir alfa zincirinden oluşur (55) (Şekil 9). Yüz yirmi aminoasit rezidüsünden oluşan, glikozillenmemiş bir polipeptid zinciri içerir. Bu polipeptid içerisindeki 73-83 ve 97-117 pozisyonundaki sistein rezidüleri disülfid bağı oluştururlar. Sistatin C'yi sentezleyen gen 20p11.2 kromozomunda lokalizedir. Yarılma ömrü yaklaşık 20 dakikadır (54). Yaşam için gerekli olan anlamına gelen 'housekeeping' gen ürünü olarak tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Üretim hızı sabittir ve bu hız inflamatuvar ve immunolojik olaylar, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmeyip ve serum düzeyleri değişmemektedir. Düşük molekül ağırlıklı olması ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olmasından ötürü glomerüllerden serbestçe filtre olur. Böbrekte tübüler hücrelerden sekresyona uğramaz, tamamen tübüler hücrelerden geri emilir ve katabolize edilir (56, 57). Sistatin süper ailesi, intrasellüler (sistatin A, B), ekstrasellüler ve/veya transsellüler sistatinler (Sistatin C, D, E, F, G, S), intravasküler sistatinler (düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK)), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)) olmak üzere üç aileye ayrılır (54).



Şekil 9. Sistatin C'nin dimerik formunun üç boyutlu görünümü (55).

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (4). Sistatinler endojen proteaz inhibitörleridirler. Katepsin B, H, K, L ve S gibi sistein proteaz C1 ailesinin proteolitik aktivitesini düzenlerler. Sistatin C, genel olarak lizozomal sistein proteazlara karşı tüm sistatinler içerisinde en kuvvetli inhibe edici aktiviteye sahiptir.

Sistatin C; peptid ve proteinlerin intrasellüler katabolizmasında, endopeptidazlar tarafından yürütülen prohormonların prolitik işlemlerinde, proenzimlerin proteolitik aktivasyonunda, malign hücrelerin normal dokuya invazyonunun önlenmesinde, mikroorganizmaların vücuda yayılmasının önlenmesinde, kollajen yıkımında, katepsinler ve onların inhibitörleri arasındaki dengenin düzenlenmesinde, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde, sağlam bağ dokusu ve hücrelerin ölü ve malign hücrelerden salınan intrasellüler enzimlerin yıkılımdan korumada, mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda katepsin B, H, K, L'nin glomerül bazal membran üzerine olan yıkıcı etkilerin önleminde görev alır (4, 39).

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerden sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunur. En yüksek konsantrasyonları seminal sıvı, serebrospinal sıvı ve süt içinde tespit edilmiştir. Sistatin C normal adenohipofizal hücrelerde (özellikle lütein hormon üreten hücreler), pankreatik adacık hücrelerinde, tiroid bezi C hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde ve bazı beyin kortikal nöronlarında araştırılmıştır. Suprasellar-hipofizer adenomlar (görme yoluna baskı yapan), glukagon üreten pankreatik adacık hücre karsinomları, kalsitonin üreten medüller tiroid karsinoması ve norepinefrin üreten feokromasitoma gibi birçok neoplastik dokunun sistatin C ürettiği tespit edilmiştir. Koroid pleksusun sistatin C ürettiği ve aktif olarak sekrete ettiği gösterilmiştir (4).

Sistatin C tayini için alınan plazma ve serum örnekleri, buzdolabında veya dondurulmuş olarak aylarca saklanabilir. Kan örneklerinde stabil olmasının nedeni; kanda α_2 makroglobulin, α_1 antitripsin, kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin ve transferin gibi doğal koruyucuların yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Sistatin C, idrarda stabil değildir çünkü mesanede bulunan veya idrara dışarıdan bulaşmış mikroorganizmalarla veya değişik nedenlerle zarar görmüş böbrek dokusundan açığa

ıkan proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde sistatin C'yi tam olarak stabil hale getirmek mümkün değildir (39).

Sistatin C'nin yapım hızının, inflamatuvar ve malign olaylardan, hastanın yaşından, cinsinden ve kas kitlesinden etkilenmediği bildirilmiştir (53). Glukokortikoidler, HELA hücrelerinde sistatin C gen transkripsiyonunu artırarak, sistatin C düzeylerini artırır. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi sistatin C üretimini artırırken, düşük ve orta doz glukokortikoid tedavisinin değişikliğe yol amadığı gösterilmiştir. Tiroid fonksiyonları sistatin C düzeyini etkiler. Hipotiroidisi olan hastalarda serum sistatin C düzeyleri düşük, hipertiroidili hastalarda yüksek saptanmıştır (39, 53, 54).

Sistatin C'nin üretim sabit olması, yaş cins, kas kitlesinden etkilenmemesi, gün içerisinde belirgin diurnal ritminin bulunmayışı, kk boyutundan ve temel izoelektrik noktasından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olması ve proksimal tübül hücrelerinden tamamına yakınının geri emilerek katabolize edilmesinden dolayı GFH'nın belirlenmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılmasına neden olmuştur (4). Pediyatrik yaş grubu ve yaşlı populyasyonda düşük kas kitlesine bağlı olarak serum kreatinin değerlerin düşük olması ve 24 saatlik idrar toplamının güçlüğünden dolayı, GFH'nın belirlenmesinde rutin kullanımda önemli bir avantaj sağlar (53). DM, siroz, renal transplant, hepatorenal sendrom, romatoid artrit, gebelik, lenfoproliferatif ve kardiyovasküler hastalık gibi durumlarda GFH'daki azalmayı serum kreatinin ve KK'inden çok daha erken belirleyen bir belirteç olduğu bildirilmiştir (53, 58).

2.5. N-Asetil- ̢-D- Glukozaminidaz (NAG)

Proksimal tübüllerde en yüksek aktivitede olmak üzere tüm nefron boyunca yayılmış ve tübüler hücrelerin lizozomları içinde lokalize olmuş, idrardaki aktivitesi stabil olan glikolitik bir enzimdir. Yüksek molekül ağırlığı (130 kDa) nedeniyle glomerüllerden filtre edilemez ve bu nedenle idrar konsantrasyonunun artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir (59). Proksimal tübüllerde bulunan eksozitoz/endositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Çeşitli

nedenlere bağılı olarak bu sistem kolaylıkla bozulabilir ve sonuç olarak lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır. Doku ve vücut sıvılarına özgü NAG izoenzimlerinin bulunması değişik hastalıklarda bu enzimin klinik kullanımının önemini daha da artırmıştır (59, 60).

NAG; lizozomal hidrolazlar arasında en aktif olanıdır. Isıya dayanıklılığı ve net yüklerinin farklılıklarına göre dokularda esas olarak NAG-A ve NAG-B formunda bulunur. A ve B şeklinin yapısal bileşimi farklıdır. A izoenzimi α ve β subünitelerinin birleşiminden oluşmuştur. B izoenzimi 2 ya da 4 β subünitinin birleşiminden oluşmuştur. Sağlıklı kişilerin idrarında A izoenzimi baskın olan formdur. Toplam NAG aktivitesinin arttığı hastalarda B izoenzimi baskın hale gelmektedir (59).

NAG seviyeleri; yaş, ağırlık, pozisyon, renal tübüler epitelin maturasyon düzeyi (prematür yenidoğanda, matür yenidoğana göre NAG seviyesi daha yüksektir), bilirubin düzeyi (indirekt bilirubinin 18,4 mg/dl'den yüksek olması NAG seviyesini artırır), idrarda bulunan üre ve albumin miktarı (üre NAG üzerine inhibitör etki gösterir, albuminin yüksek konsantrasyonlarda bulunması NAG aktivitesini etkiler), idrar volümü (ölçüm yapılan idrarda bulunan NAG düzeyini idrar kreatinin düzeyine oranlayarak idrar volümüne bağılı olarak oluşan değişimlerin bir kısmı ortadan kaldırılmış olunur), diürez (idrarla atılımı üzerine çok az etkiye sahiptir), idrar pH (idrarin yüksek pH'larında (pH= 8,0) inaktive olur) gibi faktörlerden etkilenir (59-61).

NAG düzeyleri; DM, nefrotik sendrom, inflamasyon, idrar yolu infeksiyonu, renal transplantasyon (akut rejeksiyon), hiperkalsüri, nefrokalsinoz, nefrolitiazis, hipoksi, hipertansiyon, ağır metal zehirlenmesi, antibiyotikler (β - laktamlar, aminoglikozidler) veya diğer nefrotoksik ilaçların tedavisi (D-penisilamin, sisplatin, antiepileptikler, radyokontrast maddeler), romatoid artrit ve lupus nefriti gibi bir çok durumun neden olduğu renal hasara bağılı olarak artar (59-61).

NAG renal fonksiyonlarda gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek hasarının şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir testtir. Proksimal tübüllere lokalizedir ve bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Böbrek tübüler hasarının çok duyarlı bir göstergesi olması, kullanılmakta olan böbrek fonksiyon testlerine göre daha erken dönemde idrardaki

miktarının yükselmesi, patolojik değişimlere paralel olarak idrardaki miktarında artma meydana gelmesinden dolayı, böbrek hasarının gösterilmesinde kullanılmaktadır (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniğine başvuran 18 aylık çalışma süresi içinde MM tanısı alan 54-87 yaş arası 21 (13 erkek, 8 kadın) hasta ile, kontrol grubu olarak 52-80 yaş arası 21 (13 erkek, 8 kadın) sağlıklı erişkin çalışmaya dahil edildi. Tez çalışması ile ilgili olarak, Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 01/03/2007 tarih 2007/01/04 nolu kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı (Ek.1).

MM tanısı, myelom tanısında kullanılan testler (Tablo 2) ve myelom tanısında gerekli minimal kriterlere göre kondu.

Myelom tanısında gerekli minimal kriterler: Kemik iliğinde en az %10 anormal plazma hücresi varlığı veya histolojik kanıtlı bir plazmositoma ile birlikte aşağıdakilerden en az bir tanesinin olmasıdır. Bunlar:

- 1-Serumda M protein (genellikle 3 gr/dL'den yüksek)
- 2-İdrarda M protein (amiloidoz yokluğunda, 1 gr/dl'den yüksek)
- 3-Litik kemik lezyonlarıdır.

Kemik iliğinde en az %10 anormal plazma hücresi varlığı veya histolojik kanıtlı bir plazmositoma ile birlikte yukarıda belirtilen minimal kriterlerin en az bir tanesinin olması MM hastalığı olarak tanımlandı ve çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başka malignitesi bulunan hastalar dahil edilmedi. Tanı anında hastaların evreleri MM için önerilen IPI evrelendirme sistemine göre belirlendi (Tablo 6). Kontrol grubu, çalışmaya alındıkları dönemde herhangi bir hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, akut veya kronik infeksiyonları olmayan bireylerden seçildi. Kemoterapi protokolü hastanın genel durumu, yaşı, böbrek ve kardiyak fonksiyonları değerlendirilerek düzenlendi. Myelom tanısı konan 21 hastadan, biri tedavi başlanmadan, bir tanesi 1. kür tedaviden sonra, bir tanesi de 4. kür tedavi alırken öldü. 4 hastanın izlem süresi içinde tedavileri devam ettiğinden tedavi sonrası çalışmaya dahil edilmedi. Tanı konan 21 hastanın 14'nün tedavi sonraları çalışmaya dahil edildi. Tedavi sonrası hastalardan kan alma kriteri olarak, tedaviye kısmi yanıt (6 hafta ara ile bakılan serum M protein düzeyinde %50'den fazla, idrar M protein düzeyinde %90'dan fazla azalma) veren hastalardan kan ve idrar numuneleri alındı. Tedavi protokolü olarak; 4 hastaya VAD (%50) [(vinkristin

(0.5 mg/gün), adriamisin (9 mg/m²/gün) ve deksametazon (40 mg/gün))] 7 hastaya MP (%50) [(melfalan (9 mg/m²/gün), prednizolon (100 mg/gün)] kemoterapi protokolü 4-6 kür olarak uygulandı. 1 hastaya 4 kür MP + Talidomid yanıt alınmayınca 5 kür bortezomib, 1 hastaya 4 kür VAD + deksametazon yanıt alınmayınca 5 kür bortezomib + deksametazon, 1 hastaya 4 kür VAD + deksametazon yanıt alınmayınca talidomid + deksametazon tedavisi uygulandı. Litik kemik lezyonu bulunan 13 hastaya (%93) ayrıca zometa (4 mg/gün 28 günde 1) kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrol grubundan TP, albumin, üre, kreatinin, sistatin C, B2M, serum protein ve immünfiksasyon elektroforezi için kan numuneleri, KK, NAG ve idrar immünfiksasyon elektroforezi için 24 saatlik idrar numuneleri istendi.

Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrol grubundan 10 ml'lik Becton Dickinson jelli seperatör tüplere sabah aç olarak alınan kandan 3500 rpm de 5 dakika santrifuj edildikere ayrılan serum örneklerinden, TP, albumin, üre, kreatinin düzeyleri aynı gün çalışıldı. TP kiti için referans değeri 6.3-8.3 gr/dL, albumin kiti için referans değeri 3.4-5.4 gr/dL, kreatinin kiti için referans değeri 0.5-1.2 mg/dL, üre kiti için referans değeri 10-50 mg/dL idi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubundan KK ve idrar NAG analizi için 24 saatlik idrar toplandı ve aynı gün 24 saatlik idrar kreatinini çalışıldı. KK'nin hesaplanması için eş zamanlı sabah aç olarak alınan kan serumundan kreatinin çalışıldı. KK = idrar kreatinini x idrar volümü / plazma kreatinini x 1440 formülüyle hesaplandı. Normal refererans aralığı 71-151 ml/dk/1.73m² idi.

Diğer parametreler; hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol gruplarında sistatin C, B2M, NAG düzeylerini çalışmak için ayrılan serum ve idrar örnekleri -80°C'de analiz yapılacak zamana kadar saklandı.

TP, albumin, üre ve kreatinin spektrofotometrik yöntemle Roche Modular P (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) cihazında aynı firmaya ait TP, albumin, üre ve kreatinin kiti ile çalışıldı.

Serum sistatin C ölçümü Roche Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) cihazında, DAKO firmasının (Dako, Glostrup, Denmark) sistatin C reaktifiyle lateks enhanced immunoturbidimetrik metodla belirlendi. Çalışılan kite göre sistatin C'nin normal değerleri 1-50 yaş için 0,55-1,15 mg/L ve 50 yaş üzeri için 0,63-1,44 mg/L olarak kabul edildi.

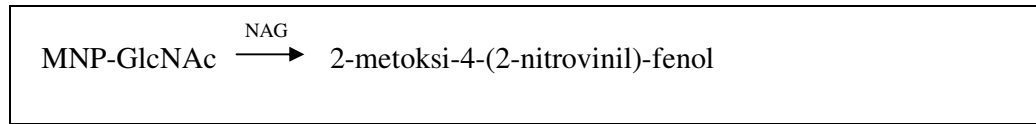
B2M düzeyleri, B2M (Simens, LosAngeles, USA) kiti ile Immulite One (BIODPC, LosAngeles, USA) cihazında kemiluminesans immunometrik (solid-faz) yöntem ile ölçüldü. Çalışılan kite göre B2M'nin normal referans aralığı 609-2366 ng/mL idi.

MM hastaların serum protein elektroforezi agaroz jel kullanılarak SAS-I serum protein kiti (katalog no: 200100) kullanılarak, Helena SAS-1 plus ve Helena SAS-2 (Biosciences Europa, Milano, Italy) cihazında, dansitometrik olarak % miktar olarak ölçüldü. Hastaların myelom tipinin belirlenmesi için serum (1/9) dilüe edilerek ve 24 saatlik idrar numuneleri (dilüe edilmeden) kullanılarak, immünfiksasyon elektroforezi ile belirlendi.

3.1. NAG Ölçümü

NAG; UV-Visible 1601 Shimadzu spektrofotometrede 505 nm dalga boyunda, Diazyme Labs (USA) NAG kitiyle kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Diazyme Labs NAG kiti için NAG aktivite referans değeri: 0.3-12 U/L idi.

Test prensibi: Bu metod numunede bulunduğu kabul edilen NAG enziminin ortamda bulunan 2-metoksi-4-(2-nitrovinil)-fenil 2-asetamido-2-deoksi-β-D glukopiranoz (MNP-GlcNAc)'u hidrolizlemesi sonucu alkali ortamda 2-metoksi-4-(2'-nitrovinil)-fenol renkli bileşiğin oluşması esasına dayanır (Şekil 10). Oluşan 2-metoksi-4-(2-nitrovinil)-fenol renkli bileşiği 505 nm dalga boyunda NAG aktivitesi olarak belirlenir ve aktivite U/L cinsinden ifade edilir.



Şekil 10. NAG ölçüm reaksiyonu

Ölçüm reaktifleri:

1-NAG reaktifleri

R1: 2-metoksi-4-(2-nitrovinil)-fenil 2-asetamido-2-deoksi-β-D-glukopiranoz (MNP-GlcNAc, 1x75 mL) reaktifi

R2: Sitrik tampon (pH:10, 1x15 mL) reaktifi

R3: Sodyum karbonat (pH: 4,7, 1x30 mL) reaktifi

R1 (125 µL) ve R2 (25 µL) reaktiflerinden 5/1 oranında alınarak her bir numune için 150 µL çalışma reaktifi hazırlandı.

2-NAG kalibratör: 37°C’de 50 U/L aktiviteye sahiptir.

3-Numune: 24 saatlik idrar kullanıldı.

4-Kör numunesi: Distile su kullanıldı.

Deneyin yapılışı: (Tablo 8).

Tablo 8: NAG deney şeması

	Kör (µL)	Kalibratör (µL)	Numune (µL)
Çalışma reaktifi	150	150	150
Distile su	10	-	-
Kalibratör	-	10	-
Numune	-	-	10
37°C’de 5 dakika inkübasyon			
R3 reaktifi	50	50	50

Sonuçların hesaplanması:

505 nm’de ölçülen kalibratör ve numune absorbansları, kör absorbansından çıkarıldı. Sonuçlar Şekil 11’de ifade edilen formül ile hesaplandı.

$$\text{NAG (U/L)} = \frac{\text{Numune absorbansı}}{\text{Kalibratör absorbansı}} \times \text{kalibratör konsantrasyonu}$$

Şekil 11. NAG aktivitesinin hesaplanması

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.0 for Windows programında değerlendirildi (62). Tanımlayıcı veriler ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde sunuldu. Olgu ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler korelasyon analizi ile incelendi. $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

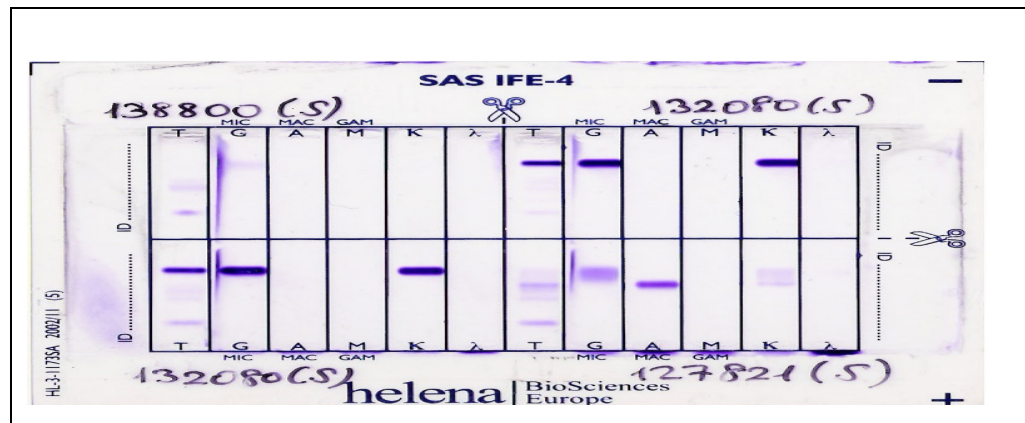
Çalışma grubunu oluşturan MM'lu 21 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 21 sağlıklı olgunun demografik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	69.0 ± 11.64	65.5 ± 7.72	0.195*
Cins (E/K)	13/8	13/8	1.00**

* Mann Whitney U, ** Ki-kare testi

İmmüfiksasyon elektroforezine göre hastaların myelom tiplmesi yapıldığında; 11 hasta IgG kappa (%52) 1 hasta IgG lambda (%5), 7 hasta IgA kappa (%33) 2 hasta serbest lambda (hafif zincir hastalığı) (%10) idi. Myelom hastalarımıza ait immüfiksasyon elektroforezi Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Myelom hastalarımıza ait immünfiksasyon elektroforezi

Hasta olguların 4 tanesi evre 2 (%19), 17 tanesi evre 3 (%81) dü. Evre 2'deki 3 hastanın myelom tipi IgG kappa, 1 tanesi IgA kappa idi. Evre 3'deki hastaların myelom tipleri 8 hastanın IgG kappa, 1 hastanın IgG lambda, 6 hastanın IgA kappa, 2 hastanın serbest lambda idi. Tanı anındaki hastaların kemik iliği plazma hücre yüzdesi 42.1 ± 24.2 idi. Hastaların ortalama tedavi süreleri 4.0 ± 1.5 aydı.

Myelom hastalarının tedavi öncesi TP, albumin, kreatinin, üre, KK B2M, sistatin C, NAG değerleri ile kontrol grubu değerleri arasındaki fark anlamlıydı (Tablo 10). Olgu grubundaki TP, kreatinin, üre, B2M, sistatin C, NAG değerleri anlamlı olarak yüksek iken; albumin ve KK ise anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo 10: Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama $\pm$ standart sapma değerleri karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Testler	TÖ (n = 21)	Kontrol (n = 21)	P değeri*
TP (gr/dL)	9.1 $\pm$ 2.3	7.5 $\pm$ 0.4	0.004
Albumin (gr/dL)	3.3 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 0.3	<0.001
Kr (mg/dL)	1.4 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.1	<0.001
Üre (mg/dL)	58.8 $\pm$ 29.7	32.1 $\pm$ 7.8	<0.001
KK (mL/dk)	61.5 $\pm$ 38.4	106.1 $\pm$ 12.9	<0.001
Sistatin C (mg/L)	1.8 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 0.1	<0.001
B2M (ng/mL)	9334.3 $\pm$ 6857.1	2055.9 $\pm$ 263.2	<0.001
NAG (U/L)	16.9 $\pm$ 8.9	3.9 $\pm$ 2.8	<0.001

* Mann Whitney U testi, **Kr:** Kreatinin, **KK:** Kreatinin klirensi

Myelom hastalarının tedavi sonrası albumin, üre, sistatin C, B2M, NAG değerleri ile kontrol grubu değerleri arasındaki fark anlamlıydı (Tablo 11). Olgu grubundaki üre, sistatin C, B2M, NAG değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken; albumin anlamlı olarak düşük bulundu. TP, kreatinin ve KK arasında ise fark yoktu.

Tablo 11: Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama $\pm$ standart sapma değerleri karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Testler	TS (n = 14)	Kontrol (n = 21)	P değeri*
TP (gr/dL)	7.2 $\pm$ 0.6	7.5 $\pm$ 0.4	0.145
Albumin (gr/dL)	4.0 $\pm$ 0.6	4.5 $\pm$ 0.3	0.004
Kreatinin (mg/dL)	0.9 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.1	0.199
Üre (mg/dL)	42.2 $\pm$ 14.6	32.1 $\pm$ 7.8	0.034
KK (mL/dk)	79.1 $\pm$ 40.1	106.1 $\pm$ 12.9	0.077
Sistatin C (mg/L)	1.29 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.1	0.001
B2M (ng/mL)	4548.8 $\pm$ 1611.9	2055.9 $\pm$ 263.2	<0.001
NAG (U/L)	9.3 $\pm$ 4.4	3.9 $\pm$ 2.8	<0.001

* Mann Whitney U testi

Myelom hastalarının tedavi öncesi TP, albumin, kreatinin, üre, sistatin C, B2M, NAG değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasındaki fark anlamlıydı (Tablo 12). Tedavi öncesi olgu grubundaki TP, kreatinin, üre, sistatin C, B2M, NAG değerleri anlamlı olarak yüksek, albumin ise anlamlı olarak düşük bulundu. KK arasında ise fark yoktu.

Tablo 12: Tedavi öncesi hasta grubu ile tedavi sonrası hasta grubunun ortalama $\pm$ standart sapma değerleri karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Testler	TÖ (n = 14)	TS (n = 14)	P değeri*
TP (g/dL)	9.5 $\pm$ 3.6	7.2 $\pm$ 0.6	0.002
Albumin (g/dL)	3.5 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.6	0.009
Kr (g/dL)	1.3 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.4	0.002
Üre (g/dL)	61.1 $\pm$ 33.7	42.2 $\pm$ 14.6	0.018
KK (mL/dk)	65.64 $\pm$ 42.2	79.1 $\pm$ 40.1	0.198
Sistatin C (mg/L)	1.7 $\pm$ 0.8	1.29 $\pm$ 0.3	0.022
B2M (ng/mL)	8674.4 $\pm$ 4711.6	4548.8 $\pm$ 1611.9	0.002
NAG (U/L)	16.2 $\pm$ 8.9	9.3 $\pm$ 4.4	0.001

* Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Olgu ve kontrol grubuna göre TP, albumin, kreatinin, üre, KK, sistatin C, B2M, NAG düzeyleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Olgu ve kontrol grubuna göre TP, albumin, kreatinin, üre, KK, sistatin C, B2M, NAG düzeyleri.

	Tedavi öncesi hasta grubu						Kontrol grubu	
	Düşük		Yüksek		Normal		Normal	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
TP (gr/dL)	2	9.5	15	71.4	4	19.0	21	100.0
Albumin (gr/dL)	10	47.6	0	0.0	11	52.4	21	100.0
Kreatinin (mg/dL)	0	0.0	7	33.3	14	66.7	21	100.0
Üre (mg/dL)	0	0.0	13	61.9	8	38.1	21	100.0
KK (mL/dk/1.73m ²)	11	52.3	0	0.0	10	47.7	21	100.0
Sistatin C (mg/L)	0	0.0	12	57.1	9	42.9	21	100.0
B2M (ng/mL)	0	0.0	21	100.0	0	0.0	21	100.0
NAG (U/L)	0	0.0	11	52.3	10	47.7	21	100.0

Hasta grubunda tedavi öncesi TP, albumin, kreatinin, üre, KK, sistatin C, B2M, NAG'ın tedavi sonrası düzeyleri Tablo 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21'de gösterilmiştir

Tablo 14: Hasta grubunda tedavi öncesi TP'nin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası TP					
		Yüksek		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi TP	Yüksek	0	0.0	11	100.0	11	100.0
	Normal	0	0.0	3	100.0	3	100.0
	Toplam	0	0.0	14	100.0	14	100.0

Tablo 15: Hasta grubunda tedavi öncesi albuminin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası albumin					
		Düşük		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi albumin	Düşük	1	16.7	5	83.3	6	100.0
	Normal	0	0.0	8	100.0	8	100.0
	Toplam	1	7.1	13	92.9	14	100.0

Tablo 16: Hasta grubunda tedavi öncesi kreatininin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası kreatinin					
		Yüksek		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi kreatinin	Yüksek	1	25.0	3	75.0	4	100.0
	Normal	0	0.0	10	100.0	10	100.0
	Toplam	1	7.1	13	92.9	14	100.0

Tablo 17: Hasta grubunda tedavi öncesi ürenin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası üre					
		Yüksek		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi üre	Yüksek	3	37.5	5	62.5	8	100.0
	Normal	0	0.0	6	100.0	6	100.0
	Toplam	3	21.4	11	78.6	14	100.0

Tablo 18: Hasta grubunda tedavi öncesi KK'nin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası KK					
		Düşük		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi KK	Düşük	5	71.4	2	28.6	7	100.0
	Normal	0	0.0	7	100.0	7	100.0
	Toplam	5	35.7	9	64.3	14	100.0

Tablo 19: Hasta grubunda tedavi öncesi sistatin C'nin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası sistatin C					
		Yüksek		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi sistatin C	Yüksek	3	42.9	4	57.1	7	100.0
	Normal	0	0.0	7	100.0	7	100.0
	Toplam	3	21.4	11	78.6	14	100.0

Tablo 20: Hasta grubunda tedavi öncesi B2M'nin tedavi sonrası düzeyleri

		Tedavi sonrası B2M			
		Yüksek		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi B2M	Yüksek	14	100.0	14	100.0
	Toplam	14	100.0	14	100.0

Tablo 21: Hasta grubunda tedavi öncesi NAG'ın tedavi sonrası düzeyleri

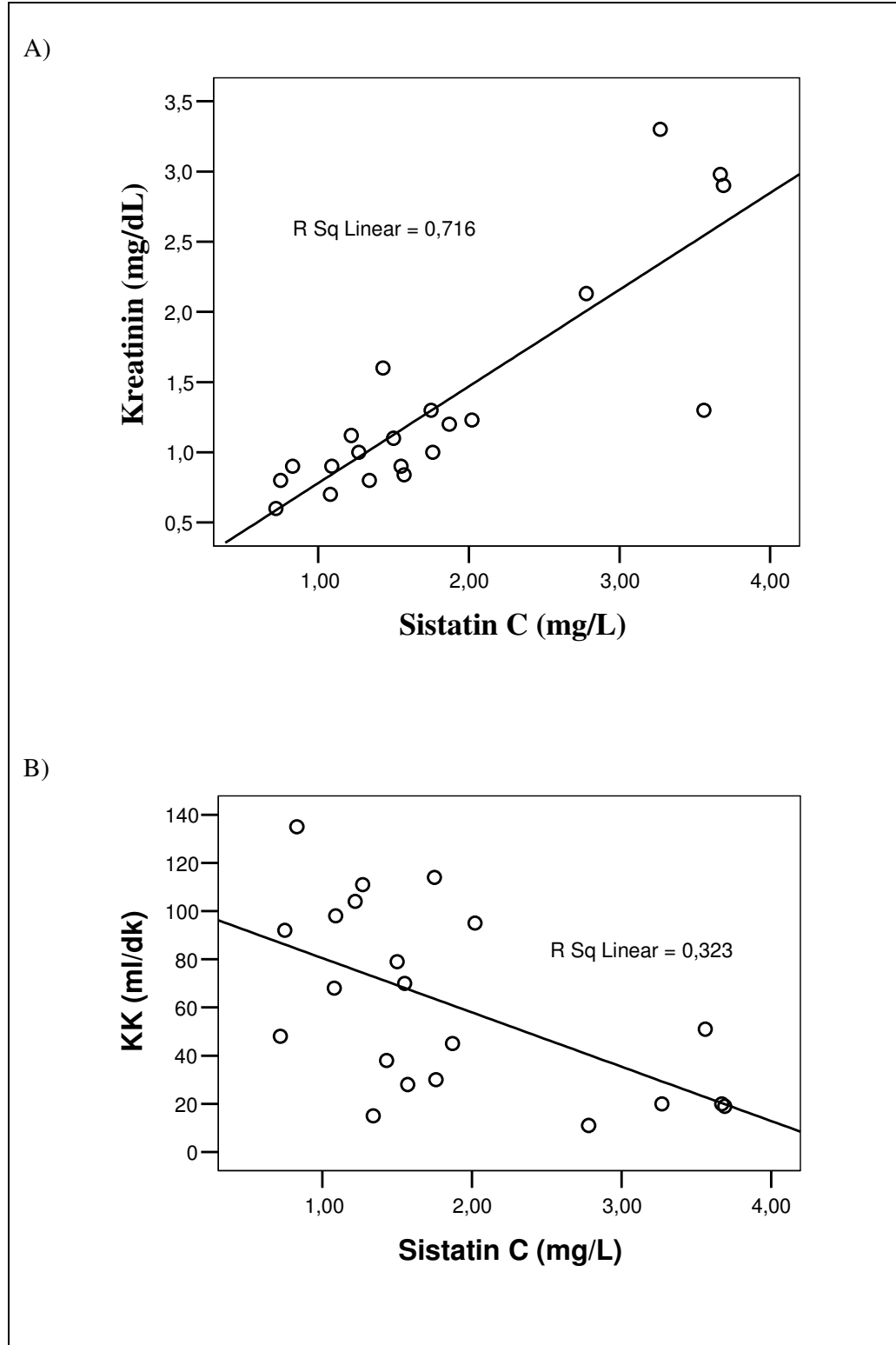
		Tedavi sonrası NAG					
		Yüksek		Normal		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi öncesi NAG	Yüksek	2	28.6	5	71.4	7	100.0
	Normal	0	0.0	7	100.0	7	100.0
	Toplam	2	14.3	12	85.7	14	100.0

Eşleştirilen parametrelerde tedavi öncesi hasta grubunda sistatin C, NAG, B2M, KK, kreatinin, üre arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Eşleştirilen parametrelerde tedavi öncesi hasta grubunda sistatin C, NAG, B2M, KK, kreatinin, üre arasındaki korelasyon katsayıları

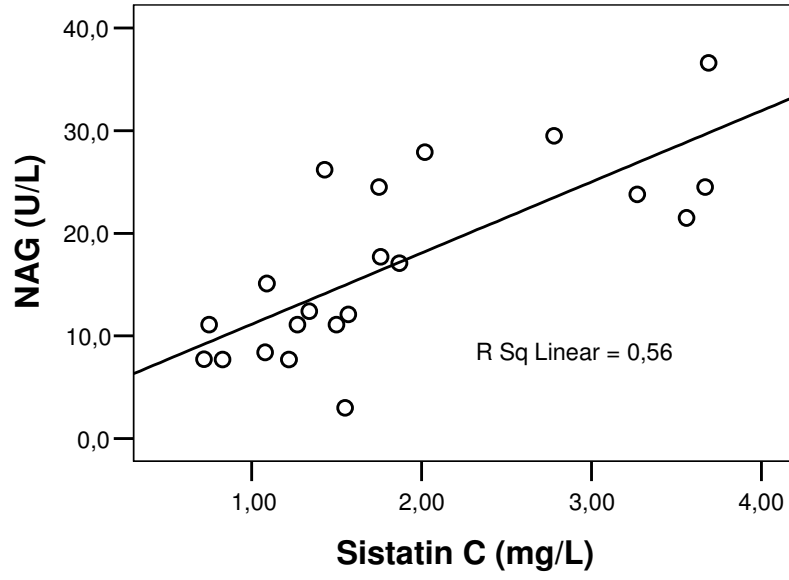
	Tedavi öncesi	
	Korelasyon katsayıları	p
Sistatin C-Kr	0.846	<0.001
Sistatin C-Üre	0.474	0.030
Sistatin C-KK	-0.569	0.007
Sistatin C-B2M	0.401	0.072
Sistatin C-NAG	0.748	<0.001
NAG-Kr	0.734	<0.001
NAG-Üre	0.498	0.022
NAG-KK	-0.434	0.050
NAG-B2M	0.512	0.018
B2M-Kr	0.483	0.027
B2M-Üre	-0.049	0.833
B2M-KK	-0.289	0.203
KK-Kr	-0.506	0.019
KK-Üre	-0.337	0.135
Kr - Üre	0.593	0.005

Tedavi öncesi hasta grubunda sistatin C- kreatinin, sistatin C-KK, sistatin C-NAG, NAG-kreatinin, NAG-KK, KK-Kreatinin arasındaki korelasyonlara ait grafikler Şekil 13, 14, 15’de gösterilmiştir.

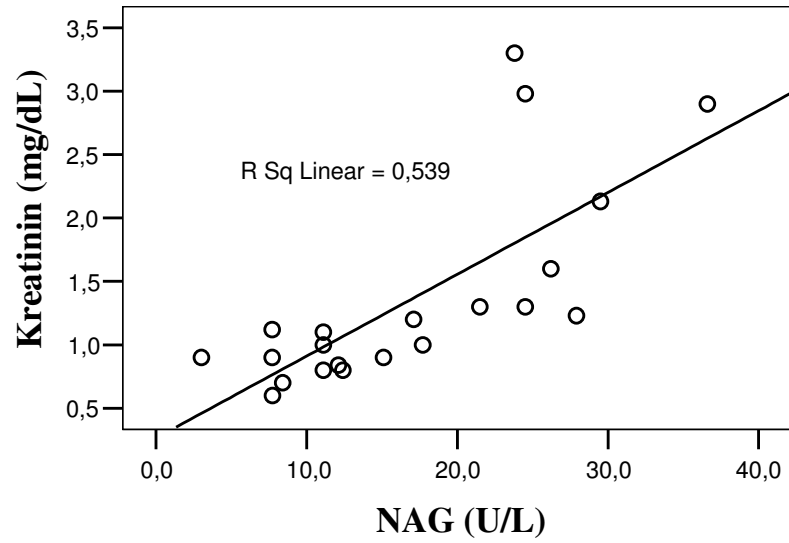


Şekil 13. Hasta grubunda tedavi öncesi sistatin C-kreatinin, sistatin C-KK değerleri dağılımı (A, B)

C)

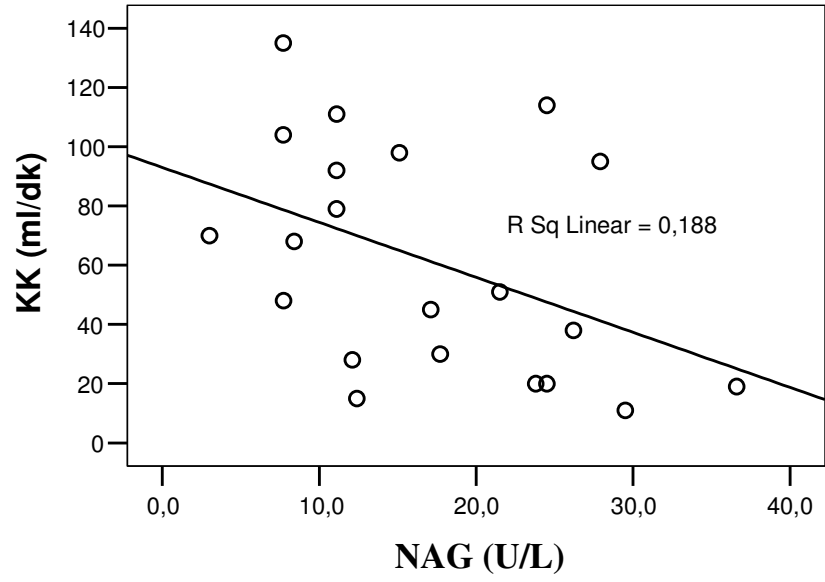


D)

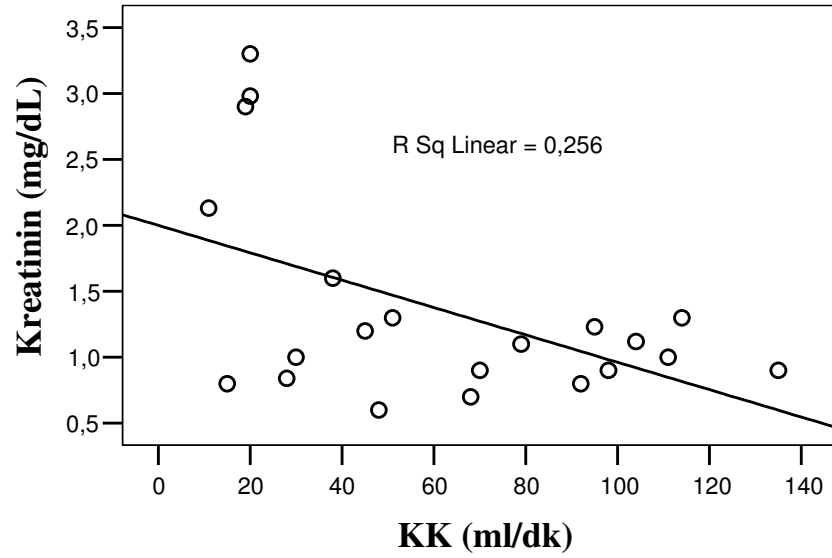


Şekil 14. Hasta grubunda tedavi öncesi sistatin C-NAG, NAG-kreatinin değerleri dağılımı (C, D)

E)



F)



Şekil 15. Hasta grubunda tedavi öncesi NAG-KK, KK-kreatinin değerleri dağılımı (E, F)

5. TARTIŞMA

Multipl myelom kemik iliğinden köken alan malign hücrelerin infiltrasyonu ile seyreden, immun ve metabolik sistemin bozulduğu plazma hücreli diskrazilerin bir tipidir (63). Renal disfonksiyon MM hastalarının %55'inde gelişen majör komplikasyonlardan biridir (64). Renal disfonksiyonun dehidratasyona, hiperkalsemiye, hiperürisemiye, nefrotoksik potansiyelli antibiyotikler ve analjeziklerin alınmasına veya hafif ve ağır zincirlerin böbrekte depolanmasına sekonder geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, MM hastalarında renal disfonksiyonun belirteçleri olan KK, sistatin C, B2M ve NAG düzeylerinin, tedavi öncesi ve sonrası değişimini saptamaktır.

Böbrek yetmezliği MM hastalarında yaygın olarak görülen, önemli bir problemdir (65). Hastaların erken ölüm ve enfeksiyona yakalanma riskini artıran, nitelikli yaşam sürelerini kısıtlayan, hastanede kalış süresini uzatan ve maliyeti artıran, ilaç dozlarının ve sıvı tedavisinin belirlenmesinde önemli sorunlara neden olan bir faktördür (65-68). Renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastaların tedaviyle renal fonksiyonlarının bozukluğunun geri kazanılması, fonksiyon bozukluğu bulunmayanlarda hastalığın seyri sırasında renal disfonksiyon gelişiminin önlenmesi amaçlanmaktadır. Hastalarda renal hasara yol açan hiperürisemi, hiperkalsemi ve dehidratasyonun bulunması durumunda, bunlar tedavi edildikten sonra anti-myelom tedaviye başlanılmaktadır. Çalışmamızda tanı konup tedavileri tamamlanan hastalardan tedavi sonrası tedaviye yanıtı belirlemede EBMT'nin önerdiği kısmi yanıt (6 hafta ara ile bakılan serum M protein düzeyinde %50'den fazla, idrar M protein düzeyinde %90'dan fazla azalma) göstergeleri üzerinden değerlendirme yapıldı (9, 33).

Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde KK serum kreatininden daha iyi bir belirteçtir. Bunun nedenleri serum kreatinin değerlerinin kas kitlesi, diyet, yaş, cinsiyet, protein ve sıvı alımı gibi faktörlerden etkilenmesi ve GFH'nın %50 azaldığında artmaya başlamasıdır (53, 54, 56-58, 69). Corso ve arkadaşları 30 MM hastası (9 tanesi tanı anı, 21 tanesi kemoterapi uygulanmış) üzerinde yaptığı çalışmada serum kreatinin düzeylerini %13 oranında yüksek, KK düzeylerini %23 oranında düşük bulmuştur (2). Knutsen ve arkadaşları, yeni tanı konmuş 1353

hastada serum kreatinin düzeylerine göre %31'inde renal yetmezlik belirlerken; hastaları KK'e göre değerlendirdiklerinde oranın %49'a çıktığını bulmuşlardır (70). Başka bir çalışmada ise, yeni tanı konmuş 756 hastada serum kreatinin düzeylerine göre %21 oranında renal yetmezlik saptanmıştır (71). Çalışmamızda, tedavi öncesi myelom hasta grubunda serum kreatinin düzeylerini %33.3 oranında yüksek, KK düzeylerini %52.3 oranında düşük bulduk. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir.

Kastritis ve arkadaşları renal yetmezliği bulunan multipl myelom hastalarında yüksek doz deksametazon içeren kombinasyon tedavi sonrası hastaların tümünde renal yetmezliğin %73 oranında düzeldiğini, yalnız hafif zincir hastalığı bulunan hastalarda ise renal yetmezliğin %53 oranında düzeldiğini belirtmişlerdir (72). Renal yetmezliği bulunan myelom hastalarında standart doz steroid içeren alkali ajanlar ile yapılan anti-myelom tedavi sonrası renal yetmezliğin %25-58 oranında düzeldiği bildirilmiştir (65-67). Bizim hastalarımızda serum kreatinin düzeyine göre renal fonksiyon bozukluğu saptananlarda hastaların yüksek doz deksametazon içeren kombinasyon tedavi sonrası serum kreatinin düzeyinin %75 oranında düzeldiğini bulduk. Hafif zincir hastalığı bulunan bir hastamızın tedavi sonrası renal fonksiyonun göstergesi olan serum kreatinin düzeyinin düzelmediğini saptadık. Çalışmamızda yalnız bir MM hastasında hafif zincir hastalığı bulunduğundan; tedavi sonrası hafif zincir hastalığı bulunan MM hastalarında renal fonksiyonu serum kreatinin oranındaki düzeyine göre değerlendirerek kesin yargıya varmak güçtür.

Sistatin C düşük molekül ağırlıklı endojen bir proteindir (73). Sistatin C diyet, infeksiyon, yaş, cinsiyet, inflamasyon ve kas kitlesi gibi durumlardan etkilenmez ve üretimi sabittir. Glomerülden serbest filtrasyona uğrar proksimal tübülüs hücrelerinde metabolize edilir ve tekrar dolaşıma girmez (73, 74). Nakai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MM'da KK değeri düştüğünde sistatin C düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (75). Finney ve arkadaşları serum sistatin C'nin MM hastalarında tümör yükünün bir göstergesi olarak kullanımının uygun olmadığını, renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanımının uygun olduğunu, serum sistatin C düzeylerinin hafif zincirlerin nefrotoksik etkisine bağlı olarak arttığını saptamışlar ve serum sistatin C ile serum kreatinini yüksek MM hastalarında, bu iki parametre arasında güçlü ilişki ($r=0.89$) saptamışlardır (73). Altın

standart test olan $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ile GFH'ı belirlenmiş myelom hastalarında serum sistatin C ile kreatinin düzeylerini inceleyen bir çalışmada, renal fonksiyonu bozulan hastalarda serum sistatin C düzeylerinin kreatinin düzeylerinden daha iyi belirlediği saptanmıştır (76). Bu çalışmada GFH $< 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastaların hepsinde serum sistatin C düzeyleri artmış iken, serum kreatinin düzeylerinin ise hastaların üçte birinde arttığı gösterilmiştir. GFH $\geq 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda serum kreatinin düzeyini normal, sistatin C düzeylerini hastaların yaklaşık yarısında yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubunda KK düzeylerini 11 hastada düşük, sistatin C düzeylerini ise 12 hastada yüksek bulduk. Hasta grubunda tedavi sonrası 5 hastanın KK düzeyinin hala düşük olduğunu, 3 hastanın ise serum sistatin C düzeyinin yüksek olarak seyrettiğini gözlemledik. Bu durum Lamb ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde GFH $< 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ altına inince serum sistatin C'de belirgin düzeyde yükselmenin başladığını düşündürmektedir.

Tedavi öncesi KK düzeyi normal olan 10 hastanın, 4 tanesinde sistatin C düzeyi yüksek iken serum kreatinin düzeyleri hastaların hepsinde normal sınırlarda bulundu. Tedavi sonrası KK düzeyi normal olan 9 hastanın sadece birinde sistatin C düzeyi yüksek iken; hastaların hepsinde serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda bulundu. GFH'nın değerlendirilmesinde sistatin C değerlerinin malignansilerde her zaman güvenilir bir belirteç olmadığı, sistatin C'nin lösemi, akciğer, malign melanom, pankreas, kolon ve beyin kanserlerinde renal fonksiyonlardan bağımsız olarak sentezinin arttığı gösterilmiştir (77-82). Bunun nedeni olarak malign hücrelerin normal dokuya invazyonunu sağlayan Katepsin B, H, K, L ve S gibi sistein proteazların inhibitörü olan sistatin C arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. NS0 myelom hücreleri ile yapılan çalışmada, myelom hücrelerinden sistatin C sentezinin arttığı gösterilmiştir (83). MM'da sistatin C'yi kodlayan genlerdeki up regülasyonun bir sonucu olarak sistatin C'nin yüksek düzeylerde (yaklaşık 50 kat) eksprese olduğu belirlenmiştir (84). KK'i normal olan hastalarda sistatin C düzeyi yüksekliğini sistatin C'nin tümöre bağlı olarak sentezinin artışından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tedavi öncesi hastaların yüksek olan sistatin C düzeyleri tedavi sonrası %57.1 oranında kontrol grubu ile aynı düzeye gelmiştir. Sistatin C düzeyleri tedavi

öncesine göre tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştı. Tedavi sonrası azalmış sistatin C düzeylerinin, hastalarda renal fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulan hafif zincir yapımındaki azalmanın bir sonucu olarak renal fonksiyondaki düzelmeye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hafif zincir hastalığı bulunan bir hastamızdaki tedavi sonrası sistatin C düzeyleri azalmasına rağmen yüksek düzeydeydi.

B2M; bütün çekirdekli hücrelerin, hücre mebranında bulunan HLA klas I molekülünün bir parçasıdır. Bu hücrelerden sentezlenir ve sabit oranlarda dolaşıma salınır. Glomerüllerden %94 oranında filtre edildikten sonra proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir ve yıkılır. Serum konsantrasyonunun, kas kitlesi, cinsiyet, yaş ve ilaç alınımı gibi faktörlerden etkilenmediği bilinmektedir (85). Bu özellikleri sayesinde GFH'nın ideal bir belirteci olabilir ve renal hastalığı bulunan hastalarda GFH'nın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak GFH'nın normal olduğu bazı patolojik durumlarda sentezinin artmasına bağlı olarak (özellikle myelo ve lenfo proliferatif bozukluklarda ve bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda) serum B2M'nin tümör yükünün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (86-88). B2M; MM'lu hastalarda güçlü bir prognostik faktör belirteci olarak ortaya çıkarılmış ve yaşam süresini tahmin etmede, kemoterapiye yanıtı değerlendirmede, tedavi öncesi hastaların durumunun değerlendirmede, hastalığın evrelendirilmesinde kullanılabilecek basit ve güvenilir bir parametre olarak kabul görmüştür (88-95). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi hastaların B2M düzeyleri %100 oranında yüksek bulundu. Serum kreatinin düzeyleri yüksek olan hastaların B2M değerleri, serum kreatinin düzeyleri normal olan hastaların B2M değerlerine göre daha yüksekti. Bu durum B2M düzeylerinin hem renal disfonksiyona hem de tümör kitlesine bağlı olarak arttığını düşündürmektedir. Çalışmamızda tedavi sonrası serum B2M değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmasına rağmen, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Tedavi öncesi serum kreatinin düzeyleri yüksek olan hastaların serum B2M değerleri tedavi sonrası belirgin olarak azaldığını fakat hepsinde serum B2M düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözlemledik. Tedavi sonucu, azalmış serum B2M değerleri, bu testin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası azalmış serum B2M düzeylerinin, yüksek doz deksametazon içeren kombinasyon tedavilerinin bir sonucu olarak böbrek hasarına neden olan hafif

zincirlerin hızlı bir şekilde yapımının azalmasına ve tümör kitlesindeki küçülmenin bir sonucu olduğunu fakat hastalığın devam etmesi nedeniyle de hala kontrol grubuna göre yüksek olduğu kanısındayız (96-98).

NAG; proksimal tübüllerde en yüksek aktivitede olmak üzere tüm nefron boyunca yayılmış ve tübüler hücrelerin lizozomlarında bulunan, idrardaki aktivitesi stabil olan glikolitik bir enzimdir. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerüllerden filtre edilemez ve bu nedenle idrar konsantrasyonunun artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir (59, 60). Yüksek idrar NAG düzeyleri renal tübüler hasarın çok duyarlı bir belirteçidir ve hastalığın aktivitesine bağlı olarak NAG düzeylerinin serum kreatinin veya KK düzeylerine göre daha fazla değiştiği ve bundan dolayı idrar NAG düzeyleri hastalığın aktivitesi ile korele olduğunu gösteren çalışmalar vardır (99). Böbrek anormallikleri, veziköüreteriyal reflü, obstrüktif üropati, üriner sistem infeksiyonları, nefrotik sendrom, nefrotoksik ilaçlar, ağır metal zehirlenmeleri, böbrek transplantasyonu, hiperkalsiüri, ürolitiazis, nefrokalsinozis, hipertansiyon, kardiyak cerrahi, neonatal bozukluklar, vaskülitler, değişik hastalıklar (glikojen depo hastalıkları, demir tedavisi alan beta-talasemi major hastaları, Wilson hastalığı, KC sirozu, Lowe sendromu), akut ve kronik böbrek yetmezliği, glomerülonefrit gibi durumlarda idrar NAG aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (7, 99). MM hastalarındaki NAG aktivitesindeki artışın, hafif zincir proteinlerin proksimal tübül hücrelerindeki lizozomların hasarlamasının bir sonucu olduğu ve idrar NAG aktivitesinin proksimal tübül hasarını gösterdiğini, hatta NAG/Gama-glutamil transpeptidaz oranının; MM'da tübüler hasara ilave olarak daha geniş nefron hasarının göstergesi olarak kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (100). Corso ve arkadaşları MM hastalarında NAG'ın serum kreatinin ve KK düzeyleri normal olan hastaların %33'ünde yüksek olduğunu bundan dolayı rutin parametrelerde değişiklik yok iken bile renal tübüler disfonksiyonun göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (2). Ratlarda yapılan çalışmalarda da erken proksimal tübüler hasarın tespitinde NAG'ın duyarlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirten sonuçlar bulunmuştur (101). Cooper ve arkadaşları, MM hastalarında belirledikleri düşük idrar NAG sonuçlarının proksimal tübüler atrofi sonucu olabileceğini belirtmiştir (102). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubunda, 11 (%52.4) hastanın idrar NAG düzeyleri yüksek bulundu.

KK düzeyleri düşük olan 11 hastanın sekizinde idrar NAG düzeyleri yüksek iken üç tanesinde idrar NAG düzeyleri normal bulundu. Tedavi öncesi KK ve serum kreatinin düzeyleri normal olan 10 hastanın, yedisinde idrar NAG düzeyleri normal iken üç tanesinde yüksekti. Bu durumun, selektif tübüler proteinüri sonucu oluşan tübüler hasara bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Tedavi sonrası idrar NAG değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Hastaların tedavi öncesi yüksek bulunan NAG düzeyleri tedavi sonrası %71.4 oranında kontrol grubu ile aynı düzeye indi. Çalışmamızda tedavi sonrası azalmış NAG düzeylerinin, hafif zincir yapımının azalmasına bağlı, renal tübüler fonksiyonlardaki düzelmenin bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

MM hastalarında yaptığımız çalışma sonucunda:

1. KK'nin renal disfonksiyonu göstermede kreatinininden daha iyi bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.
2. KK düşük olan hastalarda sistatin C KK ile uyumlu sonuçlar gösterdi ancak, KK normal olan hastalarda görülen sistatin C yüksekliği bize multipl myelom hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde her zaman güvenilir bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.
3. İdrar NAG aktivitesi ölçümünün, MM hastalarında böbrek tübülüs hücre zedelenmesinin tanınmasında ve izlenmesinde, tedavi sonrası renal disfonksiyon bozukluğunun düzelme oranının belirlenmesinde kullanılabilecek bir test olarak gözükmektedir.
4. Serum B2M'nin, renal disfonksiyonu değerlendirmeden ziyade, hastalığın evrelendirmesinde, prognozunun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Fentress DS, Orrico LA, Kruspe M, Briscoe KS, Laber DA. Multiple myeloma. Hospital Physician. pp 15–25, 2006.
2. Corso A, Serricchio G, Zappasodi P, Klersy C, Bosoni T, Moratti R, Castagnola C, Lazzarino M, Pagnucco G, Bernasconi C. Assessment of renal function in patients with multiple myeloma: the role of urinary proteins. Ann Hematol 78: 371-375, 1999.
3. Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. Medicine 34: 364-370, 1995.
4. Karadağ S. Tip 2 diabetes mellituslu renal disfonksiyonu olmayan nefropatili hastalarda albuminüri ile serum sistatin C ilişkisi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
5. Pentikaeinen FA. Tip 2 diabetik hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum sistatin C, beta 2 mikroglobulin, kreatinin değerlerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
6. Ronald J, Maggio F, Leemreis J, Groeneveld J. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. Shock 26(3): 245-253, 2006.
7. Süleymanlar İ, Üstün H, Erkılıç A, Isıtan F. Karaciğer sirozlu hastalarda böbrek zedelenmesinin göstergesi olarak N-asetil β -D glukozaminidaz (NAG) enzimürisinin değeri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2: 79-82,1999.
8. Yorulmaz E, Soysal Ö, Şeker S. Akciğerde kitle ile seyreden nonsekretuar multipl myeloma olgusu. Akciğer Arşivi 8: 33-5, 2007.
9. Yıldız A. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri hematolog olmayan için hematolojik maligniteler. Sempozyum dizisi 45: 249-262, 2005.
10. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp R. Multiple myeloma. Chapter 3: 53-109, 2004.
11. Kiaii S. T cells in patiendts with B-cell chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma an immunological study. Karolinska Institutet Department of Oncology-Pathology, Stockholm, 2007.

12. Atmaca H. Multipl myelom hastalarında serum bakır ve çinko düzeylerinin ve bakır/çinko oranının hastalık seyrinde prognostik önemi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Malatya, 2005.
13. Baris D. Epidemiology of multiple myeloma. 10th International myeloma workshop, Sydney, Australi, 10-14 April (Suppl 1-25), 2005.
14. Çevigen T. Multipl myelomlu hastalarda HLA sınıf-I ve HLA sınıf-II alel sıklığının araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Programı, Ankara, 2005.
15. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. The Lancet 363: 875–87, 2004.
16. Durak B, Gülbaş Z. Multiple myeloma genetics. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 9-13, 2008.
17. Özsan GH. Biology of multiple myeloma. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 5-8, 2008.
18. Rajkumar SV, Bergsagel PL, Reece DE. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history and management. Blood 106: 812-817, 2005.
19. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. Cancer J Clin 57: 301–318, 2007.
20. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best Pract Res Clin Haematol 18(4): 553-568, 2005.
21. Albayrak B, Yücel S, Atakanlı LK, Yıldırım A, Konuralp N, Özgüzel H. Sklerozan multiple myelom (Bir olgu nedeniyle). Türk Fiz Tıp Rehab Derg 51(1): 33-36, 2005.
22. Haznedar R. Plazma hücresi bozuklukları. Ed: Gürler İ, Kadir B, Gültekin S, Serhat Ü. İç Hastalıkları. 1.Cilt, 2. Basım, s.1943-1951, Güneş Kitapevi, Ankara, 2003.
23. Foerster J. Multiple Myeloma. Ed: Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrob's Clinical Hematology. Ninth edition, 2.Volume. pp. 2219-2249, Lea Febiger Philadelphia, London, İngiltere, 1993.
24. Ural AU. Myelom kemik hastalığı, patogenezi ve bifosfonat tedavisi. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 58-64, 2008.

25. Keskin A. Multip myelomda nörolojik sorunlar ve tedavi yaklaşımları. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 69-74, 2008.
26. Şengül Ş, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: new insight into mechanisms. Turk J Haematol 21(2): 59-70, 2004.
27. Şahin B. Multiple myelomda böbrek hastalığı. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 65-68, 2008.
28. Yetişyigit T. Multipl miyelomlu hastalarda çevresel kan lenfosit alt tiplerinin klinik laboratuvar parametreleri ve prognoz ile ilişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Edirne, 2006.
29. Fong T. Renal disorders in multiple myeloma. Hematology Grand Rounds September 9, 2005.
30. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Ron Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. Blood 103(1): 20-32, 2004.
31. Dönmez A. Multiple myelom ve venöz tromboemboli. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 75-82, 2008.
32. Currey CJ. Multiple myeloma. University of Florida Physician Assistant Program Introduction to Medicine I Hematology-Oncology: Handout 12, Fall, 2006.
33. Bolaman AZ. Multipl myelom tanısı ve tedaviye yanıt kriteri. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 1-4, 2008.
34. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. British Journal of Haematology 132: 410-451, 2006.
35. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 36: 842-54, 1975.
36. Greipp PR, San Miguel JF, Fonseca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Ramussen E. Plasma cell labeling index (IPI) for myeloma: report of the international myeloma working group 4. Suppl 1: 42, 2003.
37. Özkalemkaş F. Multipl myelomada prognostik faktörler ve yeni uluslararası evreleme sistemi. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1: 14-19, 2008.

38. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy M, Bergsagel L, Kyle RA, Greipp PR, Wrrzığ TE, Reeder CB, Lust JA, Russell SJ, Hayman SR, Roy V, Kumar S, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Stewart K. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 82(3): 323-341, 2007.
39. Samsar U. Sirotik hastalarda sintigrafik renal klirens, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum sistatin C düzeyleri ve renal rezistif indeks ölçümlerinin hastalığı evresi ile ilişkisinin araştırılması. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2006.
40. Tiryaki Ö, Usalan C. Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2(38): 1-7, 2006.
41. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 354: 2473-83, 2006.
42. Sirwal IA, Banday KA, Reshi AR, Bhat MA, Wani MM. Estimation of glomerular filtration rate (GFR). *JK Science* 6(3): 121-123, 2004.
43. Yapıcı O. Nefro-ürolojik tanıda nükleer tıp yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2(38): 32-38, 2006.
44. Uçar N, Alpar S, Gündoğdu C, Çopur S, Erdoğan Y. Plörezilerde beta 2 mikroglobulinin tanısal değeri. *Solunum Hastalıkları* 11: 9-12, 2000.
45. Akçay M. Diyabetik vakalarda nefropatinin erken tanı ve takibinde kullanılan idrarda mikroalbumin ve albumin kreatinin oranı ile venöz kanda beta 2 mikroglobulin düzeyleri arasındaki korelasyonunun araştırılması. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
46. Okuturlar Ö. Megaloblastik anemide beta 2 mikroglobulin düzeyi. Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
47. Tunç B, Kılıç MY, Aktaş S, Erkan Parlak E, Ülker A, Balcı M. Serum β 2-mikroglobulin düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemekteki değeri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 1 (2): 67-73, 2002.
48. Çelik Ö, Haşçılık Ş, Bay A. Serum β 2-mikroglobulin: Preeklampsinin erken tahminindeki önemi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 9(1): 49-52, 2002.

49. Bethea M, Forman DT. β 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 20: 163-8, 1990.
50. Thomas L. β 2 microglobulin. Ed: Thomas L, *Clinical Laboratory Diagnostics*. TH-Books Verlagsgesellschaft, s.685-8, Frankfurt, 1998.
51. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Stem Cells* 13, Suppl 2:56-63, 1995.
52. Norlund L, Fex G, Lanke J. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum β 2 mikroglobulin/sistatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 57(6): 463-70, 1997.
53. Brguljan PM, Cimerman N. Human cystatin C. *Türk Biyokimya Dergisi* 32 (3): 95–103, 2007.
54. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricond TL, Martinez-Brue C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications and future research. *Clinical Biochemistry* 38(1): 1-8, 2005.
55. Janowski R, Kozak M, Jankowska E, Grzonka Z, Grubb A, Abrahamson M, Jaskolski M. Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping. *Nature Structural Biology* 8(4):316–320, 2001.
56. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48(5): 699-707, 2002.
57. Sarkar PD, Rajeshwari G, Shivaprakash TM. Cystatin C – a novel marker of glomerular filtration rate. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 20(1):139-144, 2005.
58. Mares J, Stejskal D, Vavrouskova J, Urbanek K, Herzig R, Hlustík P. Use of cystatin C determination in clinical diagnostic. *Biomed Papers* 147(2):177–180, 2003.
59. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H. N-asetil- β -D glukozaminidaz ve böbrek hastalıklarında kullanımı. *Van Tıp Dergisi* 7 (2): 80-83, 2000.
60. Uslu S. Enzimüri ve mikroproteinürinin klinik önemi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 3(3): 125-141, 2005.
61. Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med* 56(1): 7-11, 2002.

62. SPSS for Windows Release 11.01, Illinois, Chicago, Customer number:114094, 2001.
63. Gedik Ş, Gür S, Yılmaz G, Akova YA. Multipl myelom, hiperviskozite sendromu ve santral retinal ven tıkanıklığı ilişkisi. *Ret-Vit* 13: 147-151, 2005.
64. Kyle RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 50: 29,1975.
65. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 158: 1889-93, 1998.
66. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 150: 1693-5, 1990.
67. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic myeloma study group. *Eur J Haematol* 65: 175- 81, 2000.
68. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G. 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* 23:9219-26, 2005.
69. Daugaard G, Abilgaard U. Evaluation of nephrotoxicity secondary to cytostatic agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 13: 215-240, 1992.
70. 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. *Eur J Haematol* 53(4): 207-12, 1994.
71. Eleutherakis-Ppaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA. On behalf of the greek myeloma study group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations and prognostic significance. *Leuk and Lymphoma* 48(2): 221-2, 2007.
72. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, Grapsa I, Psimenou E, Bamias A, Dimopoulos MA. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 92: 546-549, 2007.

73. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clinica Chimica Acta* 309: 1-6, 2001.
74. Sanlı Y, Türkmen C, Türkmen A, Dağlar A, Aday S, Cantez S, Mudun A. Renal transplant verici adaylarında Tc-99m DTPA ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının renal fonksiyon testleri ile ilişkisi. *Turk J Nucl Med* 15: 85-93, 2006.
75. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, Suwabe A. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol* 12: 132-139, 2008.
76. Lamb EJ, Stowe HJ, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, Leahy M. Diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of kidney disease in patients with multiple myeloma: calculated glomerular filtration rate formulas are equally useful. *Clinical Chemistry* 50: 1848-1851, 2004.
77. Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia. *Clin Biochem* 39: 115-8, 2006.
78. Heidtmann HH, Salge U, Abrahamson M, Bencina M, Kastelic L, Jerala NK, Turk V, Lah TT. Cathepsin B ve cysteine proteinase inhibitors in human lung cancer cell lines. *Clin Exp Metastasis* 15: 368-81, 1997.
79. Sexton PS, Cox JL. Inhibition of motility and invasion of B16 melanoma by the overexpression of cystatin C. *Melanoma Res* 7: 97-101, 1997.
80. Lignelid H, Jacobsson B. Cystatin C in the human pancreas and gut: an immunohistochemical study of normal and neoplastic tissues. *Virchows Arch A: Pathol Anat* 421: 491-5, 1992.
81. Corticchiato O, Cajot JF, Abrahamson M, Chan SJ, Kepler D, Sordat B. Cystatin C and cathepsin B in human colon carcinoma: expression by cell lines and matrix degradation. *Int J Cancer* 52: 645-52, 1992.
82. Lignelid H, Collins VP, Jacobsson B. Cystatin C and transthyretin expression in normal and neoplastic tissues of the human brain and pituitary. *Acta Neuropathol* 93: 494-500, 1997.
83. Spens E, Haggstrom L. Protease activity in protein-free NS0 myeloma cell cultures. *In vitro cell. Dev Biol Animal* 41: 330-336, 2005.

84. Vos JD, Thykjaer T, Tarte K, Ensslen M, Raynaud P, Requirand G, Pellet F, Pantesco V, Reme T, Jourdan M, Rossi JF, Torben Orntoft T, Klein B. Comparison of gene expression profiling between malignant and normal plasma cells with oligonucleotide arrays. *Oncogene* 21: 6848 – 6857, 2002.
85. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Consani C, Lorusso P, Rossi G. Plasma proteins for the evaluation of kidney function reappraisal of serum beta 2-microglobulin as marker of GFR. *Renal Failure* 23 (3&4): 419–429, 2001.
86. Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE. Beta 2 microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 40: 27–37, 1980.
87. Mavligit GM, Stuckey SE, Cabanillas FF, Keating MJ. Diagnosis of leukemia or lymphoma in the central nervous system by beta 2 microglobulin determination. *New Eng J Med* 303: 718–722, 1980.
88. Brenning G, Wibell L, Bergstrom R. Serum beta 2 microglobulin at remission and relapse in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 15: 242–247, 1985.
89. Nishinarita S, Shimada H, Suzuki R, Kishigami Y, Sawada U, Horie T. A study of the significance of serum beta 2 microglobulin levels in patients with multiple myeloma analyzes as a marker of renal dysfunction and as a marker of tumor cell mass. *Rinsho Ketsueki* 37(3): 201-7, 1996.
90. Bataille R, Magub M, Grenier J, Donnadio D, Sany J. Serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma: relation to presenting features and clinical status. *Eur J Cancer Clin Oncol* 8(1): 59-66, 1982.
91. Scarffe JH, Anderson H, Palmer MK, Crowther D. Prognostic significance of pretreatment serum beta 2 microglobulin levels in multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19(10): 1361-4, 1983.
92. Kraj M, Maj S, Poglod R, Rostkowska J. Clinical usefulness of serum beta 2 microglobulin determination in patients with multiple myeloma. *Acta Haematol Pol* 20(2): 140-51, 1989.
93. Alexanian R, Barlogie B, Fritsche H. Beta 2 microglobulin in multiple myeloma. *Am J Hematol* 20(4): 345-51, 1985.
94. Scudla V, Vavrdova V, Budikova M, Indrak K. Clinical significance of correction of serum beta 2 microglobulin levels for serum creatinine in multiple myeloma. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 131: 257-64, 1991.

95. Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum beta 2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br J Haematol* 55(3): 439-47, 1983.
96. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80: 887-90, 1992.
97. Samson D, Gaminare E, Newland A, Van de Pette J, Kearney J, McCarthy D, Joyner M, Aston L, Mitchell T, Hamon M. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 2: 882-5, 1989.
98. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 33: 86-9, 1990.
99. Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* 48(2): 75–80, 2005.
100. Nishimura K, Kawada M, Suehiro T, Yamano T, Hashimoto K. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and gamma-glutamyl-transpeptidase activities for evaluation of renal disturbance in patients with multiple myeloma. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 34(10): 1087-94, 1992.
101. Yokota N, Yamamoto Y, Kitamura K, Kuroki N, Hisanaga S, Fujimoto S, Eto T, Tanaka K. Renal tubular lesions induced by human Bence Jones Protein in the rat: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a sensitive marker. *Int J Exp Pathol* 72(3): 255-62, 1991.
102. Cooper EH, Forbers MA, Crockson RA, MacLennan ICM. Proximal renal tubular function in myelomatosis: observations in the fourth medical research council trial. *J Clin Pathol* 37: 852-858, 1984.

8. EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

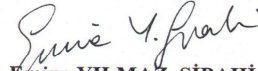
TOPLANTI TARİHİ : 01.03.2007
TOPLANTI NO : 2007/01

KARARLAR :

4- - Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığının “ Multipl Myelom Hastalarında Renal Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması” konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Hastane Etik Kurulu Başkanı