



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM İLİŞKİLİ BÖBREK
HASARI OLAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE
PLAZMAFEREZİN ROLÜ**

Dr. Hasan SALUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM İLİŞKİLİ BÖBREK
HASARI OLAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE
PLAZMAFEREZİN ROLÜ**

Dr. Hasan SALUR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Utku ILTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Ramazan SARI* olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresince, her türlü bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, tez sürecinin her aşamasında sabır ve nezaketle ilgilenip desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan dolayı onur duyduğum saygıdeğer danışman hocam *Dr. Öğr. Üyesi Utku ILTAR'a*,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kliniğimizdeki çok değerli yan dal uzmanı ve uzman hekimlere; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bu zorlu yolu beraber yürüdüğüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana duydukları sevgi ve güveni her zaman hissettiğim, varlıklarına her zaman şükrettiğim, beni eğiterek bugünlere gelmemi sağlayan, canım annem *Fatma SALUR* ve babam *Nazmi SALUR'a*, her daim desteklerini esirgemeyen kardeşim *Şükrü SALUR* ve *ablam Havva SALUR'a*,

Tanıştığımız günden beri 9 yıldır hayatıma anlam katan, birlikte nice güçlüklerle göğüs gerdiğimiz, attığım her adımda yanımda olan, bir eşten daha fazlası, iki cihanda yol arkadaşım ve meslektaşım *Dr. Fatma SALUR'a* ve tez yazma sürecimde aramıza katılarak ailemizin neşe kaynağı olan oğlum *Kayra'ya*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Hasan SALUR

Antalya 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Myelom	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etyoloji.....	3
2.1.3 Patogenez	3
2.1.4 Klinik.....	8
2.1.5 Labotatuvar	10
2.1.6 Görüntüleme.....	15
2.1.7 Tanı, Evreleme ve Risk Belirleme.....	16
2.1.8 Tedavi	20
2.2 MM ve Böbrek Hastalığı.....	28
2.2.1 Epidemiyoloji	28
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	28
2.2.3 Değerlendirme ve Teşhis.....	31
2.2.4 Tedavi	32
2.3 Plazmaferez	34
2.3.1 Tanım ve Tarihçe.....	34
2.3.2 Aferez Tipleri.....	35
2.3.3 Aferez Yöntemleri	39
2.3.4 Aferezde Kullanılan Replasman Sıvıları.....	42
2.3.5 Antikoagulasyon Yöntemleri.....	43
2.3.6 Aferez İşlemi İçin Damar Yolu Seçimi	44

2.3.7 Aferez İşlemlerinde Plazma Volümü Hesaplama	44
2.3.8 Aferez Endikasyonları	45
2.3.9 Aferez Komplikasyonları	50
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	52
3.1 İstatistiksel Analiz.....	54
4.BULGULAR.....	55
5.TARTIŞMA.....	88
6.SONUÇLAR.....	95
7.KAYNAKÇA.....	101
8.EKLER.....	115
Ek.1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	115



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ASFA	: Amerikan Aferez Derneği
CRAB	: Hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemikte litik lezyon
Dara-VRD	: Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon
DM	: Diyabetes mellitus
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FLC	: Serbest hafif zincir
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IA	: İmmünoadsorbsiyon
IF	: İmmünfiksasyon
Ig	: İmmunglobulin
IgH	: İmmunglobulin ağır zincir
IL	: İnterlökin
IMWG	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
ISS	: Uluslararası skorlama sistemi
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hasarı

KDIGO	: Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
KRD	:Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LCPT	: Hafif zincir proksimal tübülöpato
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati
MM	: Multipl Myelom
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİ	:Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
OKHN	:Otolog kök hücre nakli
OPG	:Osteoprogenitör
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PLT	:Platelet
RANK-L	:Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü
Rd	: Lenalidomid-deksametazon
SMM	:Smoldering Multiple Myelom
TDP	:Taze donmuş plazma
TMA	: Trombotik mikroanjiopati
TPE	: Terapötik plazma değişimi
TVDD-BT	: Total vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi
VCD	: Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon
VRD	: Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. MGUS Gelişiminde Rol Oynayan Primer Sitogenetik Anomaliler	5
Tablo 2.2 Multiple Myelom'da Semptom ve Bulgular	8
Tablo 2.3. Myelom Tanımlayıcı Olaylar	17
Tablo 2.4. IMWG MGUS, SMM, MM Tanı Kriterleri	18
Tablo 2.5. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	19
Tablo 2.6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi(R-ISS)	19
Tablo 2.7. MM'da Yüksek Riski Belirleyen Faktörler	19
Tablo 2.8. Standart IMWG Tedavi Yanıt Kriterleri	24
Tablo 2.9. Uygulanan Kişiyeye Göre Aferez Tipleri	36
Tablo 2.10. Terapötik Aferez İşlemi İle Uzaklaştırılan Maddeler	38
Tablo 2.11. Replasman Sıvılarının Avantaj ve Dezavantajlarının Karşılaştırılması	43
Tablo 2.12. Terapötik Aferez ve Sitaferes Prosedürleri için ASFA 2023 Endikasyonları	44
Tablo 2.13. Aferez İşlemlerine Bağlı Komplikasyonlar	50
Tablo 4.1. Verilen Tedaviye Göre Hasta Grupları	55
Tablo 4.2. Verilen Tedaviye Göre Biyolojik Özellikler	56
Tablo 4.3. Verilen Tedaviye Göre Komorbiditeler	56
Tablo 4.4. Verilen Tedaviye Göre Genel Sağkalım ve Tedavi Süreci İçinde Exitus	57
Tablo 4.5. Verilen Tedaviye Göre Tanı	57
Tablo 4.6. Verilen Tedaviye Göre Hemodiyaliz	58
Tablo 4.7. Verilen Tedaviye Göre Tanı Öncesi Renal Transplantasyon	58

Tablo 4.8. Verilen Tedaviye Göre Laboratuvar Değerleri	60
Tablo 4.9. Verilen Tedaviye Göre Serum IFE	61
Tablo 4.10. Verilen Tedaviye Göre İdrar IFE	61
Tablo 4.11. Verilen Tedaviye Göre ISS Değeri	62
Tablo 4.12. Verilen Tedaviye Göre Bortezomib Bazlı Tedavi	62
Tablo 4.13. Verilen Tedaviye Göre Tedaviye Yanıt	63
Tablo 4.14. Verilen Tedaviye Göre Kreatin ve GFR	63
Tablo 4.15. Verilen Tedaviye Göre BUN	64
Tablo 4.16. Verilen Tedaviye Göre Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri ve Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir Oranı	66
Tablo 4.17. Verilen Tedaviye Göre Total Protein, Albumin ve M. Protein	66
Tablo 4.18. Plazmaferez Alan Hastalarda Plazmaferez Seanslarına Göre Kreatin	67
Tablo 4.19. Plazmaferez Alan Hastalarda Plazmaferez Seanslarına Göre GFR	67
Tablo 4.20. Plazmaferez Alan Hastalarda İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi ve Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	68
Tablo 4.21. Plazmaferez Alan Hastalarda İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası Total Protein ve Albumin	69
Tablo 4.22. Verilen Tedaviye Göre Kreatin ve GFR Değişimleri	70
Tablo 4.23. Sadece Antimyelom Tedavisi Alan Hastalarda Kreatin ve GFR Skorlarındaki Değişim	72
Tablo 4.24. Plazmaferez ve Antimyelom Tedavisi Alan Hastalarda Kreatin ve GFR Skorlarındaki Değişim	73
Tablo 4.25. Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi ile Kreatin ve GFR Değişkenleri Arasındaki Korelasyon	75

Tablo 4.26. Tüm Hastalarda ISS Değerine Göre Kreatin ve GFR Değişimleri	81
Tablo 4.27. Tüm Hastalarda Kreatin ve GFR Değişimlerine Göre Başlangıçta 24 Saat İdrardaki Proteinüri	83
Tablo 4.28. Kreatin ve GFR Değişimlerine Göre Plazmaferez Sayısı	84
Tablo 4.29. Tedavi Süreci İçinde Exitus Varlığına Göre Kreatin, GFR ve Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	85
Tablo 4.30. Tedavi Süreci İçinde Exitus Durumuna Göre Plazmaferez Sayısı	86
Tablo 4.31. Tüm Hastalarda Bortezomib Bazlı Tedavi Varlığına Göre Kreatin ve GFR Değişimleri	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Multipl myelom patogeneğinde kemik iliği mikoortamının rolü	7
Şekil 2.2. Serum protein elektroforezinde monoklonal bant	11
Şekil 2.3. Serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal bant	11
Şekil 2.4. İdrar immünfiksasyon elektroforezinde IgA kappa monoklonal bant	11
Şekil 2.5. Periferik yaymada sitoplâzması bazofilik, çekirdeği orta dış yerleşimli plazma hücresi	13
Şekil 2.6. Periferik yaymada rulo formasyonu ve plazma hücreleri	13
Şekil 2.7. Otolog Kök Hücre Nakli'ne Uygunluk Algoritması	20
Şekil 2.8. Yeni Tanı MM'da Tedavi Algoritması	23
Şekil 2.9. Santrifüj yöntemi ile aferezin şematik görünümü	40
Şekil 2.10. Filtrasyon yöntemi ile aferezin şematik görünümü	41
Şekil 2.11. Adsorbsiyon yöntemi ile aferezin şematik görünümü	42
Şekil 4.1. Verilen Tedaviye Göre Hasta Grupları	55
Şekil 4.2. Verilen Tedaviye Göre Tanı/Aferez Öncesi Kreatin Değerleri	71
Şekil 4.3. Sadece Antimyelom Tedavisi Alan Hastalarda Kreatin Skorlarındaki Değişim	72
Şekil 4.4. Sadece Antimyelom Tedavisi Alan Hastalarda GFR Skorlarındaki Değişim	72
Şekil 4.5. Plazmaferez ve Antimyelom Tedavisi Alan Hastalarda Kreatin Skorlarındaki Değişim	73
Şekil 4.6. Plazmaferez ve Antimyelom Tedavisi Alan Hastalarda GFR Skorlarındaki Değişim	73

Şekil 4.7 ile Şekil 4.18 Arası. Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus-4-5-6. Siklus Sonu Kreatin/GFR ile 1. Siklus/4-5-6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizleri	76-81
Şekil 4.19. ISS Değerine Göre 1. Siklus Sonu Kreatin	82
Şekil 4.20. ISS Değerine Göre 1. Siklus Sonu GFR	82
Şekil 4.21. Tanı/Aferez Öncesi Kreatin ile 1. Siklus Sonu Kreatin Değişimine Göre İdrardaki Protein	83
Şekil 4.22. Tedavi Süreci İçinde Exitus Varlığına Göre 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	85



ÖZET

AMAÇ: Böbrek hasarı, Multiple Myelom (MM)'un sık görülen, ciddi bir komplikasyonudur ve mortalitenin önemli bir sebebidir. MM'da böbrek hasarının ana nedeni, aşırı monoklonal M protein üretimi ile birlikte bunların böbrek tübüllerinde çökmesi sonucu oluşan kast nefropatisidir. Hafif zincir kast nefropatisinde asıl olan tedavi yaklaşımı antimyelom ajanlar ile böbrek tübülleri için toksik olan bu serbest hafif zincirlerin üretiminin baskılanmasıdır. Ancak antimyelom tedavilerin etkinliği gözlenene kadarki süreçte, hafif zincirler böbrekler için toksisite oluşturmaya devam edecektir. Teorik olarak, bu serbest serum hafif zincirlerinin plazmaferez yöntemiyle uzaklaştırılması böbrekler üzerindeki yükü azaltacak ve böbrek fonksiyonlarındaki düzelmeyi hızlandıracaktır. Bu çalışmadaki amacımız; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Klinik Aferez Ünitesi'nde hafif zincir kast nefropatisi nedeniyle plazmaferezle birlikte antimyelom tedavi alan hastalar ile plazmaferez uygulanmayıp sadece antimyelom tedavi alan hastaların karşılaştırılarak plazmaferezin kast nefropatisi üzerine olan etkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne 01.01.2014-31.06.2023 tarihleri arasında multiple myelom ve böbrek yetmezliği ile başvurup plazmaferez ve antimyelom tedavi alan 71 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonu verileri; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Klinik Aferez Ünitesi dosyaları, hasta dosyaları ve hastane veri tabanı incelenerek retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamızda böbrek yanıtı; kreatindeki azalmanın % 50'nin üzerinde olması ve başlangıçta diyaliz alan hastaların tedavi sonunda diyaliz bağımsız hale gelmesi olarak tanımlandı.

BULGULAR: Çalışmaya; antimyelom tedavi ile birlikte plazmaferez tedavisi uygulanan 30 hasta, sadece antimyelom tedavi uygulanan 41 hasta dahil edildi. Hastaların; tanı anı/aferez öncesi, antimyelom tedavinin 1. siklusu sonu ve 4-5-6. siklusu sonu kreatin değerleri karşılaştırıldı. Tedavi/aferez öncesi ve 4-5-6. siklus sonu kreatin değeri karşılaştırıldığında renal yanıt; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan 39 hastanın 19'unda (%48,7) ; sadece antimyelom tedavi alan 30 hastanın 18'inde (%60) elde edildi. (Sadece antimyelom tedavi alan 2 hastanın 4-5-6. siklus sonu kreatin değerine; 1 hastanın exitus olması, 1 hastanın da takipten çıkması nedeni ile ulaşılamamıştır.) Tedavi süresi içerisinde exitus durumu; plazmaferez ve antimyelom

tedavi alan 30 hastanın 6'sında (%20), sadece antimyelom tedavi alan 41 hastanın 3'ünde (%7,3) gerçekleşmiştir. Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda tanı anında hemodiyaliz görölme sıklığı %19,5'tir (41/8). Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise bu oran %3,3 olarak hesaplanmıştır (30/1). Hemodiyaliz görölme oranı tedavi sonunda, sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %14,4'e düşerken (41/6), plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda değişmemiştir (30/1).

SONUÇ: Her iki grup ayrı ayrı incelendiğinde anlamlı renal yanıt oranı elde edilse de iki grup karşılaştırıldığında; renal yanıt, tedavi süresi içerisindeki ölüm ve diyaliz bağımlılığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Böylece çalışmamızda plazmaferezin; renal yanıt, diyaliz bağımlılığı ve tedavi süresi içerisindeki sağ kalım açısından belirgin bir üstünlüğü gösterilemedi. Her iki grupta da anlamlı renal yanıt oranı elde edilmesinin; erken hidrasyon, hiperkalseminin düzeltilmesi, nefrotoksik ajanlardan uzak durulması ve antimyelom tedavinin erken dönemde başlatılması ile ilişkili olduğunu düşünüyörüz.

ANAHTAR KELİMELELER: Multiple myelom, plazmaferez, kast nefropatisi, serbest hafif zincir

ABSTRACT

AIM: Kidney injury is a common, serious complication of multiple myeloma and an important cause of mortality. The main cause of kidney injury in multiple myeloma is cast nephropathy, which occurs as a result of excessive production of monoclonal M proteins and their precipitation in the renal tubules. The main treatment approach in light chain cast nephropathy is to suppress the production of these free light chains, which are toxic to the renal tubules, with antimyeloma agents. However, until the effectiveness of antimyeloma treatments is observed, light chains will continue to cause toxicity to the kidneys. Theoretically, removal of these free serum light chains by plasmapheresis will reduce the burden on the kidneys and accelerate the recovery of kidney functions. Our aim in this study is to examine the effect of plasmapheresis on cast nephropathy by comparing patients who received antimyeloma treatment along with plasmapheresis due to light chain cast nephropathy in Akdeniz University Hospital Clinical Apheresis Unit, and patients who did not receive plasmapheresis and received only antimyeloma treatment.

MATERIALS and METHODS: Pre-treatment and post-treatment data of 71 patients who applied to Akdeniz University Hospital with multiple myeloma and renal failure between 01.01.2014 and 31.06.2023 and received plasmapheresis and antimyeloma treatment; Akdeniz University Hospital Clinical Apheresis Unit files, patient files and the hospital database were examined and scanned retrospectively. In our study, renal response was defined as a patient experiencing a greater than 50% decrease in creatinine levels and becoming dialysis independent.

RESULTS: 30 patients who received plasmapheresis treatment along with antimyeloma treatment and 41 patients who received only antimyeloma treatment were included in the study. The patients' creatine values were compared at the time of diagnosis/before apheresis, at the end of the 1st cycle of antimyeloma treatment and at the end of the 4-5-6st cycles. When the creatine values were compared before treatment/apheresis and at the end of the 4-5-6st cycles, renal response was observed in 19 of 39 patients (48.7%) who received plasmapheresis and antimyeloma treatment and in 18 of 30 patients (60%) who received only antimyeloma treatment. (The end of 4-5-6st cycles creatine values of 2 patients who received only antimyeloma

treatment could not be reached because one patient exited the study and we were unable to follow up with the order.) Death occurred within the treatment period in 6 of 30 patients (20%) who received plasmapheresis and antimyeloma treatment and in 3 of 41 patients (7.3%) who received only antimyeloma treatment. The incidence of hemodialysis at the time of diagnosis in patients receiving only antimyeloma treatment is 19.5% (41/8). This rate is 3.3% in patients receiving plasmapheresis and antimyeloma treatment (30/1). The incidence of hemodialysis at the end of the treatment decreased to 14.4% (41/6) in patients receiving only antimyeloma treatment, while it did not change in patients receiving plasmapheresis and antimyeloma treatment (30/1).

CONCLUSION: Although a significant renal response rate was obtained when both groups were examined separately, no significant difference was observed in terms of renal response, death during the treatment period, and dialysis dependence when the two groups were compared. Thus, in our study, no significant superiority of plasmapheresis could be demonstrated in terms of renal response, dialysis dependence, and survival during the treatment period. We think that achieving a significant renal response rate in both groups is related to early hydration, correction of hypercalcemia, avoidance of nephrotoxic agents and early initiation of antimyeloma treatment.

KEYWORDS: Multiple myeloma, plasmapheresis, cast nephropathy, free light chain

1.GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) tipik olarak monoklonal bir protein üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize; tüm kanserlerin %1'ini, hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturan kronik bir hastalıktır (1). Böbrek hastalığı, MM başta olmak üzere monoklonal gamopatilerin sık görülen bir komplikasyonudur. Multipl miyelomlu hastaların yaklaşık %50 'sinde hastalığın bir döneminde akut veya kronik böbrek yetmezliği meydana gelir. Tanı anında bildirilen bu oran %20-50'dir (2) .Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği ise genellikle multipl miyelomlu hastaların %1-3'ünde görülür, ancak %12'ye kadar bildirilmiştir (3). MM hastalarında böbrek yetmezliğinin varlığı ve şiddeti ile sağ kalım arasında doğrudan bir ilişkili mevcuttur (4).Gelişim mekanizmaları farklı olan çok sayıda böbrek hasarı tanımlanmıştır. Ayrıca monoklonal proteinlerden bağımsız nedenlerle de böbrek hasarı meydana gelebilir. Multipl miyelomlu hastalarda akut veya subakut böbrek hasarı mekanizmaları arasında hafif zincir kast nefropatisi, hiperkalsemi, şiddetli hiperürisemi, nefrotoksik ajanlar, (örn. opak madde kullanımı, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar) ve nadiren hiperviskozite sendromu yer alır (5). Tedavide ise asıl olan böbrek hasarına neden olan altta yatan nedenin düzeltilmesidir.

İntakt immünglobulinler sağlam bir glomerül kapiller duvarından geçemez. Serbest hafif zincirler lenfoid dokulardan günde yaklaşık olarak 500 mg üretilir (6). Serbest hafif zincirler vasküler ve ekstravasküler kompartmanlarda benzer konsantrasyonlarda bulunur. Vasküler alandaki serbest hafif zincirler vücuttaki toplam serbest hafif zincirlerin sadece %15-20'sini oluşturur. K ve λ serbest hafif zincirlerin serum konsantrasyonları, üretim ve yıkım/sekresyon arasındaki dengeye bağlıdır. Serbest hafif zincirler glomerül kapiller duvarından serbestçe geçerek büyük kısmı proksimal tübüllerden reabsorbe edilir, az bir kısmı ise idrarla atılır (7). Hafif zincir atılımının normal miktarı <30 mg / gün'dür (6). Ancak multipl miyelomda hafif zincirin aşırı üretimi nedeniyle proksimal tübül reabsorbsiyon kapasitesi aşılabılır ve idrarda hafif zincir miktarı 100 mg ile > 20 g / gün arasında değişebilir. Fazla miktarlarda üretilen serbest hafif zincir kast nefropatisi ile sonuçlanabilir.

Üromodulin, eski adıyla Tamm-Horsfall mukoprotein normalde henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen ve tüm idrar kast yapılarında yer alan bir proteindir. Hafif

zincirler üromoduline bağlanarak distal tübül veya toplayıcı kanallarda çöker ve obstrüksiyona neden olur (8, 9). Obstrüksiyona sekonder tübüllerde meydana gelen rüptür ve interstisyel alana geçen hafif zincirler interstisyel alanda inflamasyon ve fibrozise neden olur. Sonuç olarak hafif zincir kast nefropatisi veya myelom böbreği olarak tanımlanan ve myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilen akut veya kronik bir böbrek yetmezliği meydana gelir. Hafif zincir kast nefropatisi multiple myelomun tanısı sırasında ilk bulgu olarak görülebileceği gibi hastalık seyrinde sonradan da meydana gelebilir. Kast nefropatisi tanısı, böbrek biyopsisi ile tipik histolojik değişikliklerin gösterilmesi (kesin tanı) veya özellikle 1500 mg / L üzerinde olan yüksek serum serbest hafif zincir seviyelerinin varlığına (olası tanı) dayanır (10).

Hafif zincir kast nefropatisinde asıl tedavi yaklaşımı antimyelom ajanlar ile böbrek tübülleri için toksik olan serbest hafif zincirlerin üretiminin baskılanmasıdır. Ancak antimyelom tedavilerin etkinliği gözlenene kadarki süreçte ve sonrasında bir süre daha, daha önceden üretilmiş olan hafif zincirler böbrekler için toksisite oluşturmaya devam edecektir. Teorik olarak, bu serbest serum hafif zincirlerinin plazmaferez yöntemiyle uzaklaştırılması böbrekler üzerindeki yükü azaltacak ve böbrek fonksiyonlarında düzelmeyi hızlandıracaktır (11).

Bu çalışmadaki amacımız Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Klinik Aferez Ünitesinde hafif zincir kast nefropatisi nedeniyle plazmaferezle birlikte antimyelom tedavi alan hastalar ile plazmaferez uygulanmayıp sadece antimyelom tedavi alan hastaların karşılaştırılarak plazmaferezin kast nefropatisi üzerine olan etkisini incelemektir. Çalışmada, hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), tanı anındaki laboratuvar değerleri (hemogram, total protein, albümin, protein elektroforezi, plazma serbest kappa, lambda düzeyi, idrar ve serum immünfiksasyon elektroforezi, beta-2 mikroglobulin), uygulanan antimyelom tedavi rejimi, uygulanan plazmaferez işlemlerinin sayısı, tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon değerleri (BUN, kreatin, glomerüler filtrasyon oranı, idrarda protein tayini) retrospektif olarak incelenmiştir. Veriler, hasta verilerini depolamak için kullanılan hastanemiz veri tabanı ve Hematoloji Kliniği ile Klinik Aferez Ünitesi'ne ait hasta dosyalarından elde edilmiştir. Multiple myelom ve kast nefropatisi tanıları Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group: IMWG) kılavuz ve önerileri temel alınarak belirlenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Myelom

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl miyelom (MM) tipik olarak monoklonal bir protein üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize; tüm kanserlerin %1'ini, hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturan kronik bir hastalıktır (1). Plazma hücrelerinin aşırı proliferasyonu sonucunda anormal yapıda monoklonal immunglobulin (M protein) üretimi gerçekleşir. Başlangıç ortanca tanı yaşı 66-70 olup yaklaşık %37 hasta 65 yaş altında, sadece %2-5 gibi küçük bir grup ise 40 yaş altında tanı almaktadır (1, 12). Hastalığın yıllık insidansı 100.000'de 5-7 arasında değişmekle birlikte, siyah ırkta beyaz ırktan; erkeklerde ise kadınlardan daha fazla görülmektedir. Afrika kökenli Amerikalılar arasında daha yaygın iken Asya kökenlilerde daha düşük oranda görülür. Amerika'da her yıl yaklaşık 34.000 yeni MM hastası tanı almakta ve 12.000 kişi MM nedeni ile hayatını kaybetmektedir (13). MM riski vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olarak artar (14). Kalıtsal kökenli bir hastalık olmamakla birlikte vakaların küçük bir kısmında ailesel olgular bildirilmiştir. Yaklaşık 1000 MM hastası başına 3 ailesel vaka olduğu düşünülmektedir. Birinci derece yakınlarında MM bulunan kişilerde hastalık gelişme riski yaklaşık 3-7 kat artmıştır (15).

2.1.2 Etiyoloji

MM etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Her ne kadar genetik kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilmese de ailesel vakalar bildirilmiştir. MM için risk faktörleri arasında obezite, kronik inflamasyon ve pestisitlere, organik çözücülere veya radyasyona maruz kalma yer alır (16).

HIV ve Hepatit C virüsü ile enfeksiyon, MM riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (17). Yapılan çalışmalar; dicloro diphenyl trichloroethane (DDT)'a maruziyetin, MM riskini artırdığını göstermiştir (18).

2.1.3 Patogenez

MM'nin patogenezini plazma hücre kökenli malign bir klonun anormal çoğalmasına yol açan karmaşık bir süreçtir. Bu süreçteki bazı basamaklar açıklanmış olsa da çoğu halen bilinmemektedir. Hemen hemen tüm MM vakası, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak bilinen premalign plazma hücre proliferasyonu ile başlamaktadır (19).

Bununla birlikte MGUS vakalarının çoğunluğu MM' a ilerlememektedir. MGUS, 50 yaş üzerindeki populasyonun % 3'ünden fazlasında tespit edilmekte ve yılda % 1 oranında MM'a veya ilgili bir maligniteye ilerlemektedir. MGUS gelişiminde tetikleyici neden bilinmemekle birlikte, MGUS'un sitogenetik anomaliler sonucu oluştuğu görülmektedir. Sonuç olarak monoklonal immunglobulin üreten anormal plazma hücre proliferasyonu gerçekleşir. Ek genetik anomaliler veya kemik iliği mikroortamındaki değişiklikler MGUS'un MM'a ilerlemesine yol açar. Bazı hastalarda sessiz-sinsi myelom (Smoldering Multipl Myeloma-SMM) olarak adlandırılan, asemptomatik ancak MGUS'tan daha ileri bir premalign evre tanımlanmıştır. SMM hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık %80'inin tedavi gerektiren MM'a ilerlediği gösterilmiştir. Çoğu MGUS ve MM vakası, floresan in situ hibridizasyon (FISH), çok renkli spektral karyotipleme, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon veya gen ekspresyon profili oluşturma yoluyla tespit edilebilen kromozomal anomalilere sahiptir (20).

MGUS vakalarının çoğunluğu ya immünoglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu içeren translokasyonlar (hiperdiploid olmayan MGUS) ya da trizomiler (hiperdiploid MGUS) ile karakterizedir. Bazı vakalarda hem IgH lokusunda translokasyon hem de trizomi görülebilir (21). MGUS vakalarının yaklaşık %50'si IgH lokusunu içeren translokasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu vakalara hiperdiploid olmayan MGUS adı verilir. Bu translokasyonlar, kromozom 14q32 üzerindeki IgH lokusunu etkiler ve IgH lokusu ile bir onkogen yan yana gelir. Bu durum etkilenen onkogenin anormal ekspresyonuna neden olur. Bu anormal ekspresyonun MGUS gelişimi için kritik bir adım olduğu düşünülmektedir. Hastalık, MGUS'tan MM'ye ilerledikçe IgH translokasyonları gösteren vakaların yüzdesi artar. IgH translokasyonları, MGUS veya SMM'li hastaların yaklaşık %50'sinde, MM'li hastaların %55-73'ünde, plazma hücreli lösemilerin %85'inde bulunur (22). IgH içeren translokasyonlara sahip olmayan MGUS vakalarının çoğunluğu trizomiler ile kendini gösterir. MGUS'un bu alt kümesine hiperdiploid MGUS adı verilir (23). Trizomiler, etkilenen kromozomlarda bulunan genlerin aşırı ekspresyonuna neden olur ve bu genler MGUS klonunda aşırı replikasyonla sonuçlanır. MGUS gelişiminde rol oynayan sitogenetik anomaliler tabloda gösterilmiştir(Tablo 2.1).

Tablo 2.1. MGUS Gelişiminde Rol Oynayan Primer Sitogenetik Anomaliler (24)

Sitogenetik Anomali	MGUS Görülme Yüzdesi	Ekprese Edilen Genler
<i>Kromozom 14q32'yi içeren IgH Translokasyonları (Hiperdiploid olmayan MGUS)</i>		
t(11;14)(q13;q32)	25%	CCND1 (siklin D1)
t(4;14)(p16;q32)	15%	FGFR-3 ve MMSET / WHSC1
t(14;16)(q32;q23)	5%	C-MAF
t(6;14)(p21;q32)	3%	CCND3 (siklin D3)
t(14;20)(q32;q11)	2%	MAFB
<i>Trizomiler (Hiperdiploid MGUS)</i>		
	45%	Tek sayılı kromozomları içeren (3,5,,9,11,15,19,21) trizomiler
<i>Diğer</i>		
	<%5	IgH translokasyonu ve trizomi olmayan durumlar

MGUS'un MM'a ilerlemesinden ise ek genetik anomaliler ve kemik iliği mikroortamındaki değişiklikler sorumludur. Ek genetik anomaliler; MYC aktivasyonu, TP53 delesyonu, 17p delesyonu ve nokta mutasyonu, NRAS-KRAS-BRAF genlerindeki nokta mutasyonları ile RAS/MAPK yolunun aktivasyonu, NFkB yolunun TRAF3, CYLD, NIK veya diğer genlerdeki mutasyonlar yoluyla aktivasyonu, MCL1 aşırı ekspresyonu ile apoptoziste disregulasyonu içerir (25). Kemik iliği mikroortamındaki çok sayıda değişiklik de MGUS'ta anormal plazma hücre klonunun proliferasyonunu destekler ve MGUS'un MM'a ilerlemesine yol açar. Bu değişikliklerden bazıları; VEGF salgılanması ile anjiogenezin indüksiyonu, immun disregulasyon, interlökin 6 (IL-6) salgılanması ve kemik iliği stromal hücrelerinin tümör büyümesi üzerindeki modülasyonudur (26, 27).

Klonal plazma hücre proliferasyonu oluşturulup hastalık MM'a ilerlediğinde plazma hücrelerinin kemik ve diğer organlara infiltrasyonu sonucu bulgular gelişir. Bunlar,

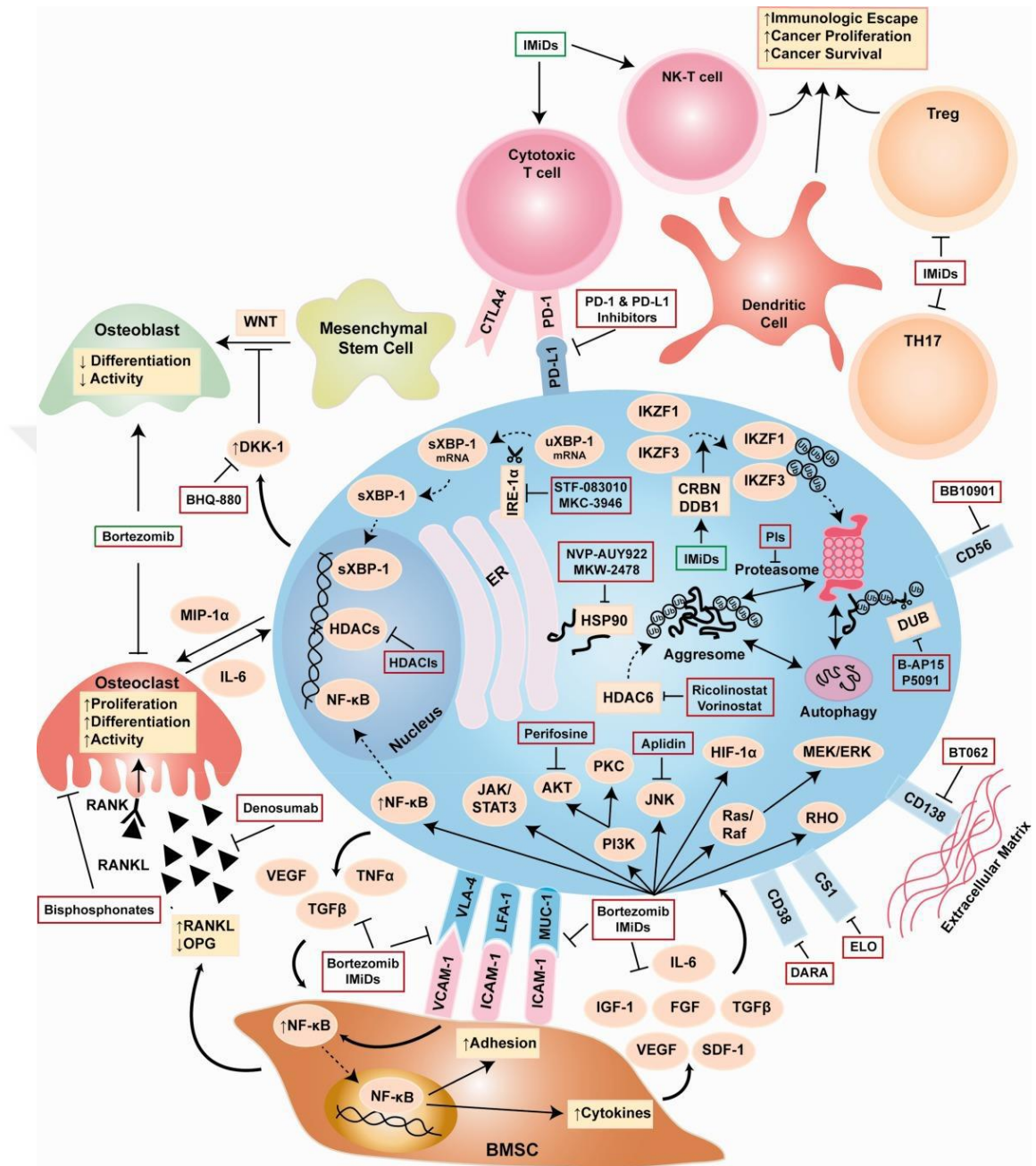
CRAB bulguları olarak kısaltılan; hiperkalsemi, kemikte litik lezyonlar, böbrek hasarı ve anemidir.

Osteolitik kemik lezyonları MM'un ayırt edici bulgusudur. Litik kemik lezyonlarının patogeneğinde osteoblast ve osteoklast aktivitesi arası dengesizliğin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Artmış osteoklast aktivasyonu ile birlikte azalan osteoblast aktivasyonu kemikte osteolitik lezyonların oluşumuna yol açar. Osteoklast aktivasyonundaki artıştan; osteoblast ve plazma hücreleri tarafından eksprese edilen nükleer faktör kappa-B ligand reseptör aktivatöründe (RANK-L) artışla birlikte osteoprotegerin (OPG) seviyesindeki azalma sorumludur (28). Kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilen makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1alfa, CCL3), IL-3 ve IL-6 artışı da osteoklastların aşırı aktivitesine katkıda bulunur. Son olarak, stromal hücreler ve plazma hücreleri tarafından üretilen stromal türevli faktör 1 alfa (SDF-1alfa), osteoklast öncülleri üzerindeki CXCR4'e bağlanarak osteoklast aktivasyonuna neden olur (29). Aktive edilmiş osteoklastlar, plazma hücrelerinin çoğalmasını uyaran ve böylece bu anormal çift yönlü döngüyü devam ettiren IL-6'yı salınımına yol açar.

MM patogeneğindeki IL-6 proliferasyon mekanizmasında, plazma hücreleri ile kemik iliği stromal hücreleri arasındaki parakrin hücre-hücre etkileşimi ve tümör hücreleri tarafından IL-1 gibi çeşitli sitokinlerin üretimi rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda serum IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin korelasyon gösterdiği ve hastalık şiddeti ile progresyon arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (30).

Osteoblastların baskılanma nedeni ise, MM'de osteoblast farklılaşmasını inhibe eden IL-3, IL-7 ve dickkopf 1 (DKK1) seviyelerindeki artıştır (31).

Hiperkalseminin patogeneğinde ise; lenfotoksin, IL-6, hepatosit büyüme faktörü ve RANKL gibi osteoklast aktive edici faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 2.1 Multipl myelom patogenezinde kemik iliği mikoortamının rolü (32)

2.1.4 Klinik

MM’da klinik bulgular plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu sonucu oluşur. Bu bulgular CRAB şeklinde kısaltılan; hiperkalsemi, böbrek hasarı, anemi ve litik kemik lezyonlarından oluşur. Semptom ve bulguların görülme sıklığı Tablo 2.2’de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Multiple Myelom’da Semptom ve Bulgular (33)

Belirti ve Bulgu	Hastalar (%)
Anemi	%73
Kemik ağrısı	%58
Kreatin yüksekliği	%48
Halsizlik. yorgunluk	%38
Hiperkalsemi	%28
Kilo kaybı	%24
Parestezi	%5
Hepatomegali	%4
Splenomegali	%1
Lenfadenopati	%1
Ateş	%0,7

Anemi çoğunlukla normokrom normositer anemi şeklinde ortaya çıkar. Tanı anında %73, hastalık seyri sırasında %97 oranında görülür (33).

MM’da anemi oluşumunda birçok faktör etkilidir. Bunlar arasında; böbrek hasarı gelişmişse eritropoietin eksikliği, kemik iliği tutulumuna bağlı monoklonal plazma hücreleri dışında diğer serilerin üretiminin azalması, hücrelerden salınan IL-6’nın eritropoezi baskılaması, vitamın B12, folik asit veya demir eksikliği gibi nedenler sayılabilir.

Osteolitik kemik hastalığı, MM’un önemli bir klinik bulgusu olup kemik ağrısı ve patolojik fraktürlerle sonuçlanabilir. Tanı anında tespit edilen kemik lezyonlarının sıklığı kullanılan görüntüleme yöntemine bağlıdır. Patolojik kırıklar, kompresyon kırıkları ve osteoporozun her biri tanı anında hastaların yüzde 20-25’inde bulunmuştur (33). Kemik ağrıları ekstremitelerden ziyade daha çok aksiyal iskelette (sırt, omuz, boyun, kalça, pelvis) görülür.

Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında kreatin yüksekliği görülür. % 20'sinde ise serum kreatin düzeyi 2 mg/dl üzerindedir. Böbrek yetmezliği MM'un ilk belirtisi olabilir (33). MM'lu hastalarda böbrek yemezliğinin iki ana nedeni; hafif zincir kast nefropatisi (myelom böbreği olarak da bilinir) ve hiperkalsemidir. Böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri arasında eşzamanlı hafif zincir (AL) amiloidozu, hafif zincir birikim hastalığı, enfeksiyon, hiperürisemi ve ilaca bağlı böbrek hasarı yer alır. Hiperkalsemi, MM'un neden olduğu kemik demineralizasyonun bir sonucu olarak meydana gelebilir. Tanı anında %28 hastada tespit edilir. %13 hastada ise serum kalsiyum seviyesi 11 mg/dl'nin üzerinde ölçülmüştür.

Ekstramedüller plazmositom; klonal plazma hücrelerinin, kemik iliğine dokunmaksızın vücudun başka bölgelerinde kitlesel lezyon şeklinde görülmesidir.

Ekstramedüller plazmositolar, MM'li hastalarda tanı anında %7 oranında görülür ve en iyi pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramasıyla tespit edilir. Tanı sırasında ekstramedüller plazmositoların varlığı, daha düşük sağkalım ile ilişkilidir. Hastaların ilave yüzde 6'sında hastalık seyrinde daha sonra ekstramedüller plazmositom gelişir (34).

MM'de hiperkalsemi, hiperviskozite, kompresyon fraktürleri ve amiloidoza bağlı nörolojik bulgular görülebilir. Torasik veya lumbosakral bölgede meydana gelen radikülopati, MM'nin en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Radikülopati; sinirin, paravertebral plazmasitom tarafından sıkıştırılması veya vertebra kompresyon fraktürü durumunda çökmüş kemiğin sinire basısı nedeniyle meydana gelebilir.

Periferik nöropati MM'da tanı anından nadiren görülür. Periferik nöropati varsa sıklıkla AL amiloidoz ile birlikte dir.

Ekstramedüller plazmositom veya vertebra fraktürüne bağlı spinal kord basısı, MM'lu hastaların %5'inde görülür. Alt ekstremitelerde güçsüzlük, idrar ve gaita inkontinansı ile birlikte şiddetli bel ve sırt ağrısı görülen hastalarda şüphelenilmelidir.

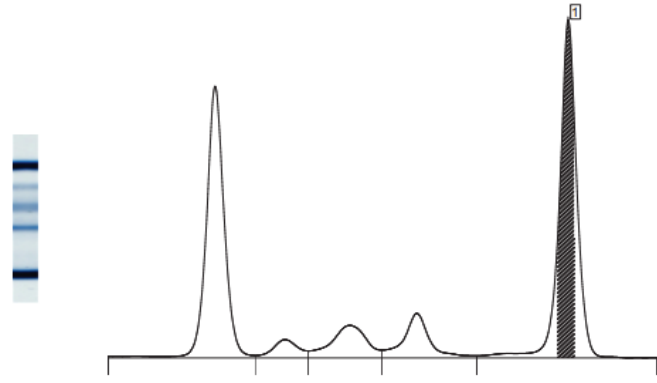
MM'lu hastalar, fonksiyonel antikor seviyesinin düşüklüğü ve çevresel faktörler nedeni ile enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır. Sıklıkla, kapsüllü bakterilerle enfeksiyon riski artar. En çok pnömoni (S.pneumoniae, S.aureus, K.pneumoniae) ve pyelonefrit görülür.

MM'da M proteinlere bağlı olarak hiperviskozite semptomları (baş dönmesi, kulak çınlaması, burun kanaması, bulanık görme), kriyoglobulinemi, reynaud fenomeni gelişebilir. Hiperviskozite genellikle IgM ile ilişkilir. Semptomatik hiperviskozite, tıbbi acil bir durumdur. Bu sendrom oral ve nazal kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, kalp yetmezliği, konfüzyon ile karakterizedir. Serum hafif zincir düzeyleri genellikle semptom veya klinik bulgularla korelasyon göstermez. Hiperviskozite ilişkili semptomlar görülüyorsa, serum hafif zincir düzeylerine bakılmaksızın terapötik plazma değişimi uygulanmalıdır (35).

2.1.5 Labotatuvar

2.1.5.1 Monoklonal Proteinler

MM'lu hastalarda malign plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal bir M proteini vardır. Bu M proteinlerin tanımlanmasında serum protein elektroforezi ,serum serbest hafif zincir (FLC) tayini, serum ve/veya idrar immünfiksasyon elektroforezi kullanılır. Serum protein elektroforezi monoklonal bir bant olup olmadığını gösterirken; immünfiksasyon elektroforezi Ig alt gruplarını (IgG, IgM, IgA), kappa ve lambda gibi hafif zincir içerip içermediğini gösterir (33). Serbest FLC seviyesi tayini, serumdaki ağır zincirlere bağlanmayan kappa ve lambda hafifi zincir düzeylerinin ölçümüdür. Klonal plazma hücre hastalıklarında, bir tür hafif zincirin (kappa veya lambda) aşırı üretimi olduğundan, anormal FLC oranları görülür (36). MM'li hastaların yaklaşık yüzde 90'ında anormal FLC oranları görülmektedir MM'lu hastaların yaklaşık %80'inde monoklonal bant tespit edilir. MM tanısında serum protein elektroforezine immünfiksasyon elektroforezinin eklenmesi ile duyarlılık %90'ın üzerine çıkar. Ek olarak serum FLC seviyesi ve idrar protein elektroforezi ölçümleri ile duyarlılık %97'nin üzerine çıkmaktadır. Serum protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi ve FLC düzeyi tayini ile M proteini tespit edilmeyen hastalar nonsekretuar myelom olarak tanımlanır.



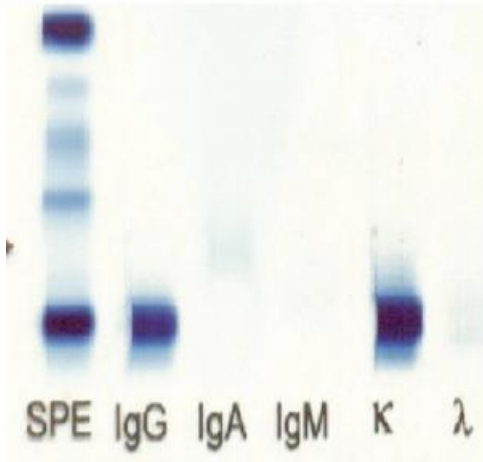
Serum Protein Elektroforezi

Fractions	%	Ref. %
Albumin	35,9	59,8 - 72,4
Alpha 1	3,4	1,0 - 3,2
Alpha 2	8,4	7,4 - 12,6
Beta	8,4	7,5 - 12,9
Gamma	43,9	8,0 - 15,8

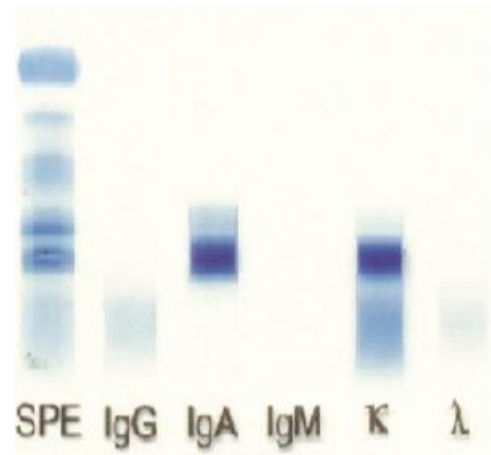
Ratio : 0,56

Peaks	%	g/dl
1	29,8	0,0

Şekil 2.2. Serum protein elektroforezinde monoklonal bant



Şekil 2.3. Serum immüfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal bant



Şekil 2.4. İdrar immüfiksasyon elektroforezinde IgA kappa monoklonal bant

MM'nin yaklaşık %20'side, serum veya idrarda yalnızca hafif bir zincir eksprese edilir ve immüoglobulin ağır zincirinin ekspresyonu yoktur. Bu grup hafif zincir myelom olarak adlandırılır. Bu hastaların serumunda FLC oranı yüksek iken Ig ağır zincir seviyeleri baskılandığı için total protein düzeyi genellikle normal veya azalmıştır.

MM'lu hastaların yaklaşık %5-10'unda; ölçülebilir hastalığın yokluğu olarak tanımlanan, serum M proteininin <1 mg/dl ve idrar M proteininin <200 mg/24 saat olarak ölçüldüğü oligosekretuar myelom vardır (37). Oligosekretuar myelomlu hastalarda FLC oranı genellikle anormaldir. Hastaların yaklaşık %3'ü ise; serum ve idrar immüfiksasyon elektroforezinde M proteinin tespit edilmediği ve serum FLC oranının normal olduğu nonsekretuar myelom olarak adlandırılan gruptadır (33). Nonsekretuar myelom tanısı kemik iliği biyopsisi ve görüntüleme yöntemleri ile konur.

Ig alt tiplerine göre MM dağılımı şu şekildedir (33);

- IgG – %52
- IgA – %21
- Yalnızca Kappa veya lambda hafif zinciri (Bence Jones) – %16
- IgD – %2
- Biklonal – %2
- IgM – %0,5
- Negatif (nonsekretuar veya oligosekretuar MM) – %6,5

2.1.5.2 Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH)

Eritrositlerin, membranlarındaki negatif yükler nedeni ile birbirlerini itmesi ve bir tüp içerisine konulduklarında belli bir hızda çökmesine ESH denir. Pozitif akut faz reaktanı olan fibrinojen, eritrositlerdeki negatif yük ile etkileşime girerek ESH'yi artırır. Artan immüoglobulinlerin pozitif yükü eritrosit üzerindeki sialik asidin negatif yükünü nötralize ederek birbirlerini itme eğilimini azaltıp hücrelerin daha hızlı çökmesine sebep olur (38). MM'li hastaların yüzde 84'ünde ESR >20 mm/saat, üçte birinde ise >100 mm/saattir.

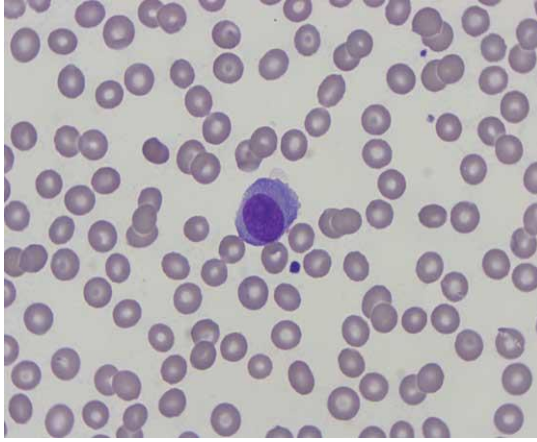
2.1.5.3 Anemi ve Periferik Yayma

Anemi çoğunlukla normokrom normositer anemi şeklinde ortaya çıkar. Tanı anında %73 , hastalık seyri sırasında %97 oranında görülür (33).

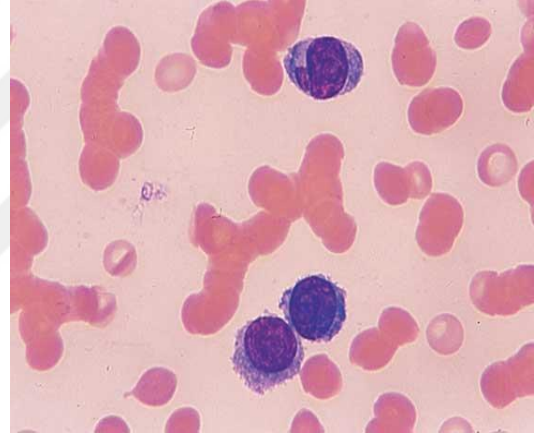
Periferik yaymada en sık görülen bulgular şunlardır (33):

- Rulo formasyonu (> %50)
- Lökopeni (%20)
- Trombositopeni (%5)

MM'lu hastaların periferik yaymasında plazma hücreleri nadiren görülür. (Yaklaşık %10 hastada saptanabilir.) MM'un agresif bir formu olan plazma hücreli lösemide ise periferik yaymada plazma hücreleri kolaylıkla görülebilir.



Şekil 2.5



Şekil 2.6

Şekil 2.5'de periferik yaymada sitoplazması bazofilik, çekirdeği orta dış yerleşimli plazma hücresi görülmektedir.

Şekil 2.6'da periferik yaymada rulo formasyonu ve plazma hücreleri görülmektedir.

2.1.5.4 İdrar Tahlili ve Böbrek Fonksiyon Testleri

MM'lu hastalar sıklıkla kast nefropatisine bağlı böbrek yetmezliği ile başvurur. Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında kreatin yüksekliği görülür. % 20'sinde ise serum kreatin düzeyi 2 mg/dl üzerindedir. İdrar M protein (Bence Jones proteinürisi)'e bağlı nonalbuminürik proteinüri görülür. Bu nedenle hastalardan 24 saatlik idrarda protein ve albümin düzeyi görülmelidir.

2.1.5.5 Beta 2 Mikroglobulin

β -2 mikroglobulin, aktive T ve B lenfositler tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), edinsel immün yetmezlik sendromu, multiple myelom, lösemi ve lenfoma gibi çeşitli hematolojik ve otoimmün-inflamatuvar hastalıklarda düzeyi artar. MM'da tanı için önemi olmamakla birlikte önemli bir prognoz göstergesidir. Uluslararası Evreleme (ISS) sisteminde kullanılır (39).

2.1.5.6. Laktat Dehidrojenaz(LDH)

LDH karaciğer, böbrek, miyokard, iskelet kası ve eritrositlerde daha yüksek oranda olmak üzere vücutta her yerde bulunabilen bir hücre içi enzimdir. Malign hücrelerde aerobik ortamdan, anaerobik bir ortama geçiş şeklinde tanımlanan warburg etkisi prensibi vardır. LDH bu mekanizmalar da göz önünde bulundurulduğunda tümör davranışında önemli bir rol oynamaktadır. LDH'ın tanımlanmış beş izoenzimi vardır. Kanser hücrelerinde daha çok sentezlenen izoenzim LDH5'tir. LDH yüksekliği solid kanserlerde olduğu gibi MM'da da fazla tümör yükü ile ilişkilidir. Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi'nde (R-ISS) kullanılır (40).

2.1.5.7.Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, MM'un neden olduğu kemik demineralizasyonun bir sonucu olarak meydana gelir. Tanı anında %28 hastada tespit edilir. %13 hastada ise serum kalsiyum seviyesi 11 mg/dl'nin üzerinde ölçülmüştür (41).

2.1.5.8 Kemik İliği

MM'da kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tanısal değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Kemik iliği biyopsi örneğinde hematoksilen-eozin boyasıyla ve aspirasyon örneğinde wright boyasıyla yapılacak olan inceleme ile klonal plazma hücre oranı tespit edilir.

MM hastalarında plazma hücrelerinin immünofenotipini belirlemek için immünohistokimyasal boyama, immünofloresan çalışmalar ve flowsitometri kullanılabilir. Temel immünofenotipik özellikler şunları içermektedir:

- Kappa veya lambda hafif zincirlerinden birinin varlığı
- Yüzey immünoglobulin yokluğu
- Plazma hücre belirteçlerinin ifadesi (örneğin, CD79a, VS38c, CD138 ve CD38)

- Çoğu durumda CD19'un yokluğu
- CD45'in (genellikle negatif), CD56'nın (genellikle pozitif) değişken ifadesi

Genellikle CD19'u eksprese eden normal plazma hücrelerinin aksine, miyelom hücreleri nadiren CD19'u eksprese eder. CD45 ekspresyonu değişken olmakla birlikte çoğu miyelom hücresi tipik olarak CD45 negatiftir. Miyelom hücrelerinin yaklaşık yüzde 70'i, normal plazma hücrelerinde ve plazma hücreli lösemide negatif olan CD56'yı eksprese eder (42).

MM'da ayrıca riski, prognozu ve tedavi seçimini belirlemek için sitogenetik inceleme yapılır. Konvansiyonel karyotiplemede miyelom hücrelerinde metafaz sayısının düşük olması nedeniyle, hastaların yalnızca %20 ila 30'unda kemik iliği plazma hücrelerinde sitogenetik anomaliler tespit edilebilir. Bu nedenle floresans in situ hibridizasyon (FISH) gibi hassas moleküler genetik teknikler tercih edilir. MM için tipik veya tanısal olan tek bir sitogenetik anomali yoktur. FISH ile del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q veya del1p anomalisi saptanması hastaları yüksek riskli sınıfına sokar ve MM olgularının yaklaşık %25'ini oluşturur. Bu kromozomal anomailerden en sık görülenleri del17p, t(4;14) olup, t(14;16) ve t(14;20) daha az sıklıkta görülürler (21).

2.1.6 Görüntüleme

MM'da tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. Hastalarda kemik tutulumunun tespit edilmesi için direkt radyografilere göre kesitsel görüntüleme tercih edilir. Bu kesitsel görüntüleme yöntemlerinden; tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (TVDD-BT), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ve tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'den herhangi biri kullanılabilir. Her 3 yöntemin de kemik lezyonlarının tespitinde duyarlılığı yüksektir (43). Bunlar arasındaki seçim maliyet, görüntüleme yöntemine ulaşılabilirlik, klinik uygunluk ve kurumsal tercihe göre değişebilmektedir.

TVDD-BT ile iyonize radyasyona maruziyet diğer BT yöntemlerine göre daha azdır. Hızlı uygulanabilmesi ve düşük maliyetli olması nedeni ile tercih edilir. Standart kemik hastalığı tarama yöntemi olarak kullanılır.

SMM şüphesi olan hastalarda; fokal kemik iliği lezyonlarının tespiti için tüm vücut MR (bu mümkün değilse spinal ve pelvik MR) çekilmesi önerilir. Bu hastalarda MR,

kemik iliği lezyonlarının değerlendirilmesi açısından TVDD-BT ve PET-BT'den daha duyarlıdır.

Spinal kord basısı şüphesi olan hastalarda da MR ilk tercih edilecek yöntemdir. MR ile iyonize radyasyon maruziyeti yoktur ancak uygulanması pratik bir yöntem değildir.

PET-BT, özellikle omurga tutulumu dışında ekstremiteler hastalık ve plazmositomların tespitinde faydalı bir yöntemdir (44). Soliter plazmositom nedeni ile radyoterapi tedavisi planlanan bir hastada; tedavi öncesi, diğer plazmositomların veya litik kemik lezyonların varlığını dışlayabilmek için mutlaka PET-BT ile değerlendirme önerilir (43). PET-BT, TVDD-BT'ye göre daha fazla iyonize radyasyon maruziyetine neden olur ve daha pahalı bir tetkiktir. Kraniyumdaki lezyonların tespitinde TVDD-BT ve MR'a göre daha yetersiz kalmaktadır. Diyabetik veya yüksek doz steroid alan hiperglisemik hastalarda yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir.

Litik kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde direkt grafi ile görüntülemenin PET-BT, TVDD-BT ve MR'a göre duyarlılığı düşüktür. PET-BT, TVDD-BT ve MR çekilemeyen hastalarda tercih edilebilir. En fazla tutulum vertebra, kafatası, kostalar, pelvis, proksimal humerus, femur gibi aktif hematopoze olan alanlarda görülür. Bu nedenle göğüs ön-arka, servikal-torakal-lomber vertebra, pelvis ön-arka, humerusu içerek şekilde kol, femuru içerecek şekilde uyluk ön-arka, kafatası ön-yan grafi çekilmelidir (45).Direkt grafiyle litik kemik lezyonları, osteopeni, osteoporoz, patolojik fraktürler, vertebra kompresyon fraktürleri gösterilebilir. Ancak çalışmalarda, TVDD-BT ile yakalanan lezyonların, direkt grafi ile %20'sinin tespit edilemediği gösterilmiştir.

2.1.7 Tanı, Evreleme ve Risk Belirleme

MM tanısı hasta hikayesi, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, rutin biyokimyasal testler, serumda ve idrarda protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi, serum FLC düzeyi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, serum $\beta 2$ mikroglobülin ve immünglobülin değerleri, konvansiyonel sitogenetik, Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) ve immünfenotiplendirme tetkikleri kullanılarak koyulabilir (21).

MM tanı kriterleri; Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından 2014 yılında revize edilerek CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik

Hastalığı) bulgularına ek olarak, SLiM (SLiM-kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) kriterleri adı verilen 3 yeni belirteç eklenmiş ve bu bulguların tamamına myelom tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir (46).

Tablo 2.3. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (47, 48)

CRAB Belirti ve Bulguları	SLiM Kriterleri
(C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması	(S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı \geq %60,
(R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması	(Li) Etkilene/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı \geq 100*
(A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,	(M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.
(B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez)	

* Etkilene FLC düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır.

MM hastalarının hemen hemen tamamında, MM tanısı konulmadan önce sessiz premalign bir evre olan MGUS mevcuttur. Hastaların bir kısmı ise asemptomatik ancak MGUS'tan daha ileri bir premalign evre olan SMM grubunda yer alır. MGUS ve SMM asemptomatiktir ve herhangi bir nedenle laboratuvar tetkikleri esnasında monoklonal protein tespit edilmesi ile tanı alırlar. MGUS yılda %1 oranında MM'a ilerlerken, SMM yaklaşık %10 oranında MM'a ilerleme gösterir (48, 49).

Tablo 2.4. IMWG MGUS, SMM, MM Tanı Kriterleri (47, 48)

PLAZMA HÜCRELİ HASTALIK	TANI KRİTERLERİ
IgM Dışı MGUS (IgG ve IgA)	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum monoklonal M protein <3 g/dL▪ Klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu <%10*▪ İdrar M proteini <500 mg/24 saat▪ Myelom tanımlayıcı olay (CRAB veya SLiM) ve amiloidoz bulunmaması
IgM MGUS	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum IgM monoklonal protein <3 g/dL▪ Klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu <%10▪ Lenfoplazmositik sürece bağlanabilecek anemi, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali bulunmaması
Hafif Zincir MGUS	<ul style="list-style-type: none">▪ Anormal FLC oranı (<0.26 veya >1.65) : FLC oranı > 1.65 olan hastalarda artmış kappa FLC, oranı 0.26 < olan hastalarda artmış lambda FLC bulunması▪ İmmünofiksasyon elektroforezinde, IgD ve IgE tipinin de ayırt edilerek immünoglobulin ağır zincir karşılığı olmaması▪ Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının olmaması▪ Klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu <%10▪ İdrar M proteini < 500 mg/24 saat
SMM	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya idrar M proteini 500 mg/24 saat mg ve/veya Klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu %10-60▪ Myelom tanımlayıcı olay (CRAB veya SLiM) ve amiloidoz bulunmaması
MM	<ul style="list-style-type: none">▪ Klonal kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu \geq %10 veya biyopsi kanıtlı ekstramedüller plazmositom▪ En az bir myelom tanımlayıcı olay (CRAB veya SLiM kriterlerinden en az birinin varlığı)

MM için birçok risk belirleme ve evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bunlar arasında en fazla Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) kullanılır. ISS'ye LDH ve sitogenetik anomaliler gibi sağkalımda önemi olan parametrelerin eklenmesi ile bu skorlama sistemi revize edilmiştir. (Revised ISS, R-ISS)

Tablo 2.5. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (50)

ISS	KRİTER
EVRE-I	Serum β 2-mikroglobulin <3.5 mg/L ve serum albümini \geq 3.5 g/dL
EVRE-II	Evre I ve evre III kriterlerinin karşılanmaması
EVRE-III	β 2-mikroglobulin >5.5 mg/L

Tablo 2.6. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi(R-ISS) (51)

R-ISS	KRİTER
EVRE-I	ISS evre I kriterlerine ilaveten yüksek risk kromozomal anomali* olmaması ve serum LDH düzeyinin normal olması
EVRE-II	R-ISS evre 1 ve evre III kriterlerinin karşılanmaması
EVRE-III	ISS evre III kriterlerine ek olarak yüksek risk kromozomal anomali veya yüksek serum LDH düzeyi

*Yüksek risk kromozomal anomali: del 17p, t(4;14), t(14;16) varlığı

Tablo 2.7. MM'da Yüksek Riski Belirleyen Faktörler (52)

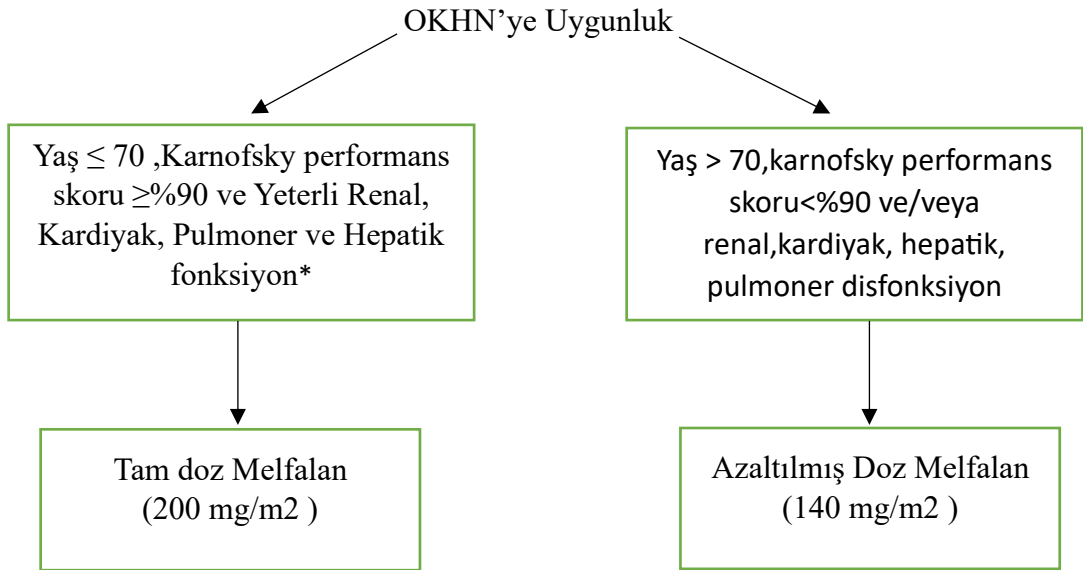
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Komorbiditeler (Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi)• Düşük performans skoru• Böbrek hastalığı• ISS evresi-R-ISS evresi• del 17p, t(4;14), t(14;16) varlığı• Klonal plazma hücre proliferasyon hızının artması• Tanı anında böbrek yetmezliği bulunması• Yüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı• Kemik iliği dışı tutulum varlığı (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)• Optimal tedaviye rağmen erken gelişen nüks veya tedavi yanıtızsızlığı• Tedavi sonrası minimal rezidü hastalık ve kötü sitogenetik anomali

Yüksek Riskli Sitogenetik Anomaliler	Standart Riskli Sitogenetik Anomaliler
<ul style="list-style-type: none"> • Kompleks karyotipik anomali • t(4;14), t(14;16), t(14;20) • del 17p (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur) • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) • Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili • 1p delesyonları • Hipodiploidi 	<ul style="list-style-type: none"> • Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç) • t(6;14) • t(11;14) • Hiperdiploidi

2.1.8 Tedavi

Tedavi seçeneklerindeki çeşitlilik ile birlikte genel sağ kalım ve tedaviye yanıt oranlarında artış olmasına rağmen, MM halen kürabl bir hastalık değildir (50). MM tedavisinde, uygun hastalarda otolog kök hücre nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi, standart tedavi rejimi olarak benimsenmektedir. Yeni tanı MM yönetiminde; sitogenetik risk ve OKHN'ye uygunluk, tedavi seçimini belirleyen iki önemli unsurdur. Hastaların yaş, performans skoru, organ fonksiyonları (yeterli kalp, böbrek, karaciğer, akciğer fonksiyonu) bir bütün olarak ele alınarak ,OKHN'ye uygun olup olmadığı değerlendirilir (53). Nakile uygun olduğu düşünülen hastalarda OKHN'de uygulanacak ideal melfalan dozu, hastaların; yaş, organ fonksiyonları, performans skoru gibi durumları hasta bazında değerlendirilerek belirlenir.

Şekil 2.7. Otolog Kök Hücre Nakli'ne Uygunluk Algoritması



*Yeterli Organ Fonksiyonu: Renal fonksiyon: GFR > 60 (diğer organ fonksiyonları yeterli, yaş 70'in altında ve Karnofsky Performans Skoru %90 veya üzerinde ise >30 mL/dk), Kardiyak fonksiyon: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu >%40, Pulmoner fonksiyon: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi%40 , FEV (zorlu ekspiratuar hacim) ve %80, Hepatik fonksiyon: Bilirubin düzeyi normalin üst sınırının < 1,5 katı, AST ve ALT normalin üst sınırının < 2,5 katı

MM tedavisinde kullanılan ilaçlardan iki veya daha fazlasını içeren birçok rejim bulunmaktadır. Tedavide immunmodulatörler (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), kortikosteroidler (deksametazon, metilprednizolon), monoklonal antikorlar (daratumumab, isatuximab, elotuzumab, panobinostat), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, melfalan) ile lipozomal doksorubisin ve bendamustin gibi kombinasyon rejimlerinde kullanılabilir birçok ilaç bulunur.

Karfilzomib ikinci jenerasyon selektif proteozom inhibitörüdür. İxazomib oral olarak kullanılan proteozom inhibitörüdür.

Daratumumab ve isatuximab CD38'e karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. Elotuzumab plazma ve NK hücreleri üzerinde yer alan SLAMF7'ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. Panobinostat histon deasetilaz inhibitörüdür.

Ayrıca böbrek hasarı, hiperkalsemi, spinal kord basısı ve hiperviskozite bulguları gibi ek problemleri olan hastalarda şikayete yönelik; radyoterapi, bifosfonatlar ve denosumab, intravenöz sıvı desteği, hemodiyaliz, plazmaferez gibi ek uygulamalar da tedaviye eklenmektedir (54).

2.1.8.1 Yeni Tanı MM Hastalarında Tedavi

Başlangıç tedavisi, ülkeden ülkeye ilaç teminine göre değişiklik gösterebilir. Yapılan çalışmalar; üçlü indüksiyon rejimlerinin, tedavi yanıt oranını artırdığını, progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalıma olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. İndüksiyon rejimi olarak en sık kullanılan ajanlar; proteozom inhibitörü, immünomodülatör ve deksametazon kombinasyonları (VRD:bortezomib-lenalidomid-deksametazon, VTD: bortezomib-talidomid-deksametazon) veya proteozom inhibitörü, siklofosfamid ve deksametazon kombinasyonu (VCD: bortezomib-siklofosfamid-deksametazon)'dur (51).

OKHN'ye uygun hastalarda tedavi; indüksiyon, OKHN, konsolidasyon ve idame şeklindedir.

Nakile uygun hastalarda standart tedavi yaklaşımı 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası uygulanan OKHN'dir (55).

Yapılan çalışmalarda, daha iyi yanıt oranları elde edilmesi nedeni ile OKHN'ye uygun standart riskli hastalarda başlangıç indüksiyon rejimi olarak; proteozom inhibitörü, immünomodülatör ve deksametazon kombinasyonlarının kullanımı (VRD) önerilmektedir (56). Ağır böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda VCD kombinasyonu, renal fonksiyonların toparlanma sürecine kadar kısa süreli kullanılabilir.

Ayrıca monoklonal antikorların indüksiyon rejimlerine eklenmesi ile tedavi etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. CD 38'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardan olan daratumumabın kombinasyon tedavilerine eklenmesi ile artmış yanıt derinliği ve uzamış progresyonsuz sağ kalım oranları gösterilmiştir. Bu nedenle daratumumabın kombinasyonlara eklendiği tedaviler, remisyon indüksiyonu için uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir (57).

OKHN'ye uygun yüksek riskli hastalarda ise başlangıç indüksiyon rejimi olarak karfilzomib temelli kombinasyonlar önerilmektedir (58).

Konsolidasyon tedavileri ise OKHN sonrası yetersiz yanıt olan hastalarda yanıt derinliğini artırmak için uygulanan tedavilerdir. Standart tedavi ilkesi olarak kabul edilmemektedir (51).

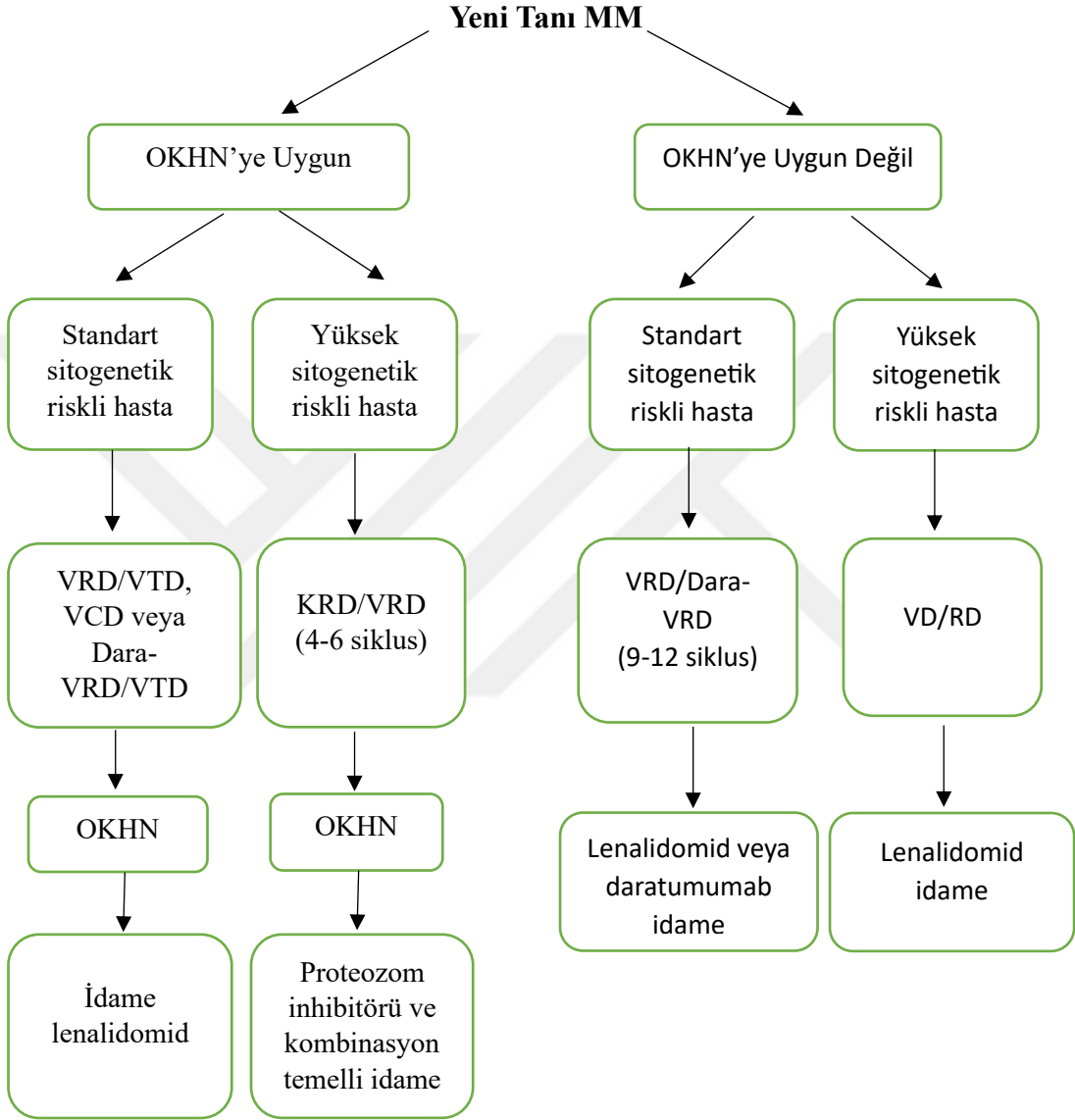
OKHN sonrası idame tedavide; standart riskli grupta lenalidomidin, yüksek riskli grupta ise proteozom inhibitörü ve kombinasyon temelli tedavilerin progresyona kadar sürdürülmesi önerilmektedir (59, 60)

OKHN'ye uygun olmayan standart riskli hasta grubunda da başlangıç indüksiyon tedavisinde VRD veya daratumumab temelli kombinasyon tedavisi, uygun bir seçenek olarak görülmektedir (61, 62).

OKHN'ye uygun olmayan yüksek riskli hasta grubunda remisyon indüksiyonu tedavisinde Rd (lenalidomid,deksametazon) ile sürekli tedavi (steroid toksisitesinden kaçınılması için deksametazonun 9. Siklus sonrası kesilmesi önerilir.) veya Vd (bortezomib,deksametazon) önerilmektedir (63, 64).

OKHN'ye uygun olmayan standart ve yüksek riskli hasta grubunun idame tedavisinde de lenalidomid önerilmektedir (65).

Şekil 2.8. Yeni Tanı MM'da Tedavi Algoritması



2.1.8.2 MM'da Tedavi Yanıtı'nın Değerlendirilmesi

Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde; kemik iliği biyopsisi, serum protein elektroforezi, serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi, serum FLC seviyeleri değerlendirilir. IMWG tarafından belirlenen tedavi yanıt kriterleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Standart IMWG Tedavi Yanıt Kriterleri

Mükemmel Tam Yanıt	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; <ul style="list-style-type: none">• FLC oranının normal olarak ölçülmesi• Kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücrelerin yokluğu (100 plazma hücresinde κ/λ oranının, λ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)
Tam Yanıt	<ul style="list-style-type: none">•Serum ve idrar immünofiksasyon elektroforezinin negatif olması• Kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücreleri %5'in altında olması•Varsa plazmositomların tamamen regrese olması
Çok İyi Kısmi Yanıt	<ul style="list-style-type: none">•Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünofiksasyonda saptanması veya serum M proteininde ≥ 90 azalma ve idrar M proteinin < 100 mg /24 saat olması
Kısmi Yanıt	<ul style="list-style-type: none">•Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini* karşılıyorsa, serum M proteininde ≥ 50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin ≥ 90 azalması veya 200 mg/24 saat altına düşmesi•Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılamıyorsa, tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta ≥ 50 azalma•Eğer serum veya idrar M proteinleri ile beraber hafif zincirler de ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılamıyorsa, M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücre oranının ≥ 30 olması şartıyla, plazma hücrelerinde ≥ 50 azalma olması•Bu kriterlere ilaveten varsa yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda ≥ 50 azalma olması
Minimal Yanıt	<ul style="list-style-type: none">•Serum M proteininde %25-%49 arasında veya 24 saat idrar M proteininde %50-90 arasında azalma olması

	<ul style="list-style-type: none"> Varsa yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda \geq %50 azalma olması
Stabil (durağan) Hastalık	<ul style="list-style-type: none"> Mükemmel tam yanıt, tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin karşılanmaması
Progresif (ilerleyici) Hastalık	<p>Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasında onaylanmış en düşük yanıt değerinden \geq %25 artış:</p> <ul style="list-style-type: none"> Serum M-proteini (mutlak artış \geq 0.5 g/dL olmalıdır) İdrar M-proteini (mutlak artış \geq200 mg/24 saat olmalıdır) Ölçülebilir serum ve idrar M-protein seviyeleri olmayan hastalarda, dahil olan ve olmayan FLC seviyeleri arasındaki fark (mutlak artış $>$10 mg/dL olmalıdır) Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış \geq%10 olmalıdır) Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması veya eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak şartıyla dolaşan plazma hücre sayısında \geq %50 artış olması

*

Ölçülebilir hastalık kriterlerini Karşılamayan MM Hastalık Tanımları	Serum M Proteini (g/dL)	İdrar M Proteini (mg/gün)	sFLC	Tutulu Hafif Zincir (mg/dL)
Oligosekretuar Myelom	<1	<200	Normal/ Anormal	<10
Non-sekretuar Myelom	IF negatif	IF negatif	Normal	Normal

2.1.8.3 Relaps/Refrakter MM'da Tedavi

Her ne kadar OKHN ve yeni jenerasyon ilaçların kullanımı ile sağkalımda iyileşmeler görülse de MM halen kürabl bir hastalık değildir. Çoğu hastada nüks görülür ve hastalar, ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalır.

Relaps hastalık; daha önce tedavi ile en az minör yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gerektiren nüks hastalık olarak adlandırılır.

Refrakter hastalık; tedaviye yanıtız veya son tedaviden sonraki iki ay içerisinde progresyon gösteren hastalık olarak adlandırılır.

Relaps/refrakter hastalıkta tedavi seçimi, hastaların yaş, performans skoru, daha önce aldığı tedavilere cevap, nüksün zamanı, nüksün agresifliği gibi etkenlere bağı değişebilir.

Her nükste, hastanın daha önce dirençli olmadığı kombinasyon tedavilerindeki en az bir ilacın değiştirilmesi önerilir (53). Proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), immünmodulator ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), monoklonal antikolar (daratumumab, elotuzumab, isatuksimab), alkilleyici ajanlar, antrasiklinler, panobinostat ve kortikosteroidler tek ajan olarak veya ikili-üçlü kombinasyonlar şeklinde relaps/refrakter hastalıkta kullanılabilir (66). Yapılan çalışmalarda aynı sınıf içerisindeki ilaçlara çapraz direncin söz konusu olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bortezomib içeren kombinasyonlardan sonra nüks gelişen hastalarda, karfilzomib veya ixazomib içeren rejimler; lenalidomid içeren kombinasyonlardan sonra nüks gelişen hastalarda, pomalidomid içeren rejimler kullanılabilir (67, 68).

2.1.8.4 MM’da Diğer Destek Tedaviler

MM’da diğer destek tedaviler; MM ilişkili kemik hastalığının tedavisi, enfeksiyon kontrolü için verilen profilaktik tedavi, tromboembolik olayları önlemek için verilen antiagregan veya antikoagulan tedavi ve gelişen komplikasyonlar (hiperkalsemi, nöropati, hiperviskozite)’ın tedavisidir.

MM ilişkili kemik hastalığı olan hastalar; patolojik fraktür, spinal kord basısı gibi mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkileyen olaylar açısından yüksek risklidir. Tedavide amaç patolojik fraktürleri, spinal kord basısını, yeni litik kemik lezyonu oluşumunu ve hiperkalsemiyi önlemektir. Tedavide kemoterapi, osteoklast inhibitörleri (bifosfonatlar, denosumab), lokalize radyoterapi ve cerrahi müdahaleler uygulanabilir (69).

MM’da enfeksiyon riskinin en fazla olduğu dönem indüksiyon tedavisinin ilk 3-4 ayı ve relaps hastalık durumudur. MM hastalarında enfeksiyonu en aza indirebilecek profilaktik önlemler arasında yıllık grip aşılı, tanı anında uygulanan pnömokok aşısı, indüksiyon kemoterapisinin ilk aylarında verilen profilaktik antibiyotikler ve

tekrarlayan, ciddi enfeksiyonları olan seçilmiş hastalar için kullanılan intravenöz immün globülin (IVIg) yer alır. Proteazom inhibitörü, daratumumab veya elotuzumab kullanan tüm hastaların; artmış herpes zoster reaktivasyon riski nedeniyle, antiviral profilaksisi (valasiklovir 1x500 mg veya asiklovir 2x400 mg) alması önerilir (70). Antibiyotik profilaksisi ise 75 yaş üstü, sık bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan ve myelosupresif etkisi yüksek tedavi alan hastalarda önerilmektedir. Ancak kemoterapinin ilk 3-4 ayı boyunca standart olarak kullanılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur. Sıklıkla levofloksasin (500 mg/ gün) ve trimetoprim sulfametaksazol (günlük 80/400 mg veya gün aşırı 160/400 mg) tercih edilir (71). Enfeksiyon olduğundan şüphelenilen hastalar, kapsüllü bakterileri ve gram-negatif mikroorganizmaları kapsayan ampirik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

MM'da hem arteriyel tromboz (anjina, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak, iskemik inme) hem de venöz tromboz riski artmıştır. Tromboemboli riski multipl myelom tanısının ilk yılında en yüksektir. Özellikle immunmodulator ilaç (Lenalidomid, talidomid, pomalidomid) kullanan hastalarda tromboemboli riski belirgin artmıştır. Bu nedenle immunmodulator tedavi alan hastalara eş zamanlı tromboemboli profilaksisi de başlanmalıdır. Tromboemboli açısından düşük riskli hastalara 100 mg/gün aspirin, yüksek riskli hastalara ise düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin ile profilaksi önerilir (72).

Hiperkalseminin tedavisi serum kalsiyum seviyesine ve hastanın semptomatik olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Hafif hiperkalsemide (serum kalsiyumu <12) izotonik ile iv hidrasyon ve deksametazon, orta-şiddetli hiperkalsemide (serum kalsiyum >12 mg/dL) iv hidrasyon, deksametazon ve bifosfonat (zoledronik asit veya pamidronat gibi), çok şiddetli hiperkalsemide (serum kalsiyum >18 mg/dL) tüm bu yaklaşımlara ek olarak hemodiyaliz düşünülmelidir (73).

MM'li hastalarda hastalığın kendisiyle ilişkili veya tedavi toksisitesi nedeniyle (örn. bortezomib , talidomid) periferik nöropati gelişebilir. Kemoterapiye bağlı nöropati gelişimi açısından hastaların yakından takip edilmesi, nöropati gelişmesi durumunda sorumlu ajanın doz ve/veya şemasının değiştirilmesi ya da farklı bir ilaç veya kombinasyona geçilmesi önerilir (74).

MM'li hastalarda nadiren hiperviskozite sendromu gelişir. Bu sendromda görülen karakteristik bulgular; ağız ve burun kanaması, bulanık görme, nörolojik semptomlar,

konfüzyon ve kalp yetmezliğidir. Serum viskozite ölçümleri semptom veya klinik bulgularla korele değildir. Hasta semptomatikse viskozite seviyesine bakılmaksızın plazmaferez uygulanmalıdır (35).

2.2 MM ve Böbrek Hastalığı

2.2.1 Epidemiyoloji

MM'un en sık görülen komplikasyonlarından biri böbrek hastalığıdır. Yaklaşık %50 hastada hastalık seyri sırasında, akut böbrek hasarı (ABH) veya kronik böbrek hasarı (KBH) gelişir (75). Yeni tanı MM hastalarının ise tanı anında yaklaşık %20-50'sinde ABH veya KBH bulunur (33).Yaklaşık %10 hastada ise diyaliz ihtiyacı gelişir (76). Dünya genelinde her yıl 5000 yeni multiple myelom hastasına diyaliz tedavisi başlanır. Multiple myelom tanısı olan diyaliz bağımlı hastalar, diğer etyolojilere sekonder diyaliz bağımlı hastalardan yaklaşık 2.5 kat daha yüksek mortalite oranına sahiptir. MM'da böbrek yetmezliği ve diyaliz bağımlılığı, bağımsız kötü prognoz faktörüdür (4).

2.2.2. Etyoloji ve Patogenez

MM'da gelişim mekanizmaları farklı olan çok sayıda böbrek hasarı tanımlanmakla birlikte en sık sebep monoklonal Ig üretimine bağlı hafif zincir kast nefropatisidir. Böbrek hasarının diğer nedenleri arasında monoklonal Ig üretimi ile ilgisi olmayan hiperkalsemi, şiddetli hiperürisemi, nefrotoksik ajanlar, (örn. opak madde kullanımı, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar), amiloidoz, hafif zincir proksimal tübülöpatisi ve nadiren hiperviskozite sendromu yer alır.

2.2.2.1 Hafif Zinzir Kast Nefropatisi

İntakt immünglobulinler sağlam bir glomerül kapiller duvarından geçemez. Serbest hafif zincirler lenfoid dokulardan günde yaklaşık olarak 500 mg üretilir (6). Serbest hafif zincirler vasküler ve ekstravasküler kompartmanlarda benzer konsantrasyonlarda bulunur. Vasküler alandaki serbest hafif zincirler vücuttaki toplam serbest hafif zincirlerin sadece %15-20'sini oluşturur. K ve λ serbest hafif zincirlerin serum konsantrasyonları, üretim ve yıkım/sekresyon arasındaki dengeye bağlıdır. Serbest hafif zincirler glomerül kapiller duvarından serbestçe geçerek büyük kısmı proksimal tübüllerden reabsorbe edilir, az bir kısmı ise idrarla atılır (7). Hafif zincir atılımının normal miktarı <30 mg / gün'dür (6) .Ancak multipl miyelomda hafif zincirin aşırı

üretimi nedeniyle proksimal tübül reabsorbsiyon kapasitesi aşılabılır ve idrarda hafif zincir miktarı 100 mg ile > 20 g / gün arasında değişebilir. Fazla miktarlarda üretilen serbest hafif zincir, kast nefropatisi ile sonuçlanabilir.

Üromodulin eski adıyla Tamm-Horsfall mukoprotein normalde Henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen ve tüm idrar kast yapılarında yer alan bir proteindir. Hafif zincirler üromoduline bağlanarak distal tübül veya toplayıcı kanallarda çöker ve obstrüksiyona neden olur (8, 9). Obstrüksiyona sekonder tübüllerde meydana gelen rüptür ve interstisyel alana geçen hafif zincirler interstisyel alanda inflamasyon ve fibrozise neden olur. Sonuç olarak hafif zincir kast nefropatisi veya myelom böbreği olarak tanımlanan ve myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilen akut veya kronik bir böbrek yetmezliği meydana gelir. Hafif zincir kast nefropatisi multiple myelomun tanısı sırasında ilk bulgu olarak görülebileceği gibi hastalık seyrinde sonradan da meydana gelebilir. Kast nefropatisi tanısı, böbrek biyopsisi ile tipik histolojik değişikliklerin gösterilmesi (kesin tanı) veya özellikle 1500 mg / L üzerinde olan yüksek serum serbest hafif zincir seviyelerinin varlığına (olası tanı) dayanır (10).

Hafif zincir kast nefropatisi riski, idrardaki serbest hafif zincir (FLC) konsantrasyonu ve üromoduline (THMP) yönelik hafif zincir afinitesi ile doğrudan ilişkilidir (77). Ancak idrar FLC ölçümleri, hastalar arası varyasyonun yüksek olması ve testin idrar örneklerindeki güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle klinik pratikte nadiren kullanılır. Uygulamada, hafif zincir kast nefropatisi riski en iyi 24 saatlik idrar protein elektroforezi ve serum FLC (SFLC) düzeylerinin ölçülmesiyle tahmin edilir.

2.2.2.2 Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, MM'da görülen yaygın bir bulgudur ve myelom tanımlayıcı olaylar olarak tanımlanan CRAB bulgularından biridir. MM'a bağlı böbrek yemezliği nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (78). MM'da tanı anında hastaların yaklaşık %15'inde serum kalsiyum seviyesi >11 mg/dl'dir.

Orta-şiddetli hiperkalsemi; renal vazokonstrüksiyon, intratübüler kalsiyum birikimi, poliüri ve volüm kaybı ile hafif zincirlerin böbrek tübüllerindeki toksik etkisini artırarak böbrek hasarı gelişimine katkıda bulunabilir.

2.2.2.3 Hiperürisemi

MM'lu hastaların yaklaşık % 50'sinde başvuru anında hiperürisemi mevcuttur. Serum ürik asit seviyesi belirgin şekilde yükselmişse (genellikle 15 mg/dL'nin üzerinde) ABH'ye katkıda bulunabilir.

2.2.2.4 Nefrotoksik Ajanlar

MM'da iv kontrast madde uygulanması, NSAİ'lerin kullanımı, litik kemik lezyonlarının tedavisinde kullanılan bifosfonatlar ve tedavide kullanılan antimyelom ajanlardan bazıları nefrotoksik etkileri nedeni ile böbrek hasarı gelişimine katkıda bulunabilir.

MM'lu hastalarda radyokontrastla ilişkili böbrek yetmezliği vakalarının neredeyse tamamında idrarla hafif zincir atılımı ve hipovolemi mevcuttur.

Kontrast madde ile idrar serbest hafif zincirleri arasındaki etkileşim nedeni ile tübüler obstrüksiyon gelişebilir (79).

NSAİ ilaçlar hiperkalsemi ve/veya hipovolemisi olan hastalarda böbrek hasarı riskini artırabilir. Bu nedenle MM'li hastalarda NSAİ tedavisinden kaçınılmalıdır.

Bifosfonatlar, MM ve litik kemik lezyonları olan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Bu ajanlardan bazıları akut tübüler nekroz (zoledronat) ve fokal ve segmental glomerüloskleroz (pamidronat) ile ilişkilendirilmiştir (80, 81).

MM tedavisinde kullanılan antimyelom ajanlardan bazıları böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin; immunmodülatör ajan olan lenalidomidin tedavi alan hastalarda akut böbrek hasarına neden olduğu gösterilmiştir (82). Bazı vakalarda lenalidomid ilişkili akut tübülointerstisyel nefrit ve fanconi sendromu bildirilmiştir (83). Proteazom inhibitörlerinden bortezomib , karfilzomib ve iksazomib ise nadir de olsa trombotik mikroanjiyopati (TMA) gelişimine neden olabilir. Ek olarak karfilzomib; prerenal azotemi, tümör lizisi benzeri sendrom ve akut tübüler nekroz gibi mekanizmalarla ABH'ya yol açabilir (84-86).

2.2.2.5 Amiloidoz

Amiloidoz ; Kongo red pozitif fibriler proteinlerin hücre dışı dokularda birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Ig ilişkili amiloidozda fibriller; hafif zincir (AL), ağır zincir (AH) veya hem hafif hem ağır zincirlerden (ALH) oluşabilir. Bunlar içerisinde en sık görüleni AL amiloidozdur (87). AL amiloidozda böbrek tutulumu

vakaların yaklaşık %70'inde görülür. Çoğunlukla asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkar.

2.2.2.6 Hafif Zincir Proksimal Tübülopatisi (LCPT)

LCPT plazma hücre diskrazilerinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Monoklonal hafif zincirler GFR'de bir azalmaya yol açmadan tübüler fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Hafif zincirler en çok proksimal tübüllerde birikime neden olur (88). LCPT'ye sıklıkla edinilmiş fanconi sendromu olarak bilinen glukozüri, aminoasidüri, fosfatüri, hipoürisemi ve proksimal renal tübüler asidoz (tip2) eşlik eder (89). Proksimal tübüler disfonksiyon, hafif zincir reabsorbsiyonunu azaltarak hafif zincirlerin distal tübüle taşınması artırır ve tübülde çökelmelerine sebep olur. Bunun sonucunda hafif zincir kast nefropatisi şiddetlendirebilir.

2.2.2.7 Diğer Nedenler

MM'da böbrek hasarının nadir diğer nedenleri arasında hiperviskozite, tip 1 kriyoglobulinemi, monoklonal immundepolanma hastalığı, monoklonal gamopati ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit, monoklonal gamopati ilişkili C3 glomerulopati sayılabilir. Ayrıca plazmositomlar, taşma proteinürisine bağlı gelişen silendirler, vertebral çökme fraktürlerine bağlı gelişen sinir hasarı sonucunda oluşan nörojenik mesane ve nefrolitiazis, postrenal akut böbrek hasarına neden olabilir (8).

2.2.3 Değerlendirme ve Teşhis

MM, SMM veya MGUS tanısı olan ve böbrek yetmezliği saptanan hastalarda böbrek hasarının etyolojisine yönelik ilk adım olarak aşağıdakiler değerlendirilir.

- Nefrotoksik maruziyet varlığı (örn. NSAID'ler, radyokontrast)
- Tam idrar tetkiki ve idrar sedimenti
- Serum kalsiyum, ürik asit ve fosfor düzeyi
- Serum ve idrar protein elektroforezi
- Serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi
- Serum serbest hafif zincir (SFLC) tahlili
- Renal Ultrason

Monoklonal gamopatisi olan hastalarda akut veya subakut böbrek hasarının değerlendirilmesinde idrar FLC ölçümünün yararı olmadığı için önerilmez.

Hiperkalsemi, hiperürisemi, nefrotoksik ajan maruziyeti, hipovolemi, obstruktif üropati gibi böbrek hasarının geri döndürülebilir nedenleri bulunmayan hastalarda ; serum FLC konsantrasyonu ≥ 1500 mg/L, 24 saat idrar protein elektroforezinde

monoklonal M proteini ve 24 saatlik idrarda nonalbuminürik proteinürisi olan hastalarda renal biyopsi yapılmadan hafif zincir kast nefropati tanısı konabilir. Bu hastalarda rutin olarak renal biyopsi önerilmez (90). Anormal idrar sedimenti, 24 saatlik idrarda albuminürik proteinürisi ve serum FLC konsantrasyonu <1500 mg/L olan hastalarda renal biyopsi yapılabilir.

2.2.4 Tedavi

MM'da akut veya subakut böbrek hasarında tedavi böbrek hasarının etyolojisine yöneliktir.

Hafif zincir kast nefropatisi olan hastalarda, kontrast madde, NSAİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) ve diüretikler dahil olmak üzere tüm potansiyel nefrotoksik ajanlar kesilir. Varsa hiperkalsemi düzeltilir. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa (konjestif kalp yemeziği, oligüri, anüri, hipervolemi gibi) günlük idrar çıkışı yaklaşık 3 litre olacak şekilde 100-150 ml/saat intravenöz veya oral hidrasyon başlanır. Bu uygulama tübül içerisindeki FLC konsantrasyonunu azaltır ve tübül lümeninde FLC çökmesini önler. Yararı her ne kadar tartışmalı olsa da idrar pH'ı asidik olan hastalarda izotonik sodyum bikarbonat ile volüm replasmanı yapılabilir. idrar pH'sını 7'nin üzerinde tutmak, monoklonal hafif zincirlerin asidik ortamda çökmesini azaltabilir (91). Plazma FLC konsantrasyonunu bir an önce düşürmek için bortezomib ve deksametazon bazlı anti-mielom tedavi başlatılır. Antimyelom tedavi olarak genç, performansı yüksek ve ek komorbiditeleri olmayan hastalarda üçlü rejim olan bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tercih edilir. Daha yaşlı, performansı düşük, ek komorbiditeleri olan hastalarda ikili rejim olan bortezomib-deksametazon (VD) tercih edilebilir (92). Bortezomib karaciğerde metabolize olan bir proteazom inhibitörüdür. Bu nedenle hafif zincir kast nefropatisi tedavisinde renal fonksiyonlardan bağımsız olarak etkili ve güvenli bir ajandır, glomerüler filtrasyon hızına göre doz ayarı gerekmez. Bu durum diyalize bağımlı hastalar için de geçerlidir. Ancak bu hasta grubunda ilaç uygulamalarının diyaliz sonrası yapılmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca bortezomib büyük miktarda monoklonal M protein üreten malign plazma hücrelerinin apoptozisine yol açarak proksimal tübülde hafif zincirlerin sebep olduğu inflamatuvar nekrozunu azaltır ve bu yolla böbrek fibrozisini önler (93). Altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diğer proteazom inhibitörleri (karfilzomib, ixazomib gibi), böbrek yetmezliğindeki kullanımı noktasında güvenilir verilerinin olmaması ve karfilzomib

kullanımının bazı hastalarda akut böbrek hasarı ve trombotik mikroangiopati ile ilişkilendirilmesi nedeni ile tercih edilmemektedir.(84-86). İmmünmodulator ajan olan lenalidomid ise renal yolla elimine edildiği için böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekir. Tedavi alan hastalarda akut böbrek hasarı, tübülointerstisyel nefrit ve fanconi sendromu ile ilişkilendirilmiştir (82, 83). Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı artmış miyelosupresyon ve trombositopeni riski ile ilişkilidir (94). Bu nedenle hafif zincir kast nefropatisi olan hastaların tedavisinde tercih edilmemektedir. Yalnızca borteomibe dirençli hafif-orta dereceli böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir.

Loop diüretikleri tübülde kast formasyonunu artırma riski nedeni ile sadece hipervolemisi olan hastalarda uygulanmalıdır. Bu tedavilere rağmen; hipervolemi, hiperkalemi, ciddi metabolik asidoz veya üremik semptomları olan hastalarda diyaliz başlatılmalıdır (4). Akut ve subakut böbrek hasarı olan hastalarda hemodiyaliz tercih edilir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve kronik diyalize ihtiyaç duyan hastalar için periton diyalizi de bir seçenektir.

Plazmada FLC'lerin uzaklaştırılması için plazmaferez veya yüksek geçirgen diyaliz gibi yöntemler kullanılabilir. Yüksek geçirgen diyaliz, standart yüksek akışlı diyalizörlerden daha büyük gözeneklidir ve yüksek boyutlu proteinlerin etkili bir şekilde geçişine izin verir. Gözenek boyutunun daha yüksek olması, plazmadan daha yüksek oranda FLC temizlenmesini sağlar (95). Yapılan çalışmalarda plazmadan FLC'lerin uzaklaştırılması için plazmaferez veya yüksek geçirgen diyaliz yöntemlerinin kullanımının faydası net olarak belirlenememiştir. Bu nedenle hafif zincir kast nefropatisinde bu yöntemlerin kullanımı halen tartışmalıdır (96-100). Ancak hayatta kalan hastalar arasında, diyaliz bağımlılığında olası bir gerileme söz konusu olması nedeni ile çoğu klinisyen hafif zincir kast nefropatisinde plazma FLC oranını düşürmek için bu yöntemlerden birinin kullanımını önermektedir.

Hafifi zincir kast nefropatisinde tipik plazmaferez rejimi; replasman sıvısı olarak albümin kullanılarak, 7-10 gün içerisinde 5-7 seans olacak şekilde uygulanır. Ancak uygulanacak plazmaferez seansı ve süresi, serum FLC ölçümlerine göre artırıp azaltılabilir. Plazmaferez ile serum FLC oranında %50-60'lık bir düşüş hedeflenmelidir. Yapılan çalışmalar, bu seviyedeki FLC düşüşünün, böbrek fonksiyonlarında daha yüksek iyileşme olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (101). Eğer hastada aynı anda diyaliz ihtiyacı da gelişmişse diyaliz, plazmaferez ile

uygulanan sitrat antikoagülasyonunun neden olduğu alkalemiyi düzelteceği için plazmaferezden sonra yapılmalıdır.

Plazmaferezde olduğu gibi, yüksek geçirgen hemodiyalizde amaç, serum FLC seviyesinde mümkün olan en iyi (yüzde 50 ila 60 veya daha fazla) azalmayı elde etmektir. Yüksek geçirgen hemodiyalizle tedavi edilen hastalarda, daha büyük membran gözeneklerinden albümin kaybına bağlı hipoalbüminemi gelişebilir. Bu nedenle her diyaliz seansının başında serum albümin seviyesi ölçülmeli, düşükse diyaliz tamamlandıktan sonra intravenöz albümin uygulanmalıdır.

Son dönem böbrek yemezliğine ilerleyen hastalar hemodiyaliz veya periton diyalizi ile tedavi edilebilir. MM'da böbrek nakli ile ilgili veriler ise vaka raporları ile sınırlıdır. 4 hastadan oluşan küçük bir seride, antimyelom tedavi ve OKHN ile en az VGPR (çok iyi kısmi yanıt) elde edilen hastalarda böbrek naklinin mümkün olabileceği gösterildi (102). Yapılan bu çalışmada böbrek naklinden 1 yıl sonra tüm hastaların allogreftleri işlevsel durumda tespit edilmiş. Yalnızca bir hastada myelom nüksü gelişmiş ancak antimyelom tedaviye iyi yanıt verdiği gösterilmiş. Sonuç olarak böbrek nakli, başarılı OKHN geçiren ve antimyelom tedavi ile sıkı bir tam yanıt elde edilen iyi seçilmiş vakalarda bir seçenek olabilir.

2.3 Plazmaferez

2.3.1 Tanım ve Tarihçe

Plazmaferez; kandaki büyük moleköl ağırlıklı istenmeyen bileşenlerin (immünglobulinler, otoantikolar, toksinler, sitokinler, immun kompleksler, lipoproteinler, hormonlar vb.) ekstrakorporeal bir filtreleme sistemi gerçekleştiren cihaz yardımı ile hasta plazmasından ayrılarak yerine tercih edilen bir replasman sıvısının (taze donmuş plazma veya albümin) konulmasını sağalayan, terapötik bir yöntemdir (103).

İlk kez 17.yy ikinci yarısında Dr. Richard Lower tarafından köpekler üzerinde uygulanan aferez işleminden bahsedilmiştir. 1902 yılında Fransa'da, 1914 yılında Rusya'da plazmaferez uygulamalarından bahsedilse de ilk terapötik plazmaferez uygulaması; 1960 yılında hiperviskozite sendromu olan bir hastada, Dr.Solomon ve Dr.Fahey tarafından gerçekleştirilmiştir (104). Bu ilk terapötik aferez denemeleri sonrası 1971'de Dr.Cohn ve ekibi tarafından ilk trombositaferez, 1972'de ise Mr.

Judson ve ekibi tarafından ilk lökositaferez işlemi gerçekleştirilmiştir (105). 1972'de Cobe tarafından aralıklı akımla işlem gerçekleştiren aferez cihazları üretilmiştir. Ancak aralıklı akımla çalışan ilk cihazlarda ekstrakorporeal kan hacminin yüksek olmasından dolayı hipovolemi ve buna bağlı komplikasyon görülme riski daha yüksekti. Fenwall tarafından ise sürekli akımla işlem yapan ve ekstrakorporeal kan hacminin 200 ml olduğu aferez cihazlarının üretilmesi ile bu komplikasyonlar daha az görülmeye başlanmıştır. 1979 yılında ise bilgisayar programlarının da desteği ile daha üst model aferez cihazları geliştirilmiştir. 1980'lere gelindiğinde bu teknoloji geliştirilerek pozitif seleksiyon cihazları üretilmiştir. 20. yy'ın sonlarına doğru ise ekstrakorporeal fotoimmunoterapi cihazı, immunadsorbsiyon uygulamaları ve lipid aferez işlemleri için kullanılan cihazlar piyasaya sürülmüştür.

2.3.2 Aferez Tipleri

2.3.2.1 İşlemin Yapıldığı Kişiye Göre Aferez Tipleri

Plazmaferez uygulamaları, uygulanan kişiye göre; hastalara yapılan terapötik aferez ve sağlıklı kişilere uygulanan donör aferezi olarak ikiye ayrılır. Sağlıklı vericilerden kan bileşenlerinin toplandığı donör aferezinde, toplanan kan bileşenine göre; plazmaferez, sitaferez (trombositaferez, eritrositaferez, granülositaferez, lenfositaferez) ve periferik kök hücre aferezi (otolog, allojenik) olmak üzere üçe ayrılır. Hasta bireylere tedavi amaçlı uygulanan terapötik aferez işlemleri ise; sitaferez (lökoferez, eritrosit değişimi, trombositaferez), komponent değişimi (terapötik plazma değişimi), plazma immunmodulatuvar tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoferez, immunadsorbsiyon, reoferez, kaskad filtrasyon) şeklinde başlıklara ayrılır (106).

Tablo 2.9. Uygulanan Kişiyeye Göre Aferez Tipleri

DONÖR AFEREZİ	TERAPÖTİK AFEREZ
1)Plazmaferez	1)Sitaferaz • Lökoferez • Eritrositaferaz • Trombositaferez
2)Sitaferaz • Trombositaferez (Trombosit ayırma ve toplama işlemi) • Eritrositaferaz(eritrosit ayırma işlemi) • Granulositaferaz(Granulosit ayırma ve toplama işlemi) • Lenfositaferez(Lenfosit ayırma ve toplama işlemi)	2)Komponent Değişimi • Terapötik plazma değişimi
3)Periferik kök hücre aferezi • Allojenik • Otolog	3)Plazma immunmodulator Tedavi • Lipid aferezi • İmmunadsorbsiyon • Reoferez • Kaskad filtrasyon • Ekstrakorporeal fotoferez

2.3.2.2 Yapılan İşlem ve Uzaklaştırılan Bileşene Göre Aferez Tipleri

2.3.2.2.1 Sitaferaz

A) Lökoferez

Granulositaferaz: Sağlıklı donörden granulosit toplama işlemidir. Nötropenik hastaların tedavisinde granulosit replasmanı uygulanabilir.

Terapötik Lökoferez: Hematolojik malignitelerde; taşikardi, göğüs ağrısı, nefes darlığı, nörolojik semptomlar gibi akut lökoz düşündürülen klinik bulguların varlığında uygulanabilir (107).

Periferik Kök Hücre Aferezi: Bazı hematolojik malignite veya solid tümörlerin tedavisinde otolog veya allojenik kemik iliği transplantasyonunda kullanılmak üzere periferik kandan kök hücre toplama işlemine verilen addır.

B) Eritrositaferez

Tam kandan eritrositlerin ayrıştırılarak kalan kanın periferik dolaşıma geri verildiği yöntemdir. Eritrosit toplanması için donöre veya hasarlı eritrositlerin neden olduğu dolaşım bozukluğunu gidermek için hasta bireylere terapötik amaçlı uygulanabilir. Polistemia vera, malarya, orak hücreli anemi, herediter hemokromatozis gibi durumlarda uygulanabilir (108).

C) Trombositaferez

Donör tam kanından trombositleri ayırmak için kullanılabileceği gibi, polistemia vera, esansiyel trombositoz, kronik myeloid lösemi gibi trombositozla giden kronik myeloproliferatif hastalıklarda terapötik olarak uygulanabilir (109).

2.3.2.2.2 Komponent Değişimi

Terapötik Plazma Değişimi(TPD)

Terapötik plazma değişiminde temel hedef, patolojik maddelerin plazmadan uzaklaştırılması ile vücuda verdiği hasarın azaltılması ve patolojik sürecin tersine dönmesinin sağlanmasıdır. Terapötik aferez işleminde kan, plazma ve hücresel elemanlar olarak bileşenlerine ayrılır. Patolojik maddeleri içeren plazma, ekstrakorporeal yöntemle hastadan uzaklaştırılır ve yerine albümin veya taze donmuş plazma ile replasman sıvısı olarak yerine konur. Bu işlemde genellikle kısa etkili bir antikoagulan olan sitrat kullanılır.

2.3.2.2.3 Plazmamodulator/İmmunoterapi Tedavi

A)LDL Aferezi: LDL aferezi; LDL, lipoprotein (a) ve VLDL dâhil olmak üzere dolaşımdaki apo-B içeren lipoproteinlerin ekstrakorporeal olarak uzaklaştırılması işlemidir. Dekstran sülfat selüloz adsorpsiyonu, heparin ile indüklenen ekstrakorporeal LDL kolesterol çökeltmesi, immünoadsorpsiyon ve lipoproteinlerin çift filtrasyon plazmaferezi gibi çoklu aferez çeşidi mevcuttur(110)

B)İmmünoadsorpsiyon: İmmünoadsorpsiyon, ekstrakorporeal yöntemle hastanın plazmasındaki IgG fraksiyonunun azaltılmasıdır. Plazmaferez ile kıyaslandığında, daha büyük hacimlerde plazma işlenir ve prosedür immünoadsorpsiyona göre daha

verimlidir. Hiperimmünize olan hastalarda (akut humoral rejeksiyon gelişen böbrek tranplantasyonları, good-pasture sendromu, hızlı ilerleyen glomerulonefritler ve hemofililerde gelişen otoantikörler gibi) antikörlerin temizlenmesi amacıyla bu yöntem tercih edilebilir (111).

C)Reoferez: Yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin (fibrinojen, von willebrant faktör, fibronektin, dolaşımdaki immun kompleksler vb.) plazmadan uzaklaştırılması işlemidir. Bu işlem kan ve plazma viskozitesinin yanı sıra eritrosit ve trombosit agregasyonunu azaltır (112).

D) Kaskad Filtrasyon/ Double filtrasyon plazmaferez: İki işlem de filtrasyon selektif ayırma işlemidir. Plazma, filtre ile ayrılırsa işlem double filtrasyon plazmaferez; santrifüj ile ayrılırsa kaskad filtrasyon olarak adlandırılır.

E)Ekstrakorporeal Fotoferez: Daha çok kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında kullanılan lökoferez bazlı bir tedavidir. Ekstrakorporeal fotoferez, kemik iliği transplantasyonunun komplikasyonu olan graft versus host hastalığını tedavisinde de kullanılabilir (113).

Tablo 2.10. Terapötik Aferez İşlemi İle Uzaklaştırılan Maddeler

Uzaklaştırılan Madde	Hastalıklar
Antikörler	<ul style="list-style-type: none">▪ Sistemik Lupus Eritematozus▪ Myastenia Gravis▪ Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı▪ Trombotik Trombositopenik Purpura▪ Sistemik Tutulumlu Vaskülitler▪ İdiopatik inflamatuvar miyopatiler▪ Şiddetli İmmun Trombositopeni▪ Şiddetli Otoimmün Hemolitik Anemi▪ Şiddetli Soğuk Aglütinin Hastalığı▪ Şiddetli Pemfigus Vulgaris
İmmunglobulinler	<ul style="list-style-type: none">▪ Multiple Myelom▪ Hiperviskozite Sendromu▪ Waldenström makroglobulinemisi
Dolaşan immun kompleksler	<ul style="list-style-type: none">▪ İmmun Kompleks Aracılı Glomerulonefritler▪ Sistemik Lupus Eritematozus▪ Sistemik Tutulumlu Vaskülitler

Lipoproteinler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperlipidemi
Proteine Bağlı maddeler, Toksinler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tirotoksikoz
Sitokinler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Çoklu Organ Yetmezliği İle Birlikte Olan Sepsis
Eritrositler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orak Hücreli Anemi
Lökositler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperlökositoz ve Lösemik Lökostaz
Trombositler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polistemia Vera ▪ Esansiyel Trombositoz ▪ Kronik Myeloid Lösemi
Parazitler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sıtma ▪ Babesiyoz

2.3.3 Aferez Yöntemleri

2.3.3.1 Santrifüj Yöntemi

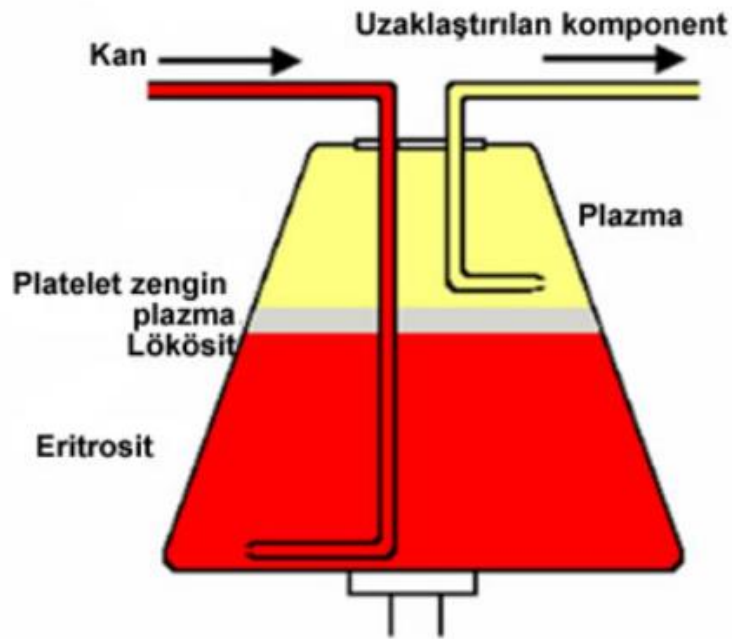
Bu yöntemde, kanın bileşenlerine ayrılması, santrifüj esnasında meydana gelen merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması esasına dayanmaktadır. Bir tüp içerisinde kan santrifüj edilecek olursa, özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak dizilir. Hematolojik tedavilerde (sitaferes) esas olarak santrifugal yöntem kullanılır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilir. Üretici firmaların kendi cihazları için tasarladıkları değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile tanımlanmaktadır (114).

Santrifüj yönteminde, aralıklı (intermittan) akım tekniği ve sürekli akım tekniği olmak üzere iki farklı teknik bulunmaktadır.

Aralıklı(intermittan) akım tekniğinde; santrifüj bölümüne alınan kan komponentlerine ayrıldıktan sonra istenen komponent bir torbada tutulmakta ve geri kalan komponentler hasta veya donöre geri verilmektedir. Bu işlem döğü şeklinde tekrarlanır. İntermittan akım yöntemi ile çalışan cihazların olumlu özellikleri arasında, tek giriş/çıkış olması ve kolay taşınabilir olması yer alırken; fazla ekstrakorporeal

volüm alması ve işlemin uzun sürmesi, olumsuz yönleri olarak sayılabilir. İşlem için fazla miktarda ekstrakorporeal volüm alması, riskli donör ve hasta grubunda hipovolemi riskini artırır.

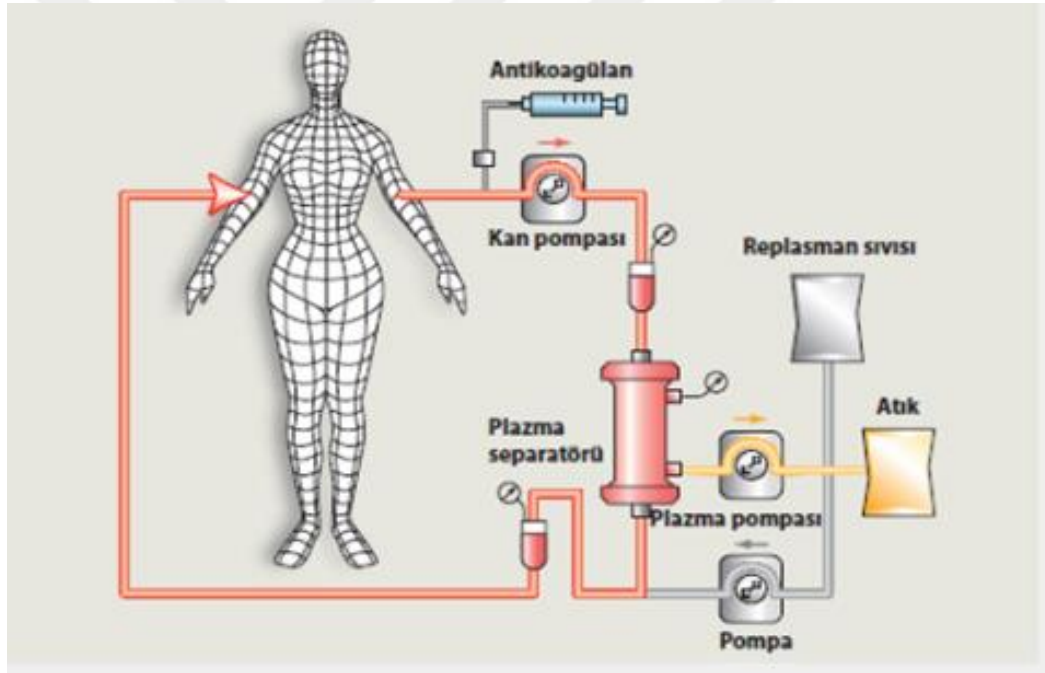
Sürekli akım tekniğinde; çoğunlukla iki damar yolu (alış ve dönüş) kullanılmaktadır. Antikoagülan ile karıştırılarak hastadan alınan kan, bir yandan sürekli olarak santrifüj bölümüne aktarılırken burada merkez kaç kuvvetinin etkisiyle birbirinden ayrılan kan komponentleri belirli noktalardan sürekli olarak çekilmektedir. Böylece toplanması istenen komponent torbada kalırken geri kalan komponentler dönüş yolundan hasta veya donöre sürekli olarak geri verilmektedir. Sürekli akım yöntemi ile çalışan cihazların olumlu özellikleri arasında, işlem süresinin kısa olması ve az ekstrakorporeal hacim ile işlemin gerçekleştirilebilmesi yer alırken; çift damar yolu gereksinimi ve kullanılan cihazların büyüklüğü nedeni ile taşınabilir olmaması, olumsuz yönleri olarak sayılabilir.



Şekil 2.9. Santrifüj yöntemi ile aferezin şematik görünümü

2.3.3.2 Filtrasyon Yöntemi

Filtrasyon yöntemi ile yapılan aferezde; içerisinde küçük delikler (porlar) bulunan yarı geçirgen bir membran kullanılarak, en küçük bileşenler (genellikle plazma), daha büyük bileşenlerden (genellikle hücresel komponentler) ayrılır. Membranlar, içi boş fiber(hollow fiber) veya düz bir plaka şeklinde olabilir. Düz plakada plazma, membrandan geçerken; hücresel elemanlar donöre/hastaya geri verilmek üzere membranın iç kısmında kalır. İçi boş filtre (hollow fiber) ise sert bir silindir içine yerleştirilmiş olan duvarlarında delikler olan kamışlardan oluşur. Filtrasyon sistemleri tüm kanı filtrasyon odacığına pompalar ve dışa çıkmasına izin vermez. Bu da plazmayı porlardan geçmeye zorlar. Hücresel elemanlar dışarı çıkar ve donöre/hastaya geri verilir. Plazma ise filtrenin dışarı çıkış kısmından ayrı olarak toplanır (115).

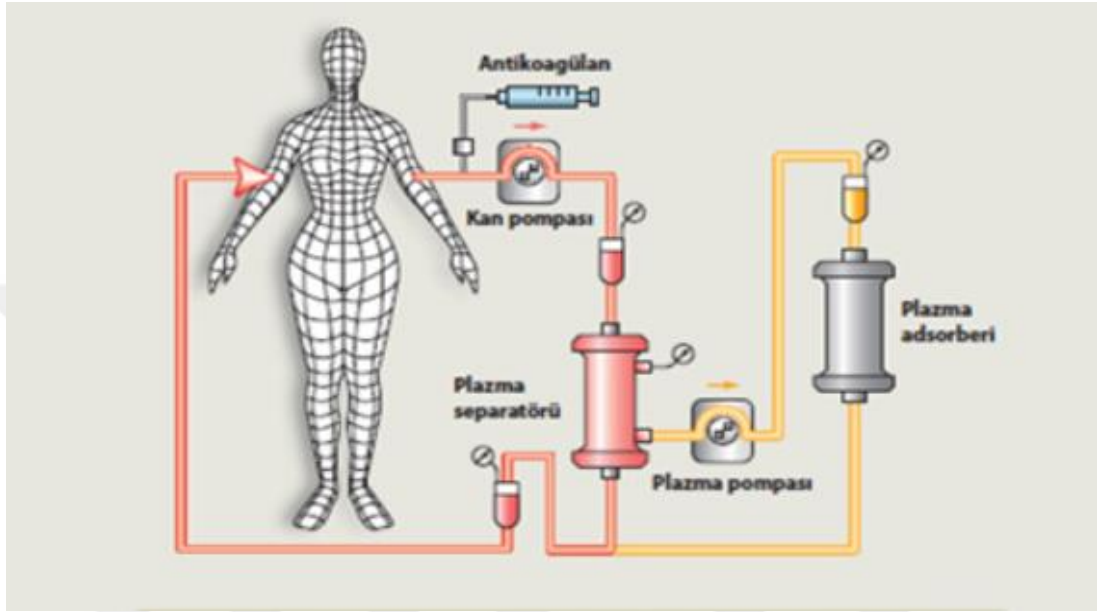


Şekil 2.10. Filtrasyon yöntemi ile aferezin şematik görünümü

2.3.3.3 Adsorbsiyon İle Ayırma Yöntemi

İmmünoadsorpsiyon, spesifik kan grubu antikorlarını kandan uzaklaştıran bir yöntemdir. Santrifüj ve filtrasyon yöntemlerine affinite kromatografi prensibi eklenerek spesifik zararlı yapılar vücut dışına alınır. Bu sistemde bir matriks içinde bulunan antijen, antikor, dekstran sülfat ya da heparin gibi maddeler kandaki spesifik yapıları bağlayarak uzaklaştırılır. Piyasada, farklı bir aktif bileşene sahip olan ve ilgili

moleküllerde seçiciliğe izin veren çok sayıda cihaz/sütun mevcuttur. Bu yöntemde, kan önce plazma filtresine geçer. Plazma daha sonra hastaya dönmeden önce immünoadsorbsiyon kolonuna geçer. Plazma bir sütundan geçerken, ikinci sütun yeniden düzenlenmektedir. İlk sütun doymun hale geldiğinde akış, ikinci sütuna geçer ve ilk sütun daha sonra yeniden düzenlenir.



Şekil 2.11. Adsorbsiyon yöntemi ile aferezin şematik görünümü

2.3.4 Aferezde Kullanılan Replasman Sıvıları

Aferez işlemlerinde; plazma değişimi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, oluşan volüm açığını gidermek için replasman sıvısı kullanılarak yerine konması gerekir. Replasman sıvısı olarak elektrolit çözeltileri(%0.9 NaCl veya Ringer-laktat), jelatin, hidroksietilnişasta, albümin ve taze donmuş plazma(TDP) kullanılabilir (116). Hangi replasman sıvısının kullanılacağı; plazma değişimine yol açan hastalığın patofizyolojisi, hastanın değişim sıvısına olan toleransı, değişim sıvısının mevcudiyeti ve maliyeti, değiştirilecek plazma volümünün miktarı gibi faktörlere bağlı değişiklik gösterebilir.

Pıhtılaşma faktörleri, antitrombin-III ve kompleman gibi plazma proteinlerinin eksikliği olan durumlarda TDP tercih edilir. Toksik ve metabolik hastalıklarda ise albümin ve kristaloidler tercih edilebilir. Vücuttan uzaklaştırılmak istenen patojenik madde, antijen-antikor kompleksleri gibi kan viskozitesi artıran bir madde ise

replasman sıvısı olarak düşük konsantrasyona sahip seyreltilmiş albümin çözeltisi kullanımını daha uygundur (116).

Replasman sıvılarının birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları Tablo 2.11’de gösterilmiştir.

Tablo 2.11. Replasman Sıvılarının Avantaj ve Dezavantajlarının Karşılaştırılması

REPLASMAN SIVISI	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
TDP	<ul style="list-style-type: none">✓ Düşük maliyet✓ Pıhtılaşma faktörleri, immunglobulin, kompleman gibi proteinleri içerir.	<ul style="list-style-type: none">▪ Hepatit-HIV bulaş riski▪ Sitrata bağlı hipokalsemi▪ Tolere edilememe riski▪ İzoinmunizasyon riski
Albumin	<ul style="list-style-type: none">✓ Hepatit-HIV riski yok✓ İyi tolere edilir✓ Onkotik basıncın korunması	<ul style="list-style-type: none">▪ Yüksek maliyet▪ Pıhtılaşma faktörleri içermemesi▪ Otoantikörlerin rebaund sentezi riski▪ Antitrombin 3 düzeyinde düşme riski
Kristaloidler	<ul style="list-style-type: none">✓ Hepatit-HIV riski yok✓ İyi tolere edilir✓ Düşük maliyet✓ Allerjik reaksiyon riski düşük	<ul style="list-style-type: none">▪ Düşük onkotik basınç▪ Pıhtılaşma faktörleri içermemesi▪ Otoantikörlerin rebaund sentezi riski

2.3.5 Antikoagulasyon Yöntemleri

Aferez işlemlerinde, ekstrakorporeal kanın; kateter, taşıyıcı sistemler ve cihazda yabancı cisimlere temasıyla trombositlerin aktifleşmesi sonucu tromboz ve pıhtılaşmaya yatkınlık oluşur. Bu nedenle işlemin hangi teknikle yapıldığına bakılmaksızın antikoagulasyon gerekir. En sık kullanılan antikoagulanlar; sitrat ve heparindir.

Sitrat, ekstrakorporeal alanda iyonize kalsiyuma bağlanarak protrombinden trombin oluşumunu önler. Vücutta metabolize edildiği için kanamaya yatkınlık oluşturmaz. Hastalarda sitrat metabolizmasını bozan karaciğer, böbrek yetmezliği gibi bir durum

varsa, işlem öncesi serum kalsiyum düzeyinde dengesizlik mevcutsa ve replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılacaksa sitrat toksisitesi yönünden dikkatli olunmalıdır. Sitrata bağlı görülen komplikasyonlar, genellikle hipokalsemi ilişkilidir. Hipokalsemiye bağlı olarak disestezi, tetani, kardiyak aritmiler görülebilir. Bu komplikasyonların görülme riski verilen sitrat dozu ve veriliş hızı ile doğru orantılıdır. Komplikasyon gelişimini önlemek için, işlem sırasında sitrat dozu 1,0-1,8 mg/kg/dk arasında tutulmalı ve profilaktik kalsiyum replasmanı yapılmalıdır (117, 118).

Heparin ekstrakorporeal alanda etkili olduğu gibi vücutta da etkilidir. Kanamaya yatkınlık yaratması, heparine bağlı trombositopeni gelişme riski ve kullanıldığı işlemlerde toplanan kan ürünlerinin 24 saat içinde transfüze edilmesi gerekliliği, heparin kullanımını kısıtlayan faktörlerdendir. Plazmaferezin membran aracılı filtrasyon yöntemi ile yapılması durumunda ise antikoagülasyon için heparin tercih edilir. Bunun nedeni, bu teknikte çok daha fazla kan hacmi ile işlem yapıldığından yüksek doz sitrata maruziyetin ve sitrat ilişkili komplikasyon gelişiminin önüne geçmektir (119).

2.3.6 Aferez İşlemi İçin Damar Yolu Seçimi

Başarılı bir aferez işlemi için alış ve verişin rahat sağlanabilmesi adına uygun çapta damar yolu bulunması gerekir. Geniş ve dayanıklı iki adet periferik ven kullanılabilir ancak yeterli kan akımının sağlanabilmesi için en ideal yöntem santral venöz kataterdir. Bunun için genellikle hemodiyaliz katateri tercih edilir.

2.3.7 Aferez İşlemlerinde Plazma Volümü Hesaplama

Büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ile intertisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Buna göre herhangi büyük molekül ağırlıklı bir maddenin plazmadan uzaklaştırılması birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir. Bir tur plazma volümü değişimi plazmadaki makromolekül seviyesini %60'a, 1,5 plazma volümü değişimi ise %75'e kadar düşürür. Tek seansta birden çok plazma değişimi, işlem süresini uzatarak hasta toleransını azaltmakta ve yüksek maliyete sebep olmaktadır. Bu sebeple seans başına 1-1,5 plazma volümü değişimi yapmak daha uygundur (120).

Plazma volümü aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Plazma volümü (L)} = 0.07 * \text{Vücut ağırlığı (kg)} * (1 - \text{hematokrit}) \quad (121)$$

Örneğin; Vücut ağırlığı 60 kg, hematokrit %36 olan bir kişide ,

Plazma volümü = $0,07 * 60 * (1-0,36) = 2,68$ litredir.

Replasman sıvısı olarak albümin kullanılacaksa, albümin düzeyi 3,5 gr/dl hedeflenir ve $26,8 * 3,5 = 93,8$ gr albümin gerekir.%20'lik 100 cc insan albümin çözeltisinin 1 flakonu 20 gr albümin içermektedir. Bu nedenle bu plazma değişimi için gerekli olan albümin miktarı yaklaşık olarak 5 flakondur.

Replasman sıvısı olarak TDP kullanılacaksa, 1 ünite TDP 250 cc olduğundan $2680/250=10,72$, yani yaklaşık olarak 11 ünite TDP'ye ihtiyaç vardır.

2.3.8 Aferez Endikasyonları

Terapötik Aferez işlemleri çoğunlukla nörolojik, otoimmün ve hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılır.

American Society for Apheresis (ASFA), plazmaferez ile tedavi edilen durumları 4 kategoriye ayırmıştır:

- Kategori 1: Bağımsız veya diğer tedavilerle birlikte aferezin birinci basamak tedavi olarak önerildiği durumlar.
- Kategori 2: : Bağımsız veya diğer tedavilerle birlikte aferezin ikinci basamak tedavi olarak önerildiği durumlar.
- Kategori 3: Aferez tedavisinin yeterince test edilmediği, optimum yararının belirlenemediği durumlar.
- Kategori 4: Yapılan kontrollü çalışmalarda aferez tedavisinin yararının gösterilemediği durumlar

Derecelendirme önerisi ise şu şekildedir:

- ✓ Sınıf 1A: Güçlü öneri, yüksek kalitede kanıt
- ✓ Sınıf 1B: Güçlü öneri, orta kalitede kanıt
- ✓ Sınıf 1C: Güçlü öneri, düşük veya çok düşük kalitede kanıt
- ✓ Sınıf 2A: Zayıf öneri, yüksek kalitede kanıt
- ✓ Sınıf 2B: Zayıf öneri, orta kalitede kanıt
- ✓ Sınıf 2C: Zayıf öneri, düşük veya çok düşük kalitede kanıt

2023 yılında yayımlanan güncel ASFA kılavuzunun terapötik aferez işlemleri için klinik endikasyonları Tablo 2.12'de gösterilmiştir (122).

Tablo 2.12. Terapötik Aferez ve Sitaferiz Prosedürleri için ASFA 2023 Endikasyonları

ENDİKASYON	YÖNTEM	KATEGORİ	KANIT
Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)	TPE	II	2C
Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (Guillain-Barré sendromu)	TPE	I	1A
Otoimmün Disotonomi	TPE	III	2C
Myastenia Gravis			
• Akut, kısa süreli tedavi	TPE/DFPP/IA	I	1B
• Kronik, uzun süreli tedavi	TPE/DFPP/IA	II	2B
Eaton Lambert Myastenik Sendromu	TPE	II	2C
Multiple Skleroz			
• Akut atak/Nüks	TPE/IA	II	1A/1B
• Kronik	TPE/IA	III	2B
Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar	TPE/IA	III	2C
Nöromiyelit Optik Spekturum Bozuklukları (NMOSD)			
• Akut Atak/Nüks	TPE/IA	II	1B/1C
• Kronik	TPE	III	2C
Kronik Kazanılmış Demiyelinizan Polinöropatiler			
• IgG/IgA/IgM ilişkili	TPE	I	1B
• Anti-miyelin ile ilişkili glikoprotein	TPE	III	1C
Kronik Fokal Ensefalit (Rasmussen Ensefaliti)	TPE/IA	III	2C
Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (CIDP)	TPE/IA	I	1B
Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri	TPE	III	2B
Wilson Hastalığı, Fulminan	TPE	I	1C
Akut Karaciğer Yetmezliği	TPE	III	2B
	TPE-HV	I	1A
Alzheimer Hastalığı, hafif veya orta	TPE	III	2A
Kemik İliği Transplantasyonu, ABO Uyumsuz			
Kemik İliğinden Elde Edilen Başlıca ABO uyumsuz Hematopoietik Hücreler	TPE	II	1B
Aferezle Elde Edilen Başlıca ABO Uyumsuz Hematopoietik Hücreler	TPE	II	2B

Aferezle Elde Edilen Minör ABO uyumsuz Hematopoitik Hücreler	RBC Değişimi	III	2C
Saf Eritrosit Aplazisi	TPE	III	2C
Kemik İliği Transplantasyonu, HLA Duyarsızlaştırma	TPE	III	2C
Kalp Transplantasyonu			
• Hücrel Rejeksiyon	ECP	II	1B
• Humoral Rejeksiyon	TPE	III	2C
• Rejeksiyon Proflaksisi	ECP/TPE	II	2A/1C
• Desensitizasyon	TPE	II	1C
Böbrek Transplantasyonu, ABO Uyumlu			
• Humoral Rejeksiyon	TPE/IA	I	1B
• Desensitizasyon/Proflaksi, Canlı Donör	TPE/IA	I	1B
Böbrek Transplantasyonu, ABO uyumsuz			
• Humoral Rejeksiyon	TPE/IA	II	1B
• Desensitizasyon, Canlı Donör	TPE/IA	I	1B
Karaciğer Transplantasyonu			
• Humoral Rejeksiyon	ECP/TPE	III	2B/2C
• Desensitizasyon, ABO Uyumsuz Canlı Donör	TPE	I	1C
Akciğer Transplantasyonu			
• Kronik Allogreft Disfonksiyonu	ECP	II	1C
• Bronşiolitis Obliterans Sendromu	ECP	II	1C
• Humoral Rejeksiyon	TPE	III	2C
• Desensitizasyon	TPE	III	2C
Bağırsak Transplantasyonu Humoral Rejeksiyon, Desensitizasyon	TPE	III	2C
Anti-glomerüler Bazal Membran Hastalığı (Goodpasture Sendromu)			
• Diffüz alveolar hemoraji	TPE	I	1C
• Diyaliz bağımsız	TPE	I	1B
• Diyaliz bağımlı, diffüz alveolar hemoraji yok	TPE	III	2B
Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA)			
• Şiddetli, Sıcak Tip OİHA	TPE	III	2C
• Şiddetli, Soğuk Aglutinin Hastalığı	TPE	II	2C
İmmün Trombositopeni, dirençli	TPE/IA	III	2C
Trombotik Mikroanjiopati			
• Trombotik Trombositopenik Purpura(TTP, Adamts 13 eksikliği)	TPE	I	1A

• Hemolitik Üremik Sendrom(HÜS, Shiga toksini üreten E. Coli kaynaklı)	TPE/IA	III	2C
• Faktör H Otoantikolarına Bağlı Kompleman Aracılı	TPE	I	2C
• Gebelik İlişkili, şiddetli preeklampsi	TPE	III	2C
• Transplantasyon İlişkili	TPE	III	2C
Multipl Myelom Kast Nefropatisi	TPE	II	2B
Kutanöz T Hücreli Lenfoma			
• Eritrodermik Mukozis Fungoides/Sezary Sendromu	ECP	I	1B
• Eritrodermi olmadan Mukozis Fungoides	ECP	III	2B
Greft Versus Host Hastalığı			
• Akut	ECP	II	1B
• Kronik	ECP	II	1B
Hemofagositik Lenfositosis	TPE	III	2C
Hipergamaglobulinemik Hiperviskozite	TPE	I	1B
Heparin İlişkili Trombositopeni	TPE	III	2C
Babesiosis, şiddetli	RBC Değişimi	III	2C
Sıtma, şiddetli	RBC Değişimi	III	2B
Eritrosit Alloimmünizasyonu, Gebelik Komplikasyonları			
• Fetüs ve Yenidoğanın Hemolizi	TPE	III	2C
• Transfüzyon Sonrası Rh Alloimmünizasyon Profilaksisi	RBC Değişimi	IV	2C
Orak Hücreli Anemi			
• Akut Stroke	RBC Değişimi	I	1C
• Akut Göğüs Sendromu, şiddetli	RBC Değişimi	II	1C
• Diğer Akut Komplikasyonlar	RBC Değişimi	III	2C
• Stroke Profilaksisi	RBC Değişimi	I	1A
• Gebelik	RBC Değişimi	II	2B
• Tekrarlayan Vazokluziv Atak	RBC Değişimi	II	2B
• Preoperatif Yönetim	RBC Değişimi	III	2A
Polistemia Vera	Eritrositaferez	I	1B
Sekonder Eritrositoz	Eritrositaferez	III	1C
Hereditör Hemokromatozis	Eritrositaferez	I	1B
Hiperlökositoz, Akut Lökoz	Lökositaferez	III	2B
Semptomatik Trombositoz	Trombositaferez	II	2C
Proflaktik veya Sekonder Trombositoz	Trombositaferez	III	2C
Eritropoietik Protoporfiri, Karaciğer Hastalığı	TPE/RBC değişimi	II	2C
Ailesel Hiperkolesterolemi	TPE	II	1B
Çoklu Organ Yetmezliği ile Birlikte Sepsis	TPE	III	2C

Hipertrigliseridemik Pankreatit			
• Akut, ciddi, semptomatik	TPE/LA	III	1C
• Nüksün önlenmesi	TPE/LA	III	2C
Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)			
Renal Transplant Sonrası Nüks	TPE/IA	I	1B
Steroid Dirençli FSGS	TPE	III	2C
IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı)			
• Kronik, ilerleyici	TPE	III	2C
• Kresentik	TPE	III	2B
Nefrojenik Sistemik Fibrozis	ECP/TPE	III	2C
Tirotoksikoz, Tiroid Fırtınası	TPE	II	2C
Otoimmün Tiroidit ile İlişkili Steroide Duyarlı Ensefalopati	TPE	II	2C
Sistemik Lupus Eritematozus(SLE), Ciddi Komplikasyonlar	TPE	II	2C
ANCA İlişkili Vaskülit			
• Granulomatöz Polianjitis (Wegener)	TPE	III	1B
• Mikroskobik Polianjit	TPE	III	1B
• Eozinofilik Granulomatöz Polianjit (Churg- Strauss)	TPE	III	2C
Henoch-Schönlein Purpurası (IgA Vaskülit), Hızlı ilerleyen Glomerulonefrit(RPGN), Şiddetli Ekstrarenal Bulgular	TPE	III	2C
Poliarteritis Nodoza, Hepatit B İlişkili	TPE	II	2C
Kawasaki Hastalığı	TPE	III	2C
Sistemik Skleroz	ECP	III	2A
	TPE	III	2C
İdiopatik İnflamatuvar Miyopatiler			
• Amiyopatik Dermatomyozit	TPE	III	2B
• Anti-sentetaz Sendromu			
• İmmun Aracılı Nekrotizan Miyopatiler			
Pemfigus Vulgaris, şiddetli	TPE	III	2B
	IA/ECP/DFPP	III	2C
Psöriazis, yaygın püstüler	ECP	III	2B
	TPE	IV	2C
Toksik Epidermal Nekroz (TEN), şiddetli	TPE	III	2B
Katastrofik Antifosfolipid Antikor Sendromu	TPE	I	2C

Doz Aşımı veya Zehirlenme			
• Mantar Zehirlenmesi	TPE	II	2C
• Diğer (aşırı doz ilaç vb)	TPE	III	2C
Kriyoglobulinemi, şiddetli ve semptomatik	TPE/DFPP	II	2A
	IA	II	2B
Pıhtılaşma Faktörü Eksikliği ve İnhibitörleri	IA	III	2B
	TPE	III	2C

TPE: Terapötik Plazma Değişimi, IA:İmmunadsorbsiyon,TPE-HV:Yüksek Hacimli Terapötik Plazma Değişimi, ECP:Ekstrakorporeal Fotoferez, DFFP: Double Filtrasyonlu Plazmaferez, RBC:Kırmızı Kan Hücresi(Eritrosit)

2.3.9 Aferez Komplikasyonları

Aferez genel anlamda güvenli bir işlem olarak kabul edilse de, seçilen replasman sıvısının çeşidi ve miktarına, damar yolu erişimine, işlemde kullanılan antikoagülana ve cihazın kendisine bağlı olarak bazı komplikasyonlar görülebilmektedir.(119) (Tablo 2.13)

Tablo 2.13. Aferez İşlemlerine Bağlı Komplikasyonlar

1) Replasman Sıvısının Çeşidine Bağlı Komplikasyonlar
<p>TDP Dışı Replasman Sıvısı'na Bağlı Komplikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipokalemi ▪ Hipokalsemi ▪ Pıhtılaşma Faktörlerinin Tüketimi ▪ İmmunglobulin Tüketimi <p>TDP'ye Bağlı Komplikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anaflaktoid Reaksiyonlar(Ateş, üşüme, titreme, ürtiker, bronkospazm, hipotansiyon) ▪ Ürtiker ▪ Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı(TRALI) ▪ Hepatit B-C,HIV riski
2) Replasman Sıvısının Miktarına Bağlı Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aşırı sıvı yüklenmesine bağlı Hipervolemi ▪ Akciğer Ödemi ▪ Fazla sıvı çekilmesine bağlı hipovolemi
3) Seçilen Antikoagulasyon Yöntemine Bağlı Komplikasyonlar
<p>Sitrat İlişkili Komplikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipokalsemi ve hipokalsemi ilişkili bulgular(Parestezi, nöbet, tetani, aritmi, hipotansiyon) ▪ Metabolik Alkaloz

Heparin İlişkili Komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none">▪ Kanamaya yatkınlık▪ Heparin ilişkili trombositopeni
4) Damar Yolu İlişkili Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">▪ Tromboz▪ Hemoraji▪ Tromboflebit▪ Enfeksiyon▪ Pnömotoraks▪ Sinir hasarı▪ Obstrüksiyon▪ Hava Embolisi▪ Pulmoner Emboli
5) Teknik Sebepler
<ul style="list-style-type: none">▪ Set ile ilgili problemler▪ Filtre ile ilgili problemler▪ Cihaz Arızası

Terapötik plazma değişimine (TPD) bağlı ölümler nadirdir. Bildirilen vaka ölüm oranı 10.000'de 3 ila 5'tir. TPD ilişkili ölümlerin en yaygın nedenleri arasında solunum ve kardiyak patolojiler yer almaktadır. Kardiyak patolojilere bağlı ölümlerde sıklıkla kardiyak aritmiler gözlenmiştir. Solunum yolu patolojilerine bağlı ölümlerde ise ölümden hemen önce akut solunum yetmezliği ve kardiyojenik olmayan akciğer ödemi semptomları gözlenmiştir. Diğer yaygın olmayan ölüm nedenleri arasında sepsis, tromboz, anafilaksi ve vasküler komplikasyonlar yer alır (123).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 22.02.2023 tarih ve 2023/164 nolu kararı ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne 01.01.2014-31.06.2023 tarihleri arasında multiple myelom ve böbrek yetmezliği tanılılarıyla plazmaferez yapılan ve antimyelom tedavi alan hastalar; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Klinik Aferez Ünitesi dosyaları, hasta dosyaları ve hastane veri tabanı retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmada, hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ek komorbiditeleri (DM, HT, HPL, KAH ve diğerleri), tanı anı veya aferez öncesi laboratuvar değerleri (hemogram, total protein, albümin, serum M proteini, protein elektroforezi, plazma serbest kappa, lambda düzeyi, idrar ve serum immünfiksasyon elektroforezi, beta-2 mikroglobulin, LDH, kalsiyum), uygulanan antimyelom tedavi rejimi, uygulanan plazmaferez işlemlerinin sayısı, tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon değerleri (BUN, kreatin, glomerüler filtrasyon oranı, idrarda protein tayini) not edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üstü, Multipl Myelom tanısı olan hastalar
- Akut Böbrek Hasarı veya Kronik Böbrek Hasarı üzerine binen Akut Böbrek Hasarı olup kreatin >2 mg/dl veya GFR <40 ml/dk olan hastalar
- Non albuminürik proteinürisi olan hastalar (≥ 300 mg/24 saat)

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaş altı hastalar
- Kreatin ≤ 2 veya GFR ≥ 40 olan hastalar
- Proteinürisi olmayan (<300 mg/24 saat) veya albuminürik proteinürisi olan hastalar
- Hasta dosyalarında verilerine ulaşılamayan hastalar

Bu kriterlere göre çalışmaya; antimyelom tedavi ile birlikte plazmaferez tedavisi uygulanan 30 hasta ve sadece antimyelom tedavi uygulanan 41 hasta dahil edildi. Hastaların; tanı anı/aferez öncesi, antimyelom tedavinin 1. siklusu sonu ve antimyelom tedavinin 4-5-6. siklusu sonu kreatin, GFR, BUN, total protein, albümin, serum M

protein, tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ve tutulu plazma serbest hafif zincir/tutulu olmayan plazma serbest hafif zincir oranı kaydedildi. Kast nefropatisi nedeniyle plazmaferezle birlikte antimyelom tedavi alan hastalar ile plazmaferez uygulanmayıp sadece antimyelom tedavi alan hastaların karşılaştırılarak plazmaferezin kast nefropatisi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlandı. Antimyelom tedaviye ek olarak plazmaferez işlemi uygulanacak hastalar, ilgili nefroloji ve hematoloji uzmanları tarafından belirlenmiştir.

Plazmaferez alan grupta; işlem öncesi ve sonrası kreatin, GFR, BUN, total protein, albümin, tutulu plazma serbest hafif zincir ve tutulu plazma serbest hafif zincir/tutulu olmayan plazma serbest hafif zincir düzeyleri kaydedildi. Plazmaferez alan grupta; tanı/aferez öncesi ile 1. Siklus sonu kreatin ve GFR kıyaslanarak plazmaferez seans sayısının, kreatin ve GFR değişimleri üzerine etkisi olup olmadığı incelendi.

Tedavi süreci içerisinde exitus olan ve olmayan hastalar arasında tanı/aferez öncesi, antimyelom tedavinin 1. Siklusu ve 4-5-6. siklusu sonu; kreatin, GFR, tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ve tutulu plazma serbest hafif zincir/tutulu olmayan plazma serbest hafif zincir düzeyleri karşılaştırılarak bu değerlerin mortalite üzerine etkisi olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda böbrek yanıtı; plazmaferezin kast nefropatisi üzerine etkisinin incelendiği daha önce yapılan iki çalışmada da belirlendiği gibi, kreatindeki azalmanın % 50'nin üzerinde olması ve başlangıçta diyaliz alan hastaların tedavi sonunda diyaliz bağımsız hale gelmesi olarak tanımlandı (124, 125).

Multiple Myelom ve kast nefropatisi tanıları, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group: IMWG)'nun kılavuz ve önerileri temel alınarak belirlendi. Akut Böbrek Hasarı ve Kronik Böbrek Hasarı üzerine binen Akut Böbrek Hasarı tanıları, Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (Kidney Disease: Improving Global Outcomes :KDIGO)'nın kılavuz ve önerileri temel alınarak belirlenmiştir. Hastalarda risk değerlendirilmesinde Uluslararası Skorum Sistemi (ISS) kullanılmıştır. Plazmaferez tedavisi uygulanan hastalarda plazmaferez endikasyonu, Amerikan Aferez Derneği (ASFA) kılavuzuna göre belirlenmiştir. Hastaların glomerüler filtrasyon oranı (e-GFR); CKD-EPI (Chronic

Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. $(GFR=141*\min(\text{Serum_kreatinin}/\text{kappa},1)^{\text{alpha}}*\max(\text{Serum_kreatinin}/\text{kappa},1)^{-1.209} * 0.993^{\text{Yaş}} * \text{Cinsiyet} * \text{Irk})$

Terapötik plazma değişimi sürekli akım santrifügasyon yöntemi ile çalışan aferez cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Terapötik plazma değişimi uygulanan hastalara işlem öncesi uygun çapta santral venöz kateter açılmıştır. Toplam kan ve plazma hacmi hesaplanarak cihaza girilmiştir. Antikoagülasyon için asit-sitrat-deksroz (ACD-A) solüsyonu kullanılmıştır. ASFA kılavuzu önerileri doğrultusunda ihtiyaca uygun replasman sıvısı seçimi (serum fizyolojik ve albümin) yapılmıştır.

3.1 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için, Spearman rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre ise, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Friedman Testi ve Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

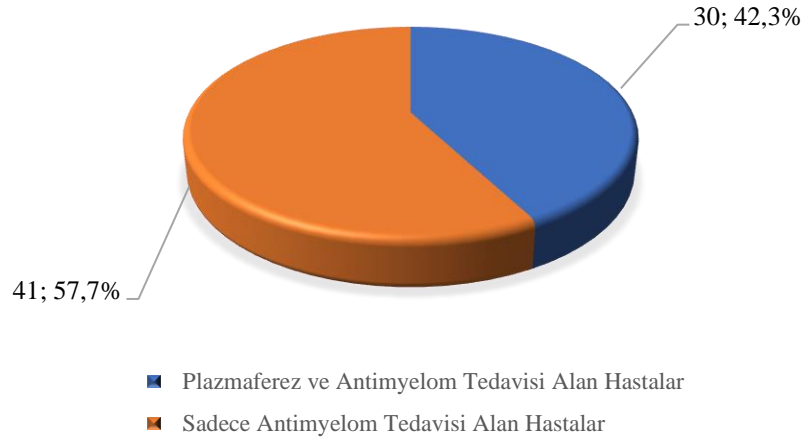
4.BULGULAR

Çalışmada iki temel grup bulunmaktadır. Hastalar kendilerine verilen tedaviye göre “Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar” ve “Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar” olarak ikiye ayrılmıştır. Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de çalışma gruplarının dağılımları yer almaktadır.

Tablo 4.1. Verilen Tedaviye Göre Hasta Grupları

Değişkenler (n=71)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hasta Grupları		
Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	41	57,7
Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	30	42,3

Şekil 4.1. Verilen Tedaviye Göre Hasta Grupları



Yaş ve cinsiyet değişkenleri iki gruba göre anlamlı farklılıklar göstermemektedir. Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda $64,32 \pm 11$ yıl olan yaş ortalaması, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda $63,07 \pm 11,36$ yıl olarak ölçülmüştür. Yaş dağılımı iki grup için istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,642$). Her iki grupta erkekler kadınlara göre daha fazla yer almaktadır. Sadece antimyelom tedavi alan kadın hastaların oranı %41,5 iken, kadınların plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalardaki oranı %23,3'tür. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,180$, Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Verilen Tedaviye Göre Biyolojik Özellikler

Değişkenler	Verilen Tedavi		p
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)	
Yaş (yıl)	64,32±11	63,07±11,36	0,642 [†]
Cinsiyet			0,180*
Kadın	17(41,5)	7(23,3)	
Erkek	24(58,5)	23(76,7)	

[†]Independent Samples T test, *Ort±SD*

*Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, *n(%)*

Verilen tedaviye göre komorbiditelerin yer aldığı Tablo 4.3'e bakıldığında, DM, HT, KAH ve HPL görülme sıklığı iki grup içerisinde benzer dağılım sergilemektedir. ($p>0,05$)

Tablo 4.3. Verilen Tedaviye Göre Komorbiditeler

Değişkenler	Verilen Tedavi		p*
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)	
DM			0,911
Yok	27(65,9)	21(70)	
Var	14(34,1)	9(30)	
HT			0,153
Yok	10(24,4)	13(43,3)	
Var	31(75,6)	17(56,7)	
KAH			0,997
Yok	34(82,9)	24(80)	
Var	7(17,1)	6(20)	
HPL			0,502
Yok	34(82,9)	27(90)	
Var	7(17,1)	3(10)	

*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*

Genel sağkalım ve tedavi süreci içinde exitus olma durumu, gruplar arasında benzerdir. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda genel exitus oranı (%63,3), sadece

antimyelom tedavisi alan hastalara (%46,3) göre daha yüksek olsa da, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,239$). Aynı şekilde, tedavi süreci içinde exitus olma durumu da yine plazmaferez ve antimyelom tedavisi alan hastalarda daha yüksek hesaplanırsa da, bu durum istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p=0,154$, Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Verilen Tedaviye Göre Genel Sağkalım ve Tedavi Süreci İçinde Exitus

Değişkenler	Verilen Tedavi		p*
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)	
Genel Sağkalım			0,239
Sağ	22(53,7)	11(36,7)	
Exitus	19(46,3)	19(63,3)	
Tedavi Süreci İçinde Exitus Var	3(7,3)	6(20)	0,154

*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, $n(\%)$

Verilen tedaviye göre ortaya çıkan iki grupta da en sık görülen paraprotein tipi IgG Kappa'dır. Yine her iki grupta en sık görülen ikinci paraprotein tipi IgG Lambda olmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Verilen Tedaviye Göre Paraprotein Alt Gruplarının Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler (n=71)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)
Paraprotein Altıtipi		
Hafif Zincir	6(14,6)	1(3,3)
IgA Kappa	4(9,8)	1(3,3)
IgA Lambda	4(9,8)	1(3,3)
IgG Kappa	19(46,3)	13(43,3)
IgG Lambda	8(19,5)	12(40)
IgM Lambda	0(0)	2(6,7)

Sadece antimyelom tedavi alan hastaların %19,5'ine tanı anında hemodiyaliz yapılmaktaydı. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise bu oran %3,3 idi. Hemodiyaliz oranı tedavi sonunda, sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %14,4'e düşerken, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda değişmemiştir. Her iki grubun tanı anında ve tedavi sonunda hemodiyaliz varlığına ilişkin sahip oldukları dağılımlar istatistiksel açıdan benzerdir ($p>0,05$, Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Verilen Tedaviye Göre Hemodiyaliz

Değişkenler	Verilen Tedavi		p*
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)	
Tanı Anında Hemodiyaliz Var	8(19,5)	1(3,3)	0,069
Tedavi Sonu Hemodiyaliz Var	6(14,6)	1(3,3)	0,226

*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test, $n(\%)$

Tanı öncesi renal transplantasyon, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda gerçekleştirilmemiştir. Sadece antimyelom tedavi alan hastaların %9,8'inde ise tanı öncesinde renal transplantasyon öyküsü bulunmaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Verilen Tedaviye Göre Tanı Öncesi Renal Transplantasyon

Değişkenler (n=71)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)
Tanı Öncesi Renal Transplantasyon Var	4(9,8)	0(0)

Tablo 4.8’de görülen laboratuvar değerlerinden Hb, Lökosit, PLT, İdrar Protein ve LDH değerlerinin plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda; nötrofil, idrar albumin, Ca ve B2 Mikroglobulin değerlerinin ise sadece antimyelom tedavisi alan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Hb değeri 10’un üzerinde olan hastaların oranı sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %29,3 iken, bu oran plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda %40 olmuştur. Ca’nın 11’in üzerinde değer aldığı hastaların oranı sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %31,7, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise %23,3’tür. B2 Mikroglobulin’in 5,5’in üzerinde görülmesi her iki grupta da en sık görülen aralık olmuştur.. Bu değer plazmaferez ve antimyelom tedavisi alan hastalarda %83,3 iken sadece antimyelom tedavisi alan hastalarda %72,5 olarak gerçekleşmiştir. Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda LDH’nin yüksek olması; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise LDH’nin normal olması daha sık görülen durumdur.

Tablo 4.8. Verilen Tedaviye Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler, <i>ort±sd</i>	n ₁ /n ₂	Verilen Tedavi	
		Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar
HB (g/dl)	41/30	8,84±1,74	9,39±1,62
Lökosit (mm ³)	41/30	7707,8±5142,53	8411,43±11950,59
Nötrofil (mm ³)	41/30	4647,8±2735,87	4092,33±2030,56
PLT (mm ³ *10 ³)	41/30	179,66±61,96	185,8±96,05
İdrar Protein (mg/24 sa)	41/30	2673,78±2669,17	3257,97±2612
İdrar Albumin (mg/24 sa)	41/30	331,82±1005,47	121,54±174,93
Ca (mg/dl)	41/30	10,42±2,17	10,09±1,98
B2 Mikroglobulin (mg/L)	40/30	19,16±20,54	14,75±12,09
LDH (U/L)	41/30	255,39±121,96	277,3±219,33
HB, <i>n</i> (%)	41/30		
<10		29(70,7)	18(60)
>10		12(29,3)	12(40)
Ca, <i>n</i> (%)	41/30		
<11		28(68,3)	23(76,7)
>11		13(31,7)	7(23,3)
B2 Mikroglobulin, <i>n</i> (%)	40/30		
<3,5		3(7,5)	2(6,7)
3,5 ile 5,5 arası		8(20)	3(10)
≥5,5		29(72,5)	25(83,3)
LDH, <i>n</i> (%)	41/30		
Normal		19(46,3)	16(53,3)
Yüksek		22(53,7)	14(46,7)

Kappa hafif zincir, her iki tedavi grubunda da serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezinde en sık görülen paraprotein alt tipi olmuştur (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Verilen Tedaviye Göre Serum IFE

Değişkenler (n=71)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)
Serum IFE		
Bant Yok	2(4,9)	0(0)
IgA Kappa	4(9,8)	1(3,3)
IgA Lambda	4(9,8)	0(0)
IgG Kappa	9(22)	2(6,7)
IgG Lambda	5(12,2)	5(16,7)
IgM Lambda	0(0)	1(3,3)
Kappa hafif zincir	10(24,4)	11(36,7)
Lambda hafif zincir	7(17,1)	10(33,3)

Tablo 4.10. Verilen Tedaviye Göre İdrar IFE

Değişkenler (n=71)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)
İdrar IFE		
Bant Yok	2(4,9)	0(0)
IgA ağır zincir	1(2,4)	0(0)
IgA Kappa	2(4,9)	0(0)
IgG Kappa	5(12,2)	3(10)
IgG Lambda	4(9,8)	4(13,3)
Kappa hafif zincir	15(36,6)	12(40)
Lambda hafif zincir	12(29,3)	11(36,7)

Her iki grupta en sık görülen ISS değeri “3” olmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Verilen Tedaviye Göre ISS Değeri

Değişkenler (n=70)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=40)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)
ISS Değeri		
1	2(5)	2(6,7)
2	8(20)	3(10)
3	30(75)	25(83,3)

Bortezomib bazlı tedavi, sadece antimyelom tedavi alan grupta (%92,7), plazmaferez ve antimyelom tedavi alan gruba (%66,7) göre daha fazla uygulanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Bortezomib Bazlı Tedavinin Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler (n=71)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=41)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=30)
Bortezomib Bazlı Tedavi Uygulanan Hasta Sayısı	38(92,7)	20(66,7)

Sadece antimyelom tedavi alan hastaların %37,8'i tedaviye kısmi yanıt verirken, bu grupta tam yanıt alma oranı %29,7 olarak ölçülmüştür. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise tam yanıt, kısmi yanıt ve relaps frakter kategorileri %24,1'lik oranları ile en sık görülen tedaviye yanıt kategorileri olmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Verilen Tedaviye Göre Tedaviye Yanıt

Değişkenler (n=66)	Verilen Tedavi	
	Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=37)	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar (n=29)
Tedaviye Yanıt		
Tam Yanıt (CR)	11(29,7)	7(24,1)
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR)	8(21,6)	4(13,8)
Kısmi Yanıt (PR)	14(37,8)	7(24,1)
Minimal Yanıt(MR)	1(2,7)	3(10,3)
Stabil Hastalık (SD)	3(8,1)	1(3,4)
Relaps Refrakter	0(0)	7(24,1)

Kreatin ve GFR değişkenlerinin tanı/aferez öncesi, 1.siklus sonu ve 4.5.6. siklus sonu ölçüm değerlerinin her iki grup için dağılımı Tablo 4.14'te yer almaktadır. Tanı/aferez öncesi kreatin değişkeni haricinde kalan tüm diğer değişkenlerde sadece antimyelom tedavi alan hastaların daha yüksek değerler aldığı görülmüştür. Her iki grupta da, ölçüm zamanları ilerledikçe Kreatin düşmüş, GFR ise yükselmiştir.

Tablo 4.14. Verilen Tedaviye Göre Kreatin ve GFR

Değişkenler	n1/n2	Verilen Tedavi	
		Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar
Tanı/Aferez Öncesi Kreatin (mg/dl)	41/30	3,7±2,48	4,36±1,78
1. Siklus Sonu Kreatin (mg/dl)	41/30	2,54±2,34	2,37±1,57
4.5.6. Siklus Sonu Kreatin (mg/dl)	39/30	2,15±2,26	1,96±1,49
Tanı/Aferez Öncesi GFR (ml/dk)	41/30	20,73±10,12	16,1±9,79
1. Siklus Sonu GFR (ml/dk)	41/30	43,59±33,21	42,47±30,21
4.5.6. Siklus Sonu GFR (ml/dk)	39/30	56,87±35,3	52,83±33,68

Benzer şekilde BUN değişkeni için yapılan ölçümlerde, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek hesaplanmıştır. Ölçüm zamanları ilerledikçe her iki grup için de BUN değerlerinin düştüğü gözlenmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Verilen Tedaviye Göre BUN

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Verilen Tedavi	
		Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar
Tanı Anı/Aferez Öncesi BUN (mg/dl)	40/30	44,55±18,21	47,83±22,37
1. Siklus Sonu BUN (mg/dl)	41/30	30,85±15,28	37,87±25,89
4.5.6. Siklus Sonu BUN (mg/dl)	38/30	26,32±13,05	27,43±17,14

Tablo 4.16’da tutulu plazma serbest hafif zinciri ve tutulu serbest hafif zincir/tutulu olmayan serbest hafif zincir oranı değişkenlerinin zaman içerisinde aldığı değerler iki grup için gösterilmektedir. Tutulu plazma serbest hafif zincir değeri, her iki grupta da zaman içerisinde sürekli düşmektedir. Tanı/aferez öncesi ölçümlerde, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda diğer tedavi grubundaki hastalara göre daha yüksek olan tutulu plazma serbest hafif zinciri değişkeni; 1. siklus sonu ölçümlerde bu defa sadece antimyelom tedavi alan hastalarda daha yüksek hesaplanmış ancak 4.5.6. siklus sonu ölçümlerde yeniden plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Tutulu serbest hafif zincir/tutulu olmayan serbest hafif zincir oranı değişkeni ise tanı/aferez öncesi ölçümde sadece antimyelom tedavi alan hastalarda, diğer iki ölçümde ise plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda daha yüksek değerler almıştır.

Benzer şekilde Total protein, albumin ve M protein değişkenleri için hesaplanan dağılımlar Tablo 4.17’dedir. Her iki tedavi grubu için ölçüm zamanları ilerledikçe sürekli düştüğü görülen Total protein değişkeninin yine tüm ölçümlerde plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda, sadece antimyelom tedavi alan hastalara göre daha yüksek değerlere ulaştığı anlaşılmaktadır. Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda, diğer tedavi grubundaki hastalara göre tüm ölçüm zamanlarında daha

yüksek hesaplanan albumin değışkeninin zaman içerisinde değışimine bakıldığında, her iki grupta da 1. siklus sonunda düştüğü ancak 4.5.6. siklus sonu ölçümde yeniden yükseldiğı görülmüştür. M protein değışkeni ise sadece antimyelom tedavi alan hastalarda zaman içerisinde sürekli bir düşüş sergilemiştir. Plazmaferez ve antimyelom tedavisi alan hastalarda ise 1. siklus sonunda düşmüş ancak 4.5.6. siklus sonunda benzer oranda izlenmiştir. Tanı/aferez öncesi ölçümde M protein değışkeni sadece antimyelom tedavi alan hastalarda hafif daha yüksek iken diğer iki ölçüm zamanında ise plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda hafif daha yüksek çıkmıştır.



Tablo 4.16. Verilen Tedaviye Göre Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri ve Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir Oranı

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Verilen Tedavi	
		Sadece Antimiyelom Tedavi Alan Hastalar	Plazmaferez ve Antimiyelom Tedavi Alan Hastalar
Tanı Anı/Aferez Öncesi Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri (mg/L)	36/26	1060,26±3074,9	2136,65±4113,12
1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri (mg/L)	32/24	698,32±2967,67	610,09±1788,35
4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri (mg/L)	33/25	101,09±295,05	1398,03±3735,6
Tanı Anı/Aferez Öncesi Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	36/26	440,05±1825,18	352,04±624,46
1. Siklus Sonu Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	32/24	88,03±328,87	230,81±559,46
4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	33/25	9,6±19,04	1151,48±4606,74

Tablo 4.17. Verilen Tedaviye Göre Total Protein, Albumin ve M. Protein

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Verilen Tedavi	
		Sadece Antimiyelom Tedavi Alan Hastalar	Plazmaferez ve Antimiyelom Tedavi Alan Hastalar
Tanı Anı/Aferez Öncesi Total Protein (g/L)	41/29	73,68±17,95	80,31±25,89
1. Siklus Sonu Total Protein (g/L)	40/30	60,88±10,35	66,03±15,61
4.5.6. Siklus Sonu Total Protein (g/L)	38/30	60,13±6,75	62,53±11,12
Tanı Anı/Aferez Öncesi Albumin (g/L)	41/30	37,17±8,59	36,51±6,38
1. Siklus Sonu Albumin (g/L)	41/30	36,02±5,4	35,97±5,65
4.5.6. Siklus Sonu Albumin (g/L)	38/30	37,47±5,25	36±6,32
Tanı Anı/Aferez Öncesi M Protein (g/dl)	34/22	1,85±3,18	1,63±2,38
1. Siklus Sonu M. Protein (g/dl)	32/21	0,37±0,65	0,61±1,21
4.5.6. Siklus Sonu M. Protein (g/dl)	29/22	0,23±0,49	0,68±1,28

Tablo 4.18'den başlayarak Tablo 4.22'ye kadar olan bölümde plazmaferez alan hastalarda bakılan kreatin, GFR ile işlem öncesi ve işlem sonrası bakılan tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi, tutulu serbest hafif zincir/tutulu olmayan serbest hafif zincir, total protein ve albumin değerlerine ilişkin dağılımlar yer almaktadır.

İşlem öncesinde ortalama $4,28 \pm 1,73$ olarak ölçülen kreatin, seanslar boyunca sürekli düşmüş ve 10. seans sonunda ortalama $2,36 \pm 1,63$ değerini almıştır. Ancak 12.13.14. seans sonunda yapılan ölçümde Kreatinin ortalama değerinin $3,93 \pm 1,39$ 'a çıktığı görülmektedir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Plazmaferez Alan Hastalarda Plazmaferez Seanslarına Göre Kreatin

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
İşlem Öncesi Kreatin	30	$4,28 \pm 1,73$	4,16(3,11-5,16)	1,72-7,74
1. Seans Sonu Kreatin	30	$3,55 \pm 1,42$	3,38(2,62-4,2)	1,57-6,64
2. Seans Sonu Kreatin	27	$3,21 \pm 1,16$	3,15(2,17-4,02)	1,4-6,53
3.Seans Sonu Kreatin	18	$2,98 \pm 1,19$	2,88(1,87-3,4)	1,58-6,04
4.5.6. Seans Sonu Kreatin	16	$2,58 \pm 1,5$	2,18(1,3-3,3)	0,8-6
10. Seans Sonu Kreatin	5	$2,36 \pm 1,63$	1,43(1,43-3,21)	0,9-4,82
12.13.14. Seans Sonu Kreatin	2	$3,93 \pm 1,39$	3,93(2,94-4,91)	2,94-4,91

GFR'de ise işlem öncesi ölçümden itibaren ortalama değerin sürekli arttığı ancak 12.13.14. seans sonunda GFR ortalamasının düştüğü anlaşılmaktadır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Plazmaferez Alan Hastalarda Plazmaferez Seanslarına Göre GFR

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
İşlem Öncesi GFR	30	$15,87 \pm 8,7$	13,5(9-21)	5-37
1. Seans Sonu GFR	30	$19,46 \pm 10,08$	15,5(12-23)	7-41
2. Seans Sonu GFR	25	$20 \pm 9,86$	17(14-22)	9-55
3.Seans Sonu GFR	16	$21,19 \pm 9,09$	19(16-23)	10-42
4.5.6.Seans Sonu GFR	14	$30,86 \pm 19,45$	26,5(15-40)	8-74
10. Seans Sonu GFR	5	$42 \pm 24,02$	53(21-53)	13-70
12.13.14. Seans Sonu GFR	2	$18 \pm 7,07$	18(13-23)	13-23

Tablo 4.20'ye bakıldığında işlem öncesinde $2249,49 \pm 4203,92$ olarak ölçülen tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ortalamasının, total plazmaferez seanslarının sonunda $711,79 \pm 2044,13$ 'e düştüğü görülmektedir. Aynı şekilde, işlem öncesine göre düşüş görülen tutulu serbest hafif zincir/tutulu olmayan serbest hafif zincir oranı total plazmaferez seanslarının sonunda $185,74 \pm 409,19$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.20. Plazmaferez Alan Hastalarda İşlem Öncesi ve Total Plazmaferez Seanslarının Sonunda Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi ve Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
İşlem öncesi Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi (mg/L)	25	2249,49±4203,92	230(35,7-2815)	6,8-16170
İşlem sonrası Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi (mg/L)	17	711,79±2044,13	15(4,99-121)	0,59-8370
İşlem Öncesi Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	25	729,68±1440,09	175(33-639)	1,44-6681
İşlem Sonrası Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	17	185,74±409,19	44,6(12,7-110,6)	1,5-1684

Total protein işlem sonrası ölçümde düşüş göstermiştir. İşlem öncesinde ortalama $33,93 \pm 7,22$ olan albumin ise işlem sonrasında artarak ortalama $35,17 \pm 4,28$ değerini almıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Plazmaferez Alan Hastalarda İşlem Öncesi ve Total Plazmaferez Seanslarının Sonunda Total Protein ve Albumin

Değişkenler (n=30)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
İşlem Öncesi Total Protein	75,7±26,26	71,5(57-84)	22-158
İşlem Sonrası Total Protein	53,33±8,71	52,5(48-55)	27-70
İşlem Öncesi Albumin	33,93±7,22	34,5(28-39)	23-51
İşlem Sonrası Albumin	35,17±4,28	35(32-40)	28-43

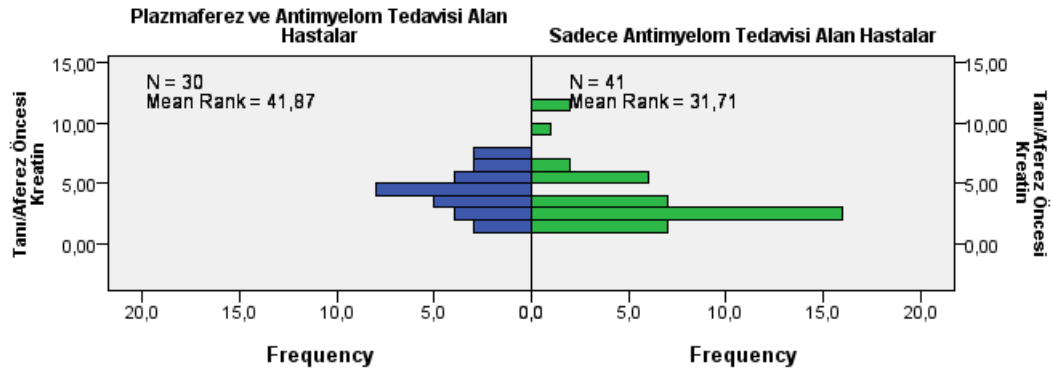
Verilen tedaviye göre kreatin ve GFR değişkenlerinin zaman içerisinde aldığı değerlerde ve değişimlerde anlamlı bir fark olup olmadığına dair yapılan analiz sonuçları Tablo 4.22’de yer almaktadır. Sadece antimyelom tedavi alan grupta; 1 hastanın exitus olması, 1 hastanın da takipten çıkması neden ile 4-5-6. siklus sonu kreatin ve GFR değerlerine ulaşamadı. Yalnızca tanı/aferez öncesi kreatin değerinin iki grup arasında anlamlı şekilde farklılaştığı ($p=0,040$), diğer değişkenlerin tedavi sonunda benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda 4,28 olarak ölçülen tanı/aferez öncesi kreatin değişkeni ortanca değeri, sadece antimyelom tedavi alan hastaların ortanca değerinden (2,73) anlamlı şekilde yüksektir. Bu anlamlı farklılık Şekil 4.2’de de görülmektedir. Bu grafikte, tedavi türlerine göre belirlenen iki grubun tanı/aferez öncesi kreatin skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise tanı/aferez öncesi kreatinin birleşik skorlarını ifade etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır. Tabloda listelenen kreatinde düşüş ve GFR’de artış değişkenleri altında görülen kategorilerin aldığı oranlar iki grup için istatistiksel açıdan benzerdir.

Tablo 4.22. Verilen Tedaviye Göre Kreatin ve GFR Değişimleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Verilen Tedavi		p
		Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalar	
Kreatin				
Tanı/Aferez Öncesi	41/30	2,73(2,25-5,1)	4,28(3,11-5,48)	0,040^μ
1. Siklus Sonu	41/30	1,8(1,07-3,1)	1,88(1,19-3,7)	0,834 ^μ
4.5.6. Siklus Sonu	39/30	1,37(0,8-2,33)	1,35(0,8-3,02)	0,841 ^μ
GFR				
Tanı/Aferez Öncesi	41/30	22(10-29)	13(9-21)	0,053 ^μ
1. Siklus Sonu	41/30	32(16-62)	31,5(18-64)	0,963 ^μ
4.5.6. Siklus Sonu	39/30	49(28-89)	46(22-91)	0,685 ^μ
Kreatin				
Tanı/Aferez Öncesi- 1. Siklus Sonu	41/30			0,964*
Düşüş Yok		26(63,4)	18(60)	
Düşüş Var		15(36,6)	12(40)	
Tanı/Aferez Öncesi- 4.5.6. Siklus Sonu	39/30			0,491*
Düşüş Yok		20(51,3)	12(40)	
Düşüş Var		19(48,7)	18(60)	
GFR				
Tanı/Aferez Öncesi- 1. Siklus Sonu	41/30			0,122*
Artış Yok		21(51,2)	9(30)	
Artış Var		20(48,8)	21(70)	
Tanı/Aferez Öncesi- 4.5.6. Siklus Sonu	39/30			0,463*
Artış Yok		12(30,8)	6(20)	
Artış Var		27(69,2)	24(80)	

*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, n(%)

Şekil 4.2. Verilen Tedaviye Göre Tanı/Aferez Öncesi Kreatin Değerleri



Kreatin ve GFR değişkenlerinde ölçüm zamanlarında elde edilen değerlerde anlamlı bir değişiklik olup olmadığına ilişkin tedavi grupları ayrı ayrı analiz edilmiştir. Tablo 4.23'te sadece antimiyelom tedavi alan hastalar için yapılan analizin sonuçları, Tablo 4.24'te ise plazmaferez ve antimiyelom tedavisini birlikte alan hastalar için yapılan analizin sonuçları yer almaktadır. Kreatin ve GFR değişkenlerinin tanı/aferez öncesi, 1. siklus sonu ve 4.5.6. siklus sonu ölçümlerinde elde edilen değerlerdeki değişimler, her iki tedavi grubu için de anlamlıdır ($p<0,001$).

Değişimlerdeki anlamlılığın hangi ölçümlerden kaynaklandığını anlamak amacıyla yapılan ileri analize göre; sadece antimiyelom tedavi alan hastalarda kreatin ve GFR değişkenlerinin tanı/aferez öncesi ölçüm ile 1. siklus sonu ölçümü arasında ($p=0,001$), tanı/aferez öncesi ölçüm ile 4.5.6. siklus sonu ölçümü arasında ($p<0,001$) ve 1. siklus sonu ölçümü ile 4.5.6. siklus sonu ölçümü arasındaki ($p=0,014$) değişimler anlamlıdır. Bu tedavi grubunda, kreatin ölçüm zamanları ilerledikçe anlamlı şekilde düşmüştür (Şekil 4.3), GFR ise yine aynı dönemler içerisinde anlamlı şekilde yükselmiştir (Şekil 4.4). Anlamlı değişimlerin görüldüğü diğer tedavi grubu olan plazmaferez ve antimiyelom tedavisini birlikte alan hastaların oluşturduğu grupta ise, kreatin ve GFR için ölçümler arası anlamlı değişimler tanı/aferez öncesi ölçüm ile 1. siklus sonu ölçümü arasında ve tanı/aferez öncesi ölçüm ile 4.5.6. siklus sonu ölçümü arasında gerçekleşmiştir ($p<0,001$). Bu değişkenlerde, 1. siklus sonu ölçümü ile 4.5.6. siklus sonu ölçümü arasında görülen değişim ise hem kreatinde ($p=0,158$), hem de GFR'de ($p=0,099$) anlamlı değildir. Plazmaferez ve antimiyelom tedavi alan hastalarda kreatin, 1. siklus sonu ölçümünde anlamlı şekilde düşmektedir (Şekil 4.5). Aynı ölçüm zamanında GFR'de görülen artış da anlamlı bulunmuştur (Şekil 4.6).

Tablo 4.23. Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalarda Kreatin ve GFR Skorlarındaki Değişim

Değişkenler	Tanı/Aferez Öncesi	1. Siklus Sonu	4.5.6. Siklus Sonu	p ^F	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Kreatin	2,73(2,25-5,1)	1,8(1,07-3,1)	1,37(0,8-2,33)	<0,001	0,001	<0,001	0,014
GFR	22(10-29)	32(16-62)	49(28-89)	<0,001	0,001	<0,001	0,014

^FFriedman Testi, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

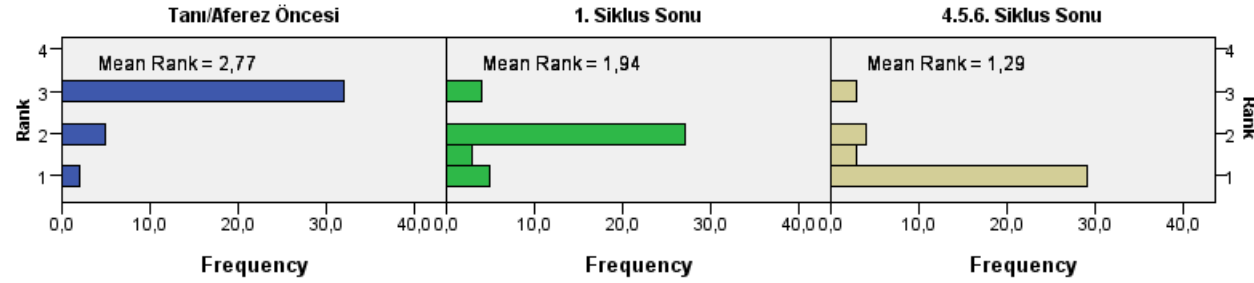
Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Tanı/Aferez Öncesi

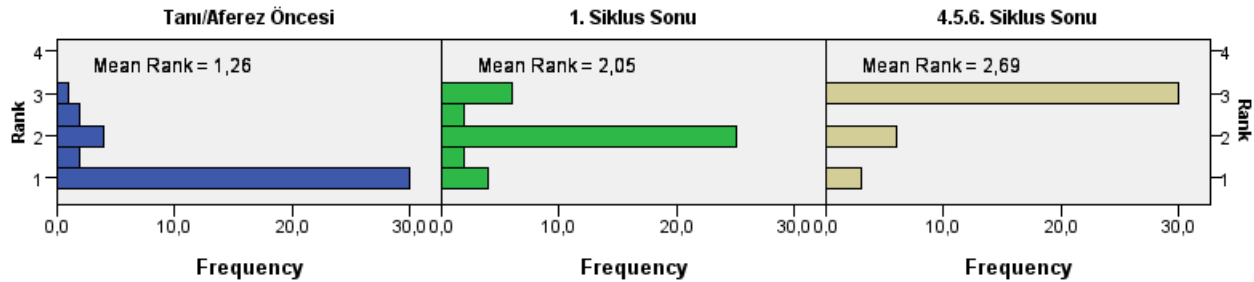
2: 1. Siklus Sonu

3: 4.5.6. Siklus Sonu

Şekil 4.3. Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalarda Kreatin Skorlarındaki Değişim



Şekil 4.4. Sadece Antimyelom Tedavi Alan Hastalarda GFR Skorlarındaki Değişim



Tablo 4.24. Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalarda Kreatin ve GFR Skorlarındaki Değişim

Değişkenler	Tanı/Aferez Öncesi	1. Siklus Sonu	4.5.6. Siklus Sonu	p ^F	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Kreatin	4,28(3,11-5,48)	1,88(1,19-3,7)	1,35(0,8-3,02)	<0,001	<0,001	<0,001	0,158
GFR	13(9-21)	31,5(18-64)	46(22-91)	<0,001	<0,001	<0,001	0,099

^FFriedman Testi, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

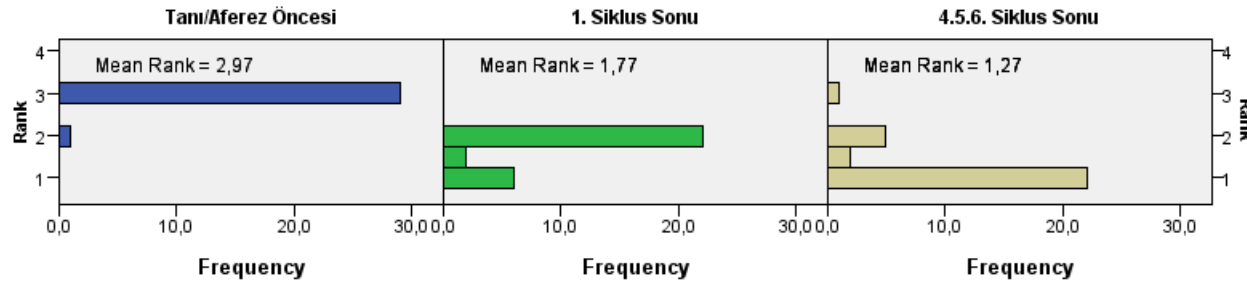
Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Tanı/Aferez Öncesi

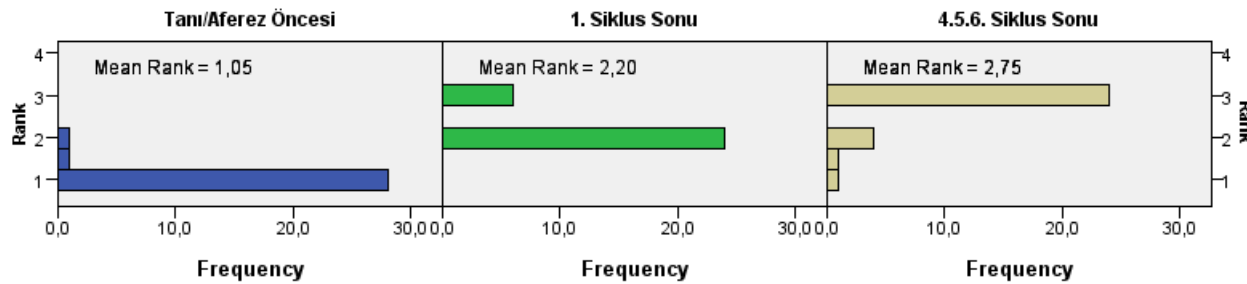
2: 1. Siklus Sonu

3: 4.5.6. Siklus Sonu

Şekil 4.5. Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalarda Kreatin Skorlarındaki Değişim



Şekil 4.6. Plazmaferez ve Antimyelom Tedavi Alan Hastalarda GFR Skorlarındaki Değişim



Tablo 4.25'te tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ile kreatin ve GFR değişkenleri arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1'e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre $r=0,00$ “ilişki yok”, $r=0,01-0,29$ “düşük düzeyde ilişki”, $r=0,30-0,70$ “orta düzeyde ilişki”, $r=0,71-0,99$ “yüksek düzeyde ilişki” ve $r=1,00$ “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişki den bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise, ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değerinin düşmektedir.

Tanı/aferez öncesi tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ile kreatin ve GFR'nin ölçüm zamanlarında aldığı değerler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). 1. siklus sonu tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi, tanı/aferez öncesi kreatin (Şekil 4.7), 1. siklus sonu kreatin (Şekil 4.8) ve 4.5.6. siklus sonu kreatin (Şekil 4.9) değerleri ile orta düzeyli pozitif, doğrusal ve direkt; tanı/aferez öncesi GFR (Şekil 4.10), 1. siklus sonu GFR (Şekil 4.11) ve 4.5.6. siklus sonu GFR (Şekil 4.12) değerleriyle ise yine orta düzeyli ancak bu defa negatif, ters yönlü ilişkilere sahiptir. 4.5.6. siklus sonu tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ise tanı/aferez öncesi kreatin (Şekil 4.13) ile düşük düzeyde pozitif, 1. siklus sonu kreatin (Şekil 4.14) ve 4.5.6. siklus sonu kreatin (Şekil 4.15) değerleri ile orta düzeyli pozitif ilişkilidir. 4.5.6. siklus sonu tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyinin tanı/aferez öncesi GFR (Şekil 4.16), 1. siklus sonu GFR (Şekil 4.17) ve 4.5.6. siklus sonu GFR (Şekil 4.18) değerleriyle olan ilişkisi ise orta düzeyli ve ters yönlü ilişkilendir.

Tablo 4.25. Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi ile Kreatin ve GFR Değişkenleri Arasındaki Korelasyon

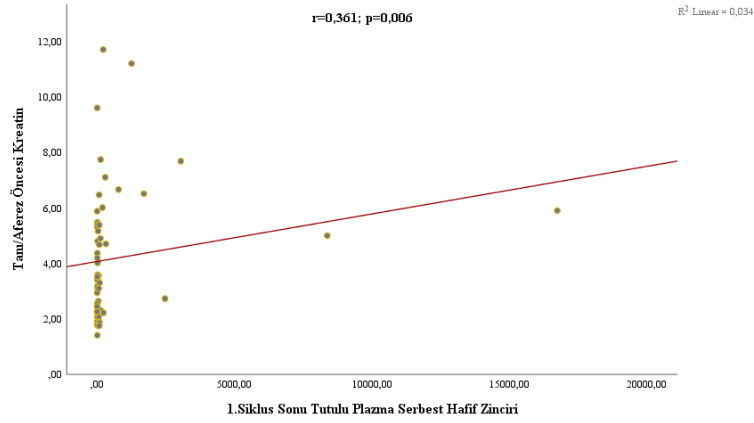
Spearman rho		Tanı/Aferez Öncesi Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi	1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi	4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi
Tanı/Aferez Öncesi Kreatin	r	0,169	0,361**	0,288*
	p	0,184	0,006	0,027
1. Siklus Sonu Kreatin	r	0,169	0,448**	0,548**
	p	0,186	0,001	<0,001
4.5.6. Siklus Sonu Kreatin	r	0,155	0,484**	0,515**
	p	0,234	<0,001	<0,001
Tanı/Aferez Öncesi GFR	r	-0,19	-0,364**	-0,310*
	p	0,136	0,006	0,017
1. Siklus Sonu GFR	r	-0,171	-0,455**	-0,559**
	p	0,181	<0,001	<0,001
4.5.6. Siklus Sonu GFR	r	-0,129	-0,442**	-0,526**
	p	0,323	0,001	<0,001

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

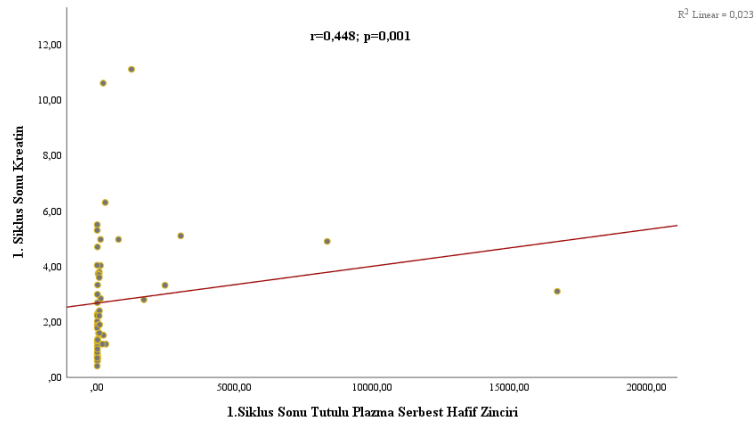
**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

*** r: Korelasyon katsayısı

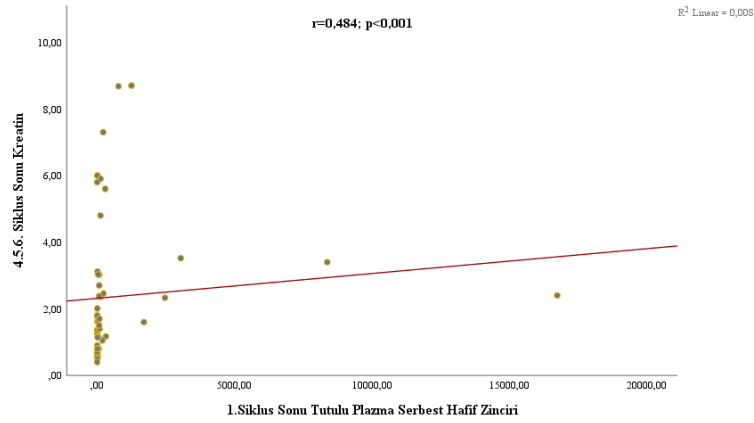
Şekil 4.7. Tam/Aferez Öncesi Kreatin ile 1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



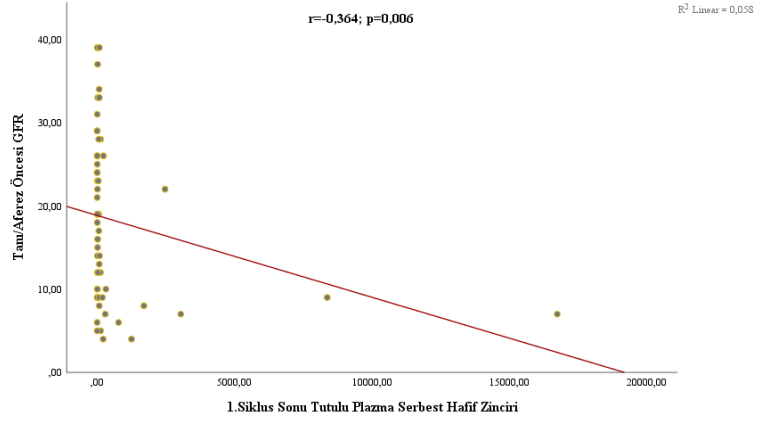
Şekil 4.8. 1. Siklus Sonu Kreatin ile 1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



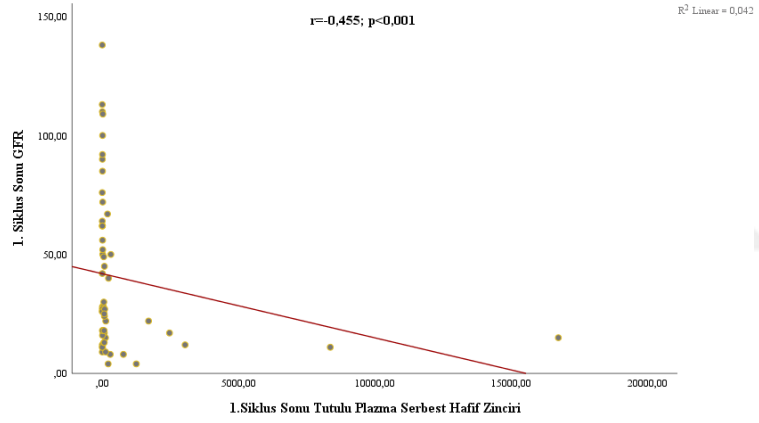
Şekil 4.9. 4.5.6. Siklus Sonu Kreatin ile 1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



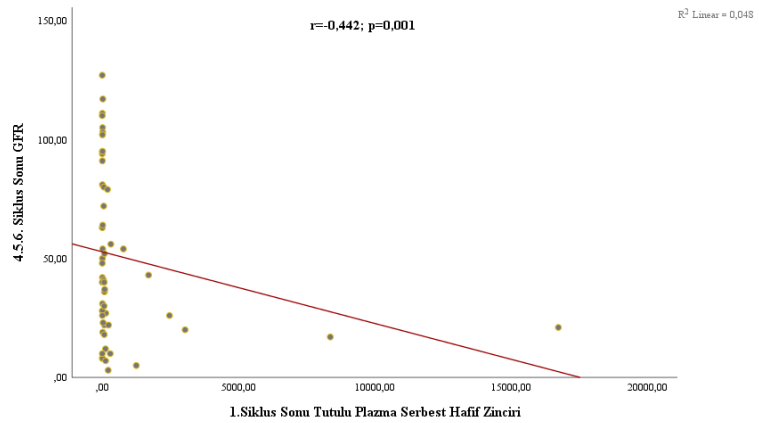
Şekil 4.10. Tanı/Aferéz Öncesi GFR ile 1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



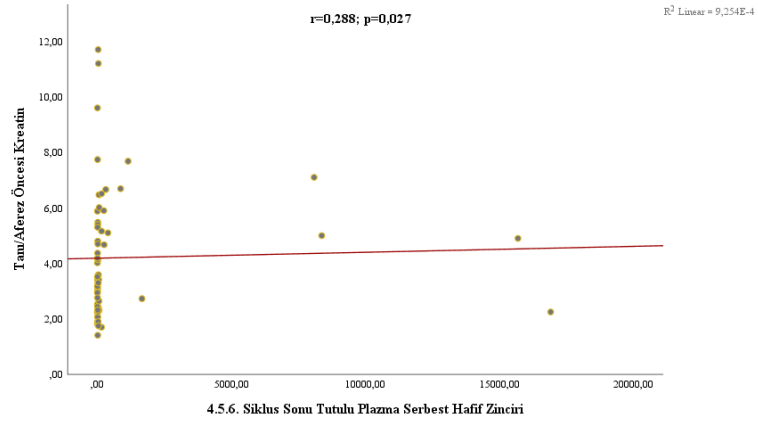
Şekil 4.11. 1. Siklus Sonu GFR ile 1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



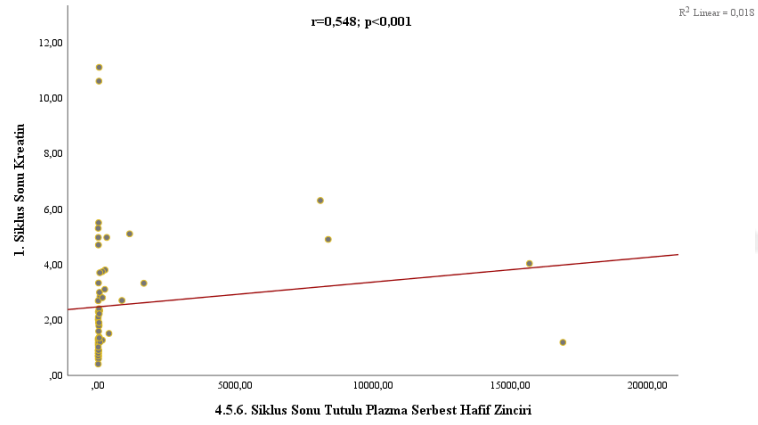
Şekil 4.12. 4.5.6. Siklus Sonu GFR ile 1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



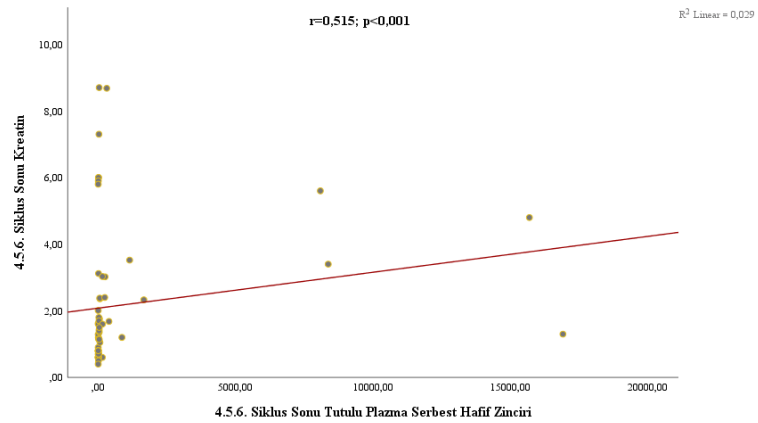
Şekil 4.13. Tanı/Aferez Öncesi Kreatin ile 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



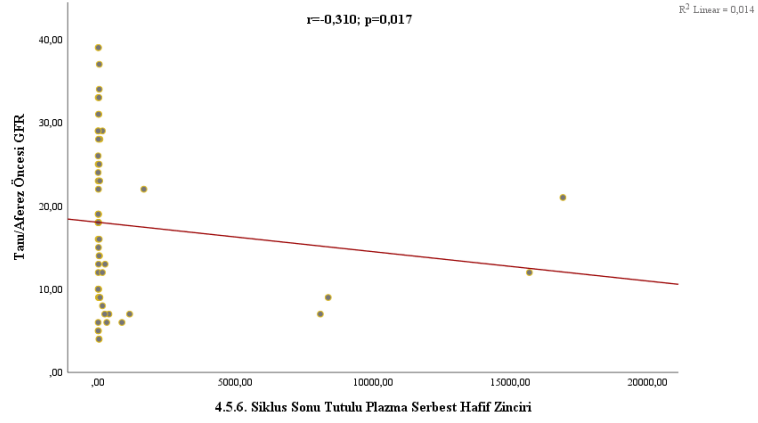
Şekil 4.14. 1. Siklus Sonu Kreatin ile 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



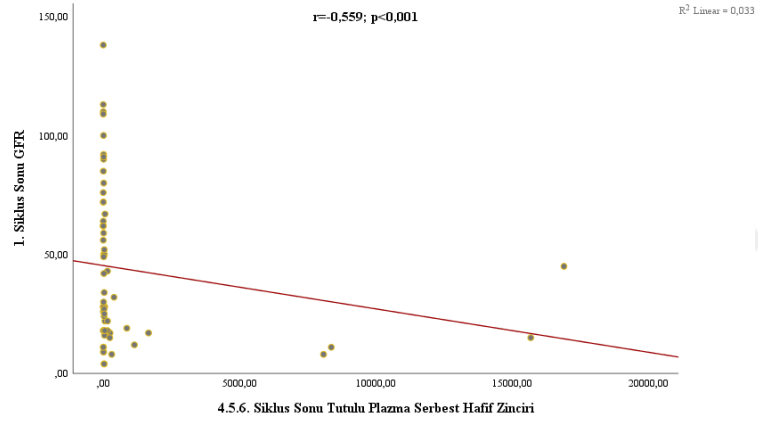
Şekil 4.15. 4.5.6. Siklus Sonu Kreatin ile 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



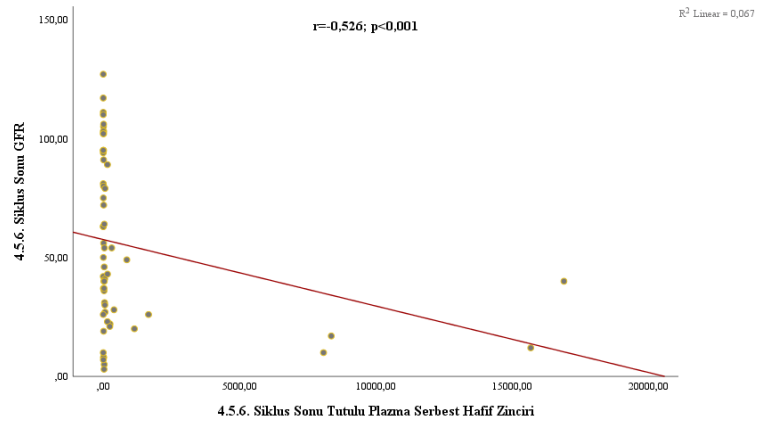
Şekil 4.16. Tanı/Aferез Öncesi GFR ile 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.17. 1. Siklus Sonu GFR ile 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.18. 4.5.6. Siklus Sonu GFR ile 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zincir Düzeyi Arasındaki Korelasyon



ISS değerine göre kreatin ve GFR skorlarındaki değişimlerde anlamlı bir farklılık olup olmaması tüm hastalarda analiz edilmiştir.

Tablo 4.26'da tüm hastaları içeren analiz sonuçları yer almaktadır. 1. siklus sonu kreatin ($p=0,038$), 1. siklus sonu GFR ($p=0,046$) ve tanı/aferez öncesi kreatin değeri ile 1. siklus sonu kreatin değeri arasındaki değişim ($p=0,009$) ISS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkların görüldüğü değişkenlerdir.

Anlamlı farklılığın hangi ISS değerleri arasında olduğu yapılan ileri analizler sonucunda belirlenmiştir. Buna göre, 1. siklus sonu kreatin değeri ISS 1 ve ISS 3 arasında ($p=0,033$) anlamlı olarak farklılaşmaktadır. ISS 1 ve ISS 2 ($p=0,150$) ile ISS 2 ve ISS 3 ($p>0,999$) arasında ise 1. siklus sonu kreatin değeri benzer bulunmuştur. ISS 1'de $0,8(0,65-1,05)$ olarak ölçülen 1. siklus sonu kreatin, ISS 3'te $1,9(1,17-3,7)$ ortanca değerini almıştır. 1. siklus sonu kreatin ISS 3'te, ISS 1'e göre anlamlı olarak yüksek bir değerdedir (şekil 4.19).

Benzer bir durum 1. siklus sonu GFR için de geçerlidir. Burada da, anlamlı farklılık yine sadece ISS 1 ve ISS 3 arasındadır ($p=0,042$). ISS 1'deki 1. siklus sonu GFR değeri ISS 3'e göre anlamlı olarak yüksektir (şekil 4.20).

Tanı/aferez öncesi ölçüm ile 1. siklus sonu ölçüm kreatin değerlerinde yaşanan düşüşün ISS 1 grubunda (%100), ISS 3 grubuna (%30,9) göre daha yoğun görüldüğü anlaşılmaktadır. ISS 1 ile ISS 2 ve ISS 2 ile ISS 3 değerleri ise bu değişken çerçevesinde istatistiki açıdan benzerlikler göstermiştir.

Tabloda yer alan diğer değişkenlerin tamamı ISS değerlerinde istatistiksel açıdan benzerdir ($p>0,05$).

Tablo 4.26. Tüm Hastalarda ISS Değerine Göre Kreatin ve GFR Değişimleri

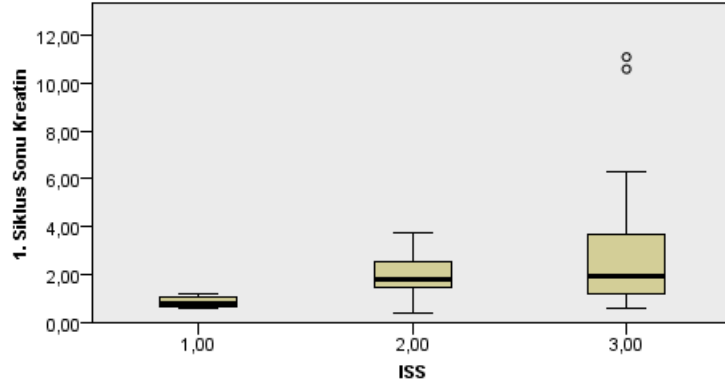
Değişkenler	n ₁ /n ₂	ISS			p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
		1	2	3				
Kreatin								
Tanı/Aferez Öncesi	4/11/55	3,51(1,86-5,09)	2,44(1,9-5,16)	3,3(2,26-5,3)	0,770 ^k	-	-	-
1. Siklus Sonu	4/11/55	0,8(0,65-1,05)	1,8(1,38-2,7)	1,9(1,17-3,7)	0,038^k	0,150	0,033	>0,999
4.5.6. Siklus Sonu	4/11/53	0,7(0,6-0,93)	1,44(1,15-1,68)	1,4(0,8-2,46)	0,083 ^k	-	-	-
GFR								
Tanı/Aferez Öncesi	4/11/55	20,5(9,5-35)	25(8-33)	18(9-25)	0,476 ^k	-	-	-
1. Siklus Sonu	4/11/55	90,5(70-91,5)	32(22-50)	28(15-62)	0,046^k	0,205	0,042	>0,999
4.5.6. Siklus Sonu	4/11/53	96,5(73,5-104)	46(36-72)	48(22-82)	0,110 ^k	-	-	-
Kreatin								
Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus Sonu	4/11/55				0,009*			
Düşüş Yok		0(0) ^a	5(45,5) ^{a,b}	38(69,1) ^b				
Düşüş Var		4(100) ^a	6(54,5) ^{a,b}	17(30,9) ^b				
Tanı/Aferez Öncesi-4.5.6. Siklus Sonu	4/11/53				0,222*			
Düşüş Yok		0(0)	5(45,5)	26(49,1)				
Düşüş Var		4(100)	6(54,5)	27(50,9)				
GFR								
Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus Sonu	4/11/55				0,229*			
Artış Yok		0(0)	5(45,5)	25(45,5)				
Artış Var		4(100)	6(54,5)	30(54,5)				
Tanı/Aferez Öncesi-4.5.6. Siklus Sonu	4/11/53				0,680*			
Artış Yok		0(0)	3(45,5)	15(41,5)				
Artış Var		4(100)	8(54,5)	38(58,5)				

^kKruskal-Wallis H Test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

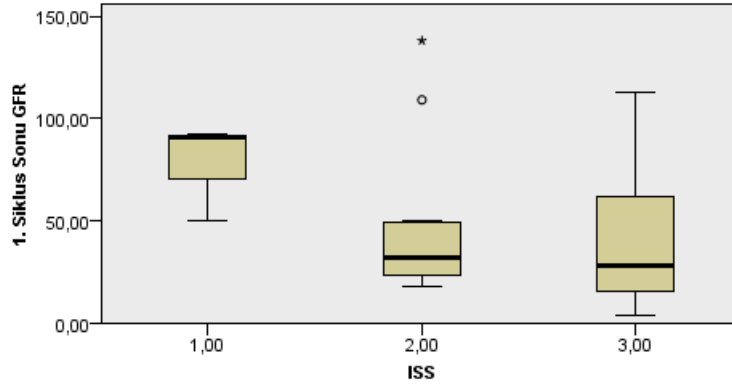
*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Şekil 4.19. ISS Değerine Göre 1. Siklus Sonu Kreatin



Şekil 4.20. ISS Değerine Göre 1. Siklus Sonu GFR



Başlangıçta 24 saatte ölçülen idrardaki protein değişkeninin tüm hastalar söz konusu olduğunda kreatin ve GFR değişimlerine göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz, tanı/aferez öncesi kreatin ile 1. siklus sonunda ölçülen kreatin arasında görülen düşüşte idrar protein değerinin anlamlı şekilde farklılaştığını göstermiştir ($p=0,006$). Bu iki ölçüm noktası arasında kreatin değeri düşen 27 hastanın idrar protein değeri 1339 mg/24 saat (541-3120)'tir. Düşüş görülmeyen 44 hastada ise idrar proteini 3150 mg/24 saat (1410-4754) olarak ölçülmüştür (Tablo 4.27). Buna göre, düşüş görülmeyen hastaların idrar protein değerleri, düşüş görülen hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir (Şekil 4.21).

Tabloda listelenen diğer değişkenlerde ise idrar proteini istatistiksel açıdan benzer değerler almıştır ($p>0,05$).

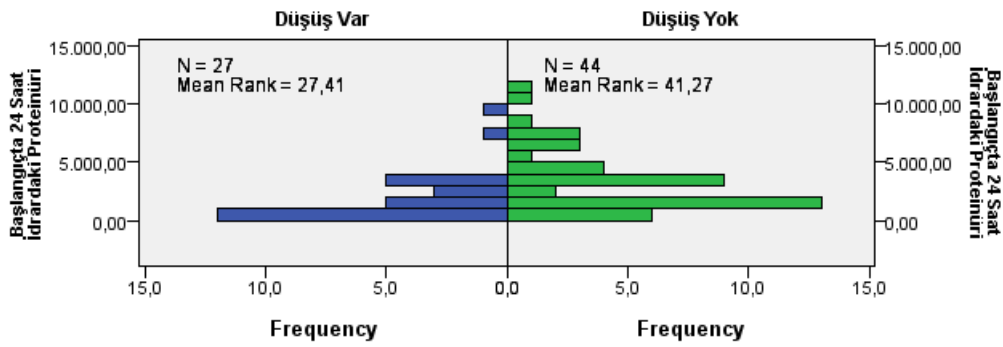
Tablo 4.27. Tüm Hastalarda Kreatin ve GFR Değişimlerine Göre Başlangıçta 24 Saat İdrardaki Protein

Değişkenler	n	İdrar Protein (mg/24 sa)	p
Kreatin			
Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus Sonu			0,006^u
Düşüş Yok	44	3150(1410-4754)	
Düşüş Var	27	1339(541-3120)	
Tanı/Aferez Öncesi-4.5.6. Siklus Sonu			0,145 ^u
Düşüş Yok	32	2202(1230-4754)	
Düşüş Var	37	1519(644-3297)	
GFR			
Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus Sonu			0,059 ^u
Artış Yok	30	3276(1150-4619)	
Artış Var	41	1510(950-3235)	
Tanı/Aferez Öncesi-4.5.6. Siklus Sonu			0,332 ^u
Artış Yok	18	2807,5(1150-6206)	
Artış Var	51	1519(950-3510)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

Şekil 4.21. Tanı/Aferez Öncesi Kreatin ile 1. Siklus Sonu Kreatin Değişimine Göre İdrardaki Protein



Plazmaferez alan hastalarda plazmaferez seanslarına göre kreatin ve GFR düzeylerinde görülen değişimlerin anlamlı olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 4.28’de görülmektedir. Kreatinde düşüş varlığı ve GFR’de artış varlığı hastaların aldığı plazmaferez sayısından anlamlı şekilde etkilenmemiştir ($p>0,05$)

Tablo 4.28. Kreatin ve GFR Değişimlerine Göre Plazmaferez Sayısı

Değişkenler	n	Plazmaferez Sayısı	p
Kreatin			0,824 ^u
Düşüş Yok	21	4(2-6)	
Düşüş Var	9	3(2-7)	
GFR			0,518 ^u
Artış Yok	18	3,5(2-6)	
Artış Var	12	5(2-7,5)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

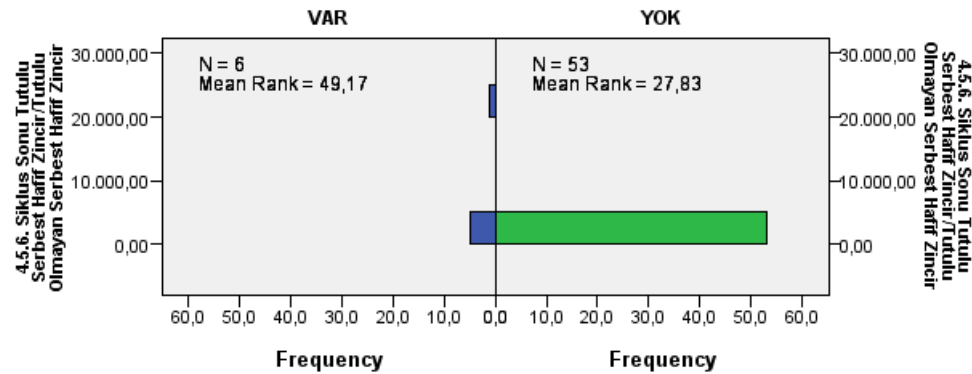
Tedavi süreci içinde exitus varlığına göre farklı zamanlarda ölçülen kreatin, GFR ve tutulu plazma serbest hafif zinciri/tutulu olmayan serbest hafif zincir oranının farklılık gösterip göstermediği analiz edilmiş ve sonuçlar Tablo 4.29'da gösterilmiştir. Tek anlamlı farklılık 4.5.6. siklus sonu tutulu plazma serbest hafif zinciri/tutulu olmayan serbest hafif zincir oranında saptanmıştır ($p=0,002$). Bu oran tedavi süreci içinde exitus olan hastalarda [633,15(12,8-2785)], exitus görülmeyen hastalara [2,7(1,88-9,2)] göre anlamlı şekilde yüksektir (Şekil 4.22).

Tablo 4.29. Tedavi Süreci İçinde Exitus Varlığına Göre Kreatin, GFR ve Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Tedavi Süreci İçinde Exitus		p ^a
		Yok	Var	
Tanı/Aferez Öncesi Kreatin (mg/dl)	62/9	3,41(2,28-5,38)	2,54(2,25-4,9)	0,592
1. Siklus Sonu Kreatin (mg/dl)	62/9	1,83(1,07-3,1)	2,23(1,19-4,03)	0,437
4.5.6. Siklus Sonu Kreatin (mg/dl)	61/8	1,36(0,8-2,33)	1,92(1,05-3,92)	0,324
Tanı/Aferez Öncesi GFR (ml/dk)	62/9	18(9-28)	22(12-26)	0,628
1. Siklus Sonu GFR (ml/dk)	62/9	33(18-65)	26(15-45)	0,437
4.5.6. Siklus Sonu GFR (ml/dk)	61/8	50(28-91)	31,5(17-64,5)	0,269
Tanı Öncesi Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri (mg/L)	54/9	149,5(15,15-997)	63(32,3-135)	0,724
1. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri (mg/L)	48/8	20,06(5,71-107)	22,55(3,71-175,7)	0,705
4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Plazma Serbest Hafif Zinciri (mg/L)	53/6	15,7(3,18-55,6)	4119,6(10,2-15690)	0,119
Tanı Öncesi Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	54/9	39,32(7,73-175)	76,9(44,4-1150)	0,146
1. Siklus Sonu Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	48/8	7,25(2,48-39,29)	54,8(6,5-195,5)	0,215
4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir	53/6	2,7(1,88-9,2)	633,15(12,8-2785)	0,002

^aMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Şekil 4.22. Tedavi Süreci İçinde Exitus Varlığına Göre 4.5.6. Siklus Sonu Tutulu Serbest Hafif Zincir/Tutulu Olmayan Serbest Hafif Zincir



Plazmaferez sayısının tedavi içinde exitus olma durumu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Tablo 4.30'da yer alan değerlere bakıldığında, tedavi süreci içinde exitus olan hastalarda 2(2-6) olarak ölçülen plazmaferez sayısı, bu süreçte exitus görülmeyen hastalarda 4,5(2-6,5) olmuştur. Bu değerler istatistiksel açıdan benzerdir ($p=0,374$).

Tablo 4.30. Tedavi Süreci İçinde Exitus Durumuna Göre Plazmaferez Sayısı

Değişkenler	Tedavi Süreci İçinde Exitus		p ^u
	Sağ (n=24)	Exitus (n=6)	
Plazmaferez Sayısı	4,5(2-6,5)	2(2-6)	0,374

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Bortezomib bazlı tedavi alan ve almayan hastalarda kreatin ve GFR değişkenlerinde görülen değişimlerin farklılaşıp farklılaşmadığı tüm hastalarda analiz edilmiştir.

Talo 4.31'de yer alan analiz sonuçlarına göre, bortezomib tedavi varlığının Kreatin ve GFR değişimleri üzerinde herhangi anlamlı bir farklılık yaratmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.31. Tüm Hastalarda Bortezomib Bazlı Tedavi Varlığına Göre Kreatin ve GFR Değişimleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Bortezomib Bazlı Tedavi		p
		Var	Yok	
Kreatin				
Tanı/Aferez Öncesi	58/13	3,29(2,25-5,38)	3,41(3-4,9)	0,592 ^u
1. Siklus Sonu	58/13	1,83(1,1-3,32)	2,1(1,19-3,74)	0,994 ^u
4.5.6. Siklus Sonu	56/13	1,4(0,8-2,37)	1,29(0,8-3,02)	0,878 ^u
GFR				
Tanı/Aferez Öncesi	58/13	18(9-28)	18(12-21)	0,749 ^u
1. Siklus Sonu	58/13	33(17-62)	28(18-64)	0,732 ^u
4.5.6. Siklus Sonu	56/13	48,5(26,5-85,5)	49(23-95)	0,836 ^u
Kreatin				
Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus Sonu	58/13			>0,999*
Düşüş Yok		36(62,1)	8(61,5)	
Düşüş Var		22(37,9)	5(38,5)	
Tanı/Aferez Öncesi-4.5.6. Siklus Sonu	56/13			0,771*
Düşüş Yok		25(44,6)	7(53,8)	
Düşüş Var		31(55,4)	6(46,2)	
GFR				
Tanı/Aferez Öncesi-1. Siklus Sonu	58/13			0,537*
Artış Yok		26(44,8)	4(30,8)	
Artış Var		32(55,2)	9(69,2)	
Tanı/Aferez Öncesi-4.5.6. Siklus Sonu	56/13			0,489*
Artış Yok		16(28,6)	2(15,4)	
Artış Var		40(71,4)	11(84,6)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*

5.TARTIŞMA

Böbrek hasarı MM'un sık görülen, ciddi bir komplikasyonudur ve mortalitenin önemli bir sebebidir. MM'da böbrek hasarının ana nedeni, aşırı monoklonal M protein üretimi ile birlikte bunların böbrek tübüllerinde çökmesi sonucu oluşan kast nefropatisidir (93). Antimyelom tedavi ve destekleyici önlemler ile akut böbrek hasarının % 25-58 hastada düzeltilebileceği raporlanmıştır (126). Plazmada serbest hafif zincirlerin uzaklaştırılması için, plazmaferez veya yüksek geçirgen diyaliz gibi yöntemler de kullanılabilir ancak yapılan çalışmalarda bu yöntemlerinin kullanımının faydası net olarak belirlenememiştir. Bu nedenle hafif zincir kast nefropatisinde bu yöntemlerin kullanımı halen tartışmalıdır.

MM'a bağlı akut böbrek hasarının tedavisinde plazmaferezin etkinliği, daha önce yapılan 2 küçük randomize kontrollü çalışmada incelenmiştir. 1988 yılında Zuchelli ve arkadaşları tarafından toplamda 29 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar, bir grup steroid, sitotoksik rejim, plazmaferez ve gereklilik halinde hemodiyaliz; diğer grup steroid, sitotoksik rejim ve gereklilik halinde periton diyalizi alacak şekilde rastgele 2 gruba ayrılmış. Plazmaferez grubuna 15 hasta, diğer gruba 14 hasta dahil edilmiş. Buna göre hastaların hayatta kalmasında ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesinde; plazmaferez, sitotoksik rejim ve hemodiyalizin; sitotoksik rejim ve periton diyalizine göre daha üstün olduğu bildirilmiş. Çalışmada ilk 2 aylık incelemede plazmaferez kolunda hayatta kalma oranı daha yüksek izlenirken; 1 yıllık sağ kalım oranı plazmaferez kolunda %66, diğer kolda ise %28 izlenmiş (96).

1990 yılında Johnson ve arkadaşları; MM ilişkili böbrek hasarının tedavisinde plazmaferezin etkinliğini, toplamda 21 hasta ile yaptıkları bir çalışmada incelemiştir. Hastalar rastgele 2 gruba ayrılarak 11 hasta bulunan bir gruba plazmaferez ile birlikte melfalan ve prednizolon; 10 hasta bulunan diğer gruba yalnızca melfalan ve prednizolon verilmiş. Buna göre hastaların hayatta kalmasında veya böbrek fonksiyonunun iyileşmesinde hiçbir fark olmadığını, 6. ayda ölüm oranının her iki grupta %20 olduğunu, 12. ayda bu oranın %60-%80'e yükseldiğini bildirmişler (97).

Bu 2 çalışmanın çelişkili sonuçlar içermesi ve çalışmalardaki örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeni ile 2004 yılında Clarke ve arkadaşları tarafından Kanada'daki 14

farklı merkezde 97 hasta ile yapılan bir çalışmada, plazmaferezin MM ilişkili böbrek hasarı tedavisindeki etkisi incelenmiş. 97 hasta; standart antimyelom tedavi ile birlikte 10 gün boyunca 5-7 seans olarak uygulanan plazmaferez tedavisi veya sadece standart antimyelom tedavi alacak şekilde rastgele gruplandırılmış. Plazmaferez koluna 58, diğer kola 39 hasta dahil edilmiş. Buna göre; ölüm, diyaliz bağımlılığı ve 6 aylık takip sonunda GFR'nin <30 olması olarak belirlenen primer sonlanım noktalarının gerçekleşmesi, plazmaferez ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (99).

2018 yılında Premuzic ve arkadaşları tarafından 29 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada, 15 hasta plazmaferez ve antimyelom tedavi, 14 hasta sadece antimyelom tedavi alacak şekilde rastgele 2 gruba ayrılmış. Buna göre plazmaferez kolunda serum serbest hafif zincir düzeyindeki azalma ve renal iyileşme oranı sadece antimyelom tedavi alan gruba göre daha yüksek saptanmış. İki grup arasında sağ kalım açısından ise anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (11).

Bizim çalışmamızda ise MM ilişkili böbrek hasarı olan 71 hastayı inceledik. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan 30 hasta, sadece antimyelom tedavi alan 41 hasta tedavi/aferez öncesi, 1. siklus sonu ve 4-5-6. siklus sonu kreatin ve GFR değişimlerine göre karşılaştırıldığında; renal iyileşme, tedavi süresi içerisindeki ölüm ve diyaliz bağımlılığı açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Plazmaferezin böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi üzerindeki etkisine ilişkin sonuçlarımız, Clarke ve arkadaşları tarafından 97 hasta üzerinde yapılan en büyük çalışma ile benzerdir.

Zuchelli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada plazmaferez grubuna akut böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanırken, kontrol grubuna aralıklı periton diyalizi uygulanmıştır. Bu nedenle her 2 grupta sağkalım ve renal iyileşme arasındaki farklılık, plazmaferezin etkisi kadar diyaliz tedavisiyle de ilişkili olabilir.

Premuzic ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada örneklem büyüklüğünün küçük olması, plazmaferezin renal iyileşme üzerine etkisinin bulunduğu dair iddianın güvenilirliğini sınırlamaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet ve ek komorbiditeler gibi temel özellikleri her iki grupta benzer izlenmiştir. En yüksek oranda görülen serum monoklonal protein tipi

literatürle uyumlu şekilde iki grupta da benzer oranda “IgG kappa” olarak izlenmiştir. (33).

MM ilişkili böbrek hasarı olan hastaların yaklaşık %10’unda diyaliz ihtiyacı gelişir (76). Çalışmamızda sadece antimyelom tedavi alan grupta başlangıçta diyaliz bağımlılığı oranı %19,5 (41/8 hasta) olup literatürün biraz üzerindedir. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta ise başlangıçta diyaliz bağımlılığı oranı %3,3 (30/1 hasta) olup literatürün altındadır. Daha önce yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda tedavi ile, diyalize bağımlı hastaların yalnızca %3 ile %12’sinin diyaliz bağımsız hale gelebileceği gösterilmiştir (3, 127, 128). Çalışmamızda ise sadece antimyelom tedavi alan gruptaki başlangıçta diyaliz bağımlı 8 hastanın 2’si (%25) tedavi ile diyaliz bağımsız hale gelirken; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta ise hemodiyaliz bağımlı olan 1 hasta, tedavi sonunda hemodiyalizden ayrılamamıştır.

Daha önce yapılan ve MM ilişkili akut böbrek hasarı olup plazmaferez uygulanan iki küçük, kontrol grubu olmayan çalışmada hastaların sırasıyla %43 ve %75’inin böbrek fonksiyonları düzelmiş (129, 130). Bu durum da plazmaferez tedavisine atfedilmiş. Kast nefropatisinin plazmaferezle iyileştirilmesinin incelendiği 40 hasta ile yapılan kontrol grubu olmayan, retrospektif bir çalışmada ise renal yanıt oranı %45 olarak izlenmiş (125). Clarke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazmaferez kolunda renal iyileşme oranı %41,6, sadece antimyelom tedavi alan kolda ise %36,8 olarak izlenmiş. Bizim çalışmamızda ise tedavi sonunda renal iyileşme oranı plazmaferez kolunda %60, sadece antimyelom tedavi alan kolda ise %48,7 olup 2 grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ve daha önceki oranlara benzer renal yanıt oranı izlendi.

MM’da böbrek yetmezliği ve diyaliz bağımlılığı, bağımsız kötü prognostik faktördür (4). β 2-mikroglobulin düzeyi ve ISS evresi prognozu gösteren önemli parametrelerdir. Premuzic ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MM ilişkili böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama β 2-mikroglobulin düzeyi; plazmaferez kolunda 23, sadece antimyelom tedavi kolunda 20 olarak izlenmiş. Çalışmamızda da ortalama β 2-mikroglobulin düzeyi, plazmaferez kolunda 19,16; sadece antimyelom tedavi kolunda ise 14,75 olarak izlenmiş olup bildirilen düzeylerle benzerdir. β 2-mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ olan hasta oranı; plazmaferez kolunda %72,5, sadece antimyelom tedavi kolunda %83,3’tür. ISS evre 3 olan hasta oranı ise plazmaferez kolunda %75, sadece antimyelom tedavi kolunda %83,3 izlenmiş olup tüm bu sonuçlar hastalarda böbrek yetmezliği varlığının, bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu doğrulamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan MM hastalarında hemodiyaliz (HD)'e başladıktan sonra hemodiyaliz (HD) tedavisinin kesilmesini öngörmek için prognostik faktörlerin analiz edildiği bir çalışmada, düşük ISS ve düşük beta 2 mikroglobulin düzeyinin ; böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi ve HD'in kesilmesi ile ilişkili faktörler olduğu tespit edilmiş (131). Çalışmamızda ise ISS değerine göre kreatin ve GFR skorlarındaki değişimin incelendiği analizde; tüm hastalarda tanı/aferez öncesi ile 1. siklus tedavi sonrası kreatin değeri karşılaştırıldığında renal iyileşme oranı; ISS-1 grubundaki 4 hastada %100, ISS-3 grubundaki 55 hastada ise %30,9 olarak izlendi. Tanı/aferez öncesi ile 4-5-6. Siklus tedavi sonrası kreatin değeri karşılaştırıldığında ise renal iyileşme oranı ISS-1 grubundaki 4 hastada yine %100, ISS-3 grubundaki 53 hastada %50,9 olarak izlendi. (2 hastanın 4-5-6. Siklus kreatin ve GFR değerine 1 hastanın exitus olması, 1 hastanın da takipten çıkması nedeni ile ulaşılamadı). Bu sonuçlar beta 2 mikroglobulin ve ISS gibi prognostik faktörlerin renal iyileşme ile ilişkisinin olabileceğini göstermektedir.

Proteinüri ile MM arasındaki korelasyonun iyi bilinmesine rağmen, proteinürinin sağkalım ve renal iyileşme üzerindeki klinik etkisi, klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle henüz tam anlamı ile açıklığa kavuşturulmamıştır. MM'lu hastalarda tedavi öncesi 24 saatlik idrar proteini ve serum albümininin, prognostik faktörler olup olmadığının araştırıldığı 102 hastalık retrospektif bir çalışmada, başlangıçta aşırı proteinürisi olan hastalarda (>500 mg/24 saat) daha kötü sağ kalım oranları tespit edilmiş (132). Bizim çalışmamızda başlangıçtaki 24 saatlik idrar protein düzeyine göre kreatin ve GFR skorlarındaki değişimin incelendiği analizde; tüm hastalarda tanı/aferez öncesi ile 1. siklus tedavi sonrası kreatin değeri karşılaştırıldığında ortanca 24 saatlik idrar protein düzeyi, renal iyileşme görülen 27 hastada 1339 mg/gün iken renal iyileşme görülmeyen 44 hastada 3150 mg/gün olarak tespit edildi. Bu sonuçlar MM ilişkili böbrek hasarı olan hastalarda tanı anındaki proteinüri düzeyinin sağ kalım ve renal iyileşme üzerinde prognostik öneminin olabileceğini göstermektedir. Ancak bu ilişkinin daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır. Bortezomib, diyaliz alan hastalar da dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir ve böbrek yetmezliğinde renal doz ayarı gerekmez (133). Diyaliz gerektiren ileri böbrek fonksiyon bozukluğu olan MM hastalarında bortezomib bazlı tedavinin etkinliğinin incelendiği 24 hasta ile yapılan bir çalışmada %16 oranında

diyalizden kurtulma oranı elde edilmiş (134). Yine MM'a bağlı akut böbrek yetmezliği olan 8 hasta ile yapılan bir çalışmada bortezomib bazlı tedavi ile 5 hastada (%62,5) renal yanıt elde edilmiş (135). MM ve kast nefropatisi olan 68 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada, bortezomib bazlı rejim ile %62 oranında renal yanıt elde edilmiş (136). Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda bortezomib bazlı tedavi alan 58 hasta için renal yanıt oranı %55,4 olarak tespit edildi. Bortezomib bazlı tedavi almayan 13 hastada ise renal yanıt oranı %46,2 olarak izlendi. Çalışmamızda bortezomib ile renal yanıt oranları daha önceki çalışmalarla benzerlik gösterse de bortezomibin renal yanıt açısından diğer tedavi ajanlarına net bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Hutchinson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum FLC konsantrasyonlarındaki azalma ile renal yanıt arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiş (101). Yine N.Leung ve arkadaşları tarafından kast nefropatili hastalarda plazmaferezin etkisinin incelendiği başka bir çalışmada, biyopsi kanıtlı kast nefropatisi olan hastalarda serum FLC düzeyindeki azalma ile renal yanıt arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiş (125). Çalışmamızda serum FLC düzeyi ile kreatin seviyesi arasında yapılan korelasyon analizinde; tedavinin 1. siklusu sonu kreatin düzeyi ile serum FLC arasında pozitif korelasyon, tedavinin 4-5-6. siklusu sonu kreatin düzeyi ile serum FLC düzeyi arasında yine pozitif korelasyon izlendi. Sonuçlarımız, tedavi ile serum FLC düzeyinin düşürülmesinin renal yanıt oranını artıracaklarını doğrulamaktadır.

Premuzic ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 3 veya daha fazla plazma değişim seansı uygulanan hastalarda, 2 plazmaferez seansı uygulananlara göre daha iyi renal yanıt ve sağ kalım oranı elde edilmiş. Böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme ve sağ kalım oranının, plazmaferez seanslarının sayısı ve plazma değişim hacmi ile doğrusal korelasyon göstermesi; MM ilişkili akut böbrek hasarı olan hastalarda plazmaferezin etkin bir tedavi olduğunun kanıtı olarak gösterilmiş. N.Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise plazmaferez seanslarının sayısı; renal yanıt elde edilen hastalarla, renal yanıt elde edilmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiş (125). Bizim çalışmamızda ise plazmaferez seanslarının sayısı ile renal yanıt arasındaki ilişkinin, tedavi/aferez öncesi ve tedavinin 1. siklusu sonu kreatin değerleri karşılaştırılarak incelendiği analizde; plazmaferez uygulanan 30 hastanın 21'inde renal yanıt elde edilemezken 9'unda renal yanıt elde edildi. Renal yanıt elde edilen 9 hastada ortanca plazmaferez seans sayısı 3(2-7) iken renal yanıt elde edilmeyen 21 hastada bu sayı 4(2-6) olarak tespit edilmiş olup iki grupta benzerdir.

Ayrıca plazmaferez seanslarının sayısının tedavi süresi içindeki exitus olma durumu üzerindeki etkisinin incelendiği analizde, plazmaferez seans sayısı ortanca değeri; tedavi süresi içinde exitus görülen hastalarda 2(2-6), exitus görülmeyen hastalarda 4,5 (2-6,5) olarak izlenmiş olup 2 grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Sonuçlarımız; N.Leung ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler nitelikte olup plazmaferez seanslarının sayısı ile renal yanıt ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Premuzic ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; plazmaferez ve antimyelom tedavi uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar değerleri, hayatta kalan ve ölen hastalar arasında karşılaştırılarak incelenmiştir. Buna göre hayatta kalan hastalarda başlangıç serum FLC düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, tedavi sonunda daha düşük serum FLC düzeyi elde edilmiştir. Tedavi sonundaki serum kreatin ve GFR düzeylerinde ise anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise hem plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hem de sadece antimyelom tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, hayatta kalan ve ölen hastalar arasında karşılaştırılarak incelendi. Tüm hastalar içinde tedavi süresi içinde ölüm gerçekleşen 9 hastanın 6'sının, hayatta kalan 62 hastanın ise 53'ünün tedavi sonu serum FLC düzeylerine ulaşılabildi. Buna göre hayatta kalan hastalarda başlangıç serum FLC ortanca düzeyi ölüm gerçekleşen hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen (149,5/63 mg/L); tedavi sonunda hayatta kalan hastalarda serum FLC düzeyi 15,7 mg/L, ölüm gerçekleşen hastalarda ise 4119 mg/L izlendi. Tedavi sonundaki tutulu FLC/tutulu olmayan FLC oranı ise hayatta kalan hastalarda 2,7 iken, ölüm gerçekleşen hastalarda 633,15 olarak izlendi. Serum FLC düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmasa da, ölüm gerçekleşen hastalardaki düzey; hayatta kalan hastalara göre belirgin yüksektir. Tutulu FLC/tutulu olmayan FLC oranındaki değişim ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonundaki serum kreatin ve GFR düzeyinde ise hayatta kalan ve ölüm gerçekleşen hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Sonuçlarımız; Premuzic ve arkadaşları tarafından yapılan analizin sonuçları ile benzer şekilde, tedavi ile serum FLC düzeylerinin etkin bir şekilde düşürülmesinin hayatta kalma oranını artıracak görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda bir takım kısıtlayıcı noktalar bulunmaktadır. Zuchelli, Clarke ve Premuzic çalışmalarındaki hasta popülasyonu; yeni tanı MM ve ABH olan hastaları

içeriyordu. Çalışmamız ise; yeni tanı MM ve daha önceden tanı almış olup halihazırda tedavi gören MM hastaları ile birlikte akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hasarı üzerine binen akut böbrek hasarı olan hastaların bir karışımını içermektedir. Sadece antimyelom tedavi alan gruptaki 41 hastanın 12'sinde; plazmaferez ile birlikte antimyelom tedavi alan grupta ise 30 hastanın 8'inde kronik böbrek hasarı üzerine binen akut böbrek hasarı bulunmaktadır. Her ne kadar bu hastalarda yerleşik tubulointerstisyel skarlaşma ihtimali olabilse de 2 grup arasında hasta sayısı açısından anlamlı farklılık yoktur. Akut böbrek hasarı olan hasta sayısı, her 2 grupta da çoğunluğu oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu durumun, renal yanıt üzerindeki sonuçlarımıza etki edeceğini düşünmüyoruz. Yine çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda, MM tanısı sırasında akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hasarı üzerine binen akut böbrek hasarı ile birlikte nonalbuminürik proteinüri bulunması myelom böbreği ve kast nefropati tanıları ile tutarlıdır. Son olarak çalışmamız, hasta popülasyonu açısından Zuchelli, Johnson ve Premuzic çalışmalarından daha büyük olmasına rağmen; Clarke ve arkadaşlarının yapmış olduğu en büyük kontrollü çalışmadan daha küçüktür.

Özetle, MM ilişkili böbrek hasarı olan hastalarda plazmaferezin etkisini incelediğimiz bu çalışmada, plazmaferezin; renal yanıt, diyaliz bağımlılığı ve tedavi süresi içindeki sağ kalım açısından belirgin bir üstünlüğünü gösteremedik. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) da mevcut verilere dayanarak, kemoterapiden bağımsız olarak MM hastalarında genel sağkalım, diyalizden ayrılma veya böbrek fonksiyonlarında iyileşme açısından; MM ilişkili böbrek yetmezliğinin tedavisinde plazmaferezi, standart bir prosedür olarak önermemektedir (137). Sonuçlarımız güncel kılavuz ve tedavi önerileri ile benzerdir. Hem plazmaferez ve antimyelom tedavi hem de sadece antimyelom tedavi kolunda anlamlı renal yanıt oranlarının elde edilmesinin; erken hidrasyon, hiperkalseminin düzeltilmesi, nefrotoksik ajanlardan uzak durulması ve antimyelom tedavinin erken dönemde başlatılması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmamıza toplam 71 hasta dahil edildi. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta 41 hasta (%57,7), sadece antimyelom tedavi alan grupta ise 30 hasta (%42,3) bulunmaktadır.
- 2) Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda $64,32 \pm 11$ yıl olan yaş ortalaması, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda $63,07 \pm 11,36$ yıl olarak ölçülmüştür.
- 3) Sadece Antimyelom tedavi alan kadın hastaların oranı %41,5 erkek hastaların oranı %58,5; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan kadın hastaların oranı %23,3 erkek hastaların oranı %76,7'dir.
- 4) Verilen tedaviye göre DM, HT, KAH, HPL gibi komorbiditeler iki grup içerisinde benzer dağılım göstermiştir.
- 5) Genel exitus oranı; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda (%63,3), sadece antimyelom tedavi alan hastalara (%46,3) olarak izlenmiştir.
- 6) Tedavi süresi içerisinde exitus durumu; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan 30 hastanın 6'sında (%20), sadece antimyelom tedavi alan 41 hastanın 3'ünde (%7,3) gerçekleşmiştir. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.
- 7) Verilen tedaviye göre ortaya çıkan iki grupta da en sık görülen tanı IgG Kappa MM'dir. Yine her iki grupta en sık görülen ikinci tanı IgG Lambda MM olmuştur.
- 8) Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda tanı anında hemodiyaliz görülme sıklığı %19,5'tir (41/8). Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise bu oran %3,3 olarak hesaplanmıştır (30/1). Hemodiyaliz görülme oranı tedavi sonunda, sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %14,4'e düşerken (41/6), plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda değişmemiştir (30/1). Her iki grubun tanı anında ve tedavi sonunda hemodiyaliz varlığına ilişkin sahip oldukları dağılımlar istatistiksel açıdan benzerdir ($p > 0,05$)
- 9) Tanı öncesi renal transplantasyon, plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda gerçekleştirilmemiştir. Sadece antimyelom tedavi alan 41 hastanın 4'ünde (%9,8) ise tanı öncesinde renal transplantasyon öyküsü bulunmaktadır.
- 10) Her 2 grup arasındaki laboratuvar değerlerinden Hb, lökosit, PLT, 24 saatlik idrar proteini ve LDH değerleri plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda; nötrofil, 24 saatlik idrar albumini, Ca ve B2 mikroglobulin değerleri ise sadece antimyelom tedavi alan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

- 11) Hb değeri 10'un üzerinde olan hastaların oranı sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %29,3 iken, bu oran plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda %40 olmuştur.
- 12) Ca'nın 11'in üzerinde değer aldığı hastaların oranı sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %31,7; plazmaferez ve antimyelom tedavisi alan hastalarda ise %23,3'tür.
- 13) B2 mikroglobulin'in 5,5'in üzerinde görülmesi her iki grupta da en sık görülen aralık olmuştur. Bu değer plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda %83,3 iken sadece antimyelom tedavi alan hastalarda %72,5 olarak hesaplanmıştır.
- 14) Sadece antimyelom tedavi alan hastalarda LDH'nin yüksek olması; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise LDH'nin normal olması daha sık görülen durumdur.
- 15) Serum IFE ve idrar IFE'de, her iki grup için de en sık görülen bant; "kappa hafif zincir" olmuştur.
- 16) Her iki grup için de en sık görülen ISS değeri "3" olmuştur. (Plazmaferez ve antimyelom tedavi alanlarda %83,3; sadece antimyelom tedavi alanlarda %75)
- 17) Sadece antimyelom tedavi alan hastaların %92,7'si bortezomib bazlı tedavi alırken; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastaların %66,7'si bortezomib bazlı tedavi almıştır.
- 18) Tedavi sonunda Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) yanıt kriterlerine göre; sadece antimyelom tedavi alan grupta en sık görülen yanıt durumu %37,8 ile kısmi yanıt (PR) olmuştur. 2. en sık görülen yanıt durumu ise %29,7 ile tam yanıt (PR)'dır. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan hastalarda ise en sık görülen yanıt durumları %24,1 ile tam yanıt(CR), kısmi yanıt(PR) ve relaps refrakter hastalık olmuştur.
- 19) Tanı/aferez öncesi ortalama kreatin/GFR değerleri; sadece antimyelom tedavi alan grupta 3,7 mg/dl/ 20,73ml/dk; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta ise 4,36 mg/dl /16,1 ml/dk olarak izlenmiştir. Her iki grup için de, tedavi sürecindeki 1. siklus sonu ve 4-5-6. siklus sonu kreatin/GFR değerleri ölçüldüğünde; ölçüm zamanı ilerledikçe kreatin düşmüş, GFR yükselmiştir.
- 20) Tanı/aferez öncesi ortalama BUN değeri; sadece antimyelom tedavi alan grupta 44,55 mg/dl; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta ise 47,83 mg/dl'dir. Her iki grup için de, tedavi sürecindeki 1. siklus sonu ve 4-5-6. siklus sonu BUN değerleri ölçüldüğünde; ölçüm zamanı ilerledikçe BUN değerleri düşmüştür.

- 21) Sadece antimyelom tedavi alan grupta; tanı/aferez öncesi ortalama plazma FLC değeri 1060,26 mg/L iken bu değer 1. siklus sonunda 698 mg/L'ye, 4-5-6. siklus sonunda 101 mg/L'ye gerilemiştir. Bu grupta tutulu plazma FLC/ tutulu olmayan plazma FLC oranı ise; tanı/aferez öncesi 440 iken bu değer, 1. siklus sonu 88'e, 4-5-6. siklus sonu ise 9,6'ya gerilemiştir. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta ise tanı/aferez öncesi plazma FLC değeri 2136,65 mg/L iken bu değer 1. siklus sonunda 610 mg/L'ye gerilemiş, 4-5-6. Siklus sonunda ise tekrar 1398 mg/L'ye yükselmiştir. Bu grupta tutulu plazma FLC/ tutulu olmayan plazma FLC oranı ise; tanı/aferez öncesi 352 iken 1. siklus sonunda 230,81'e gerilemiş,4-5-6. Siklus sonunda ise tekrar 1151'e yükselmiştir. Plazmaferez ve antimyelom tedavi kolunda, plazma FLC ve tutulu plazma FLC/ tutulu olmayan plazma FLC oranının tedavi sonunda tekrar yükselmesinin sebebi; bu kolda 7 hastada relaps refrakter hastalık görülmesidir.
- 22) Plazmaferez alan hastalarda; 30 hastaya 1 seans, 27 hastaya 2 seans, 18 hastaya 3 seans, 16 hastaya 4/5/6 seans, 5 hastaya 10 seans, 2 hastaya ise 12/13/14 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır. Hastalarda plazmaferez seanslarının sayısına göre kreatin ve GFR değişimleri incelendiğinde; işlem öncesi ortalama kreatin 4,28 mg/dl, GFR ise 15,87 ml/dk değerini almıştır. Kreatin değeri seans sayısı arttıkça düşmüş ve 10. seans sonunda ortalama 2,36 mg/dl'ye gerilemiştir. GFR değeri de seans sayısı arttıkça yükselmiş ve 10. seans sonunda ortalama 42 ml/dk'ya yükselmiştir. Ancak 12-13-14. seanslar sonunda, kreatin 3,93 mg/dl'ye tekrar yükselmiş; GFR ise 18 ml/dk'ya tekrar düşmüştür.
- 23) Plazmaferez alan hastalarda; ortalama işlem öncesi tutulu plazma FLC düzeyi 2249 mg/L, tutulu plazma FLC/tutulu olmayan plazma FLC oranı ise 729,68 iken işlem sonrası bu değerler sırası ile 711,79 mg/L ve 185,74'e gerilemiştir.
- 24) Verilen tedaviye göre kreatin ve GFR değişkenleri her iki grup için karşılaştırıldığında, tedavi/aferez öncesi ortanca kreatin değeri; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta 4,28 (3,11-5,48) mg/dl olarak ölçülmüş olup sadece antimyelom tedavi alanların ortanca değerine göre [2,73(2,25-5,1)] istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- 25) Tedavi/aferez öncesi ve 4-5-6. siklus sonu kreatin değeri karşılaştırıldığında renal yanıt; plazmaferez ve antimyelom tedavi alan 39 hastanın 19'unda (%48,7) ; sadece antimyelom tedavi alan 30 hastanın 18'inde (%60) elde edilmiş olup 2 grup arasında istatistiksel olarak benzerdir. (Sadece antimyelom tedavi alan 2 hastanın 4-

5-6. siklus sonu kreatin değerine; 1 hastanın exitus olması, 1 hastanın da takipten çıkması nedeni ile ulaşılamamıştır.)

26) Her iki grubun ölçüm zamanlarına göre kreatin değeri ayrı ayrı incelendiğinde sadece antimyelom tedavi alan grupta; tanı/aferez öncesi ölçülen ortanca kreatin değeri 2,73 (2,25-5,1) olup bu değer 1. siklus sonunda 1,8 (1,07-3,1)'e, 4-5-6. siklus sonunda ise 1,37 (0,8-2,33)'e gerilemiştir. Plazmaferez ve antimyelom tedavi alan grupta ise tanı/aferez öncesi kreatin ortanca değeri 4,28 (3,11-5,48) olup bu değer 1. siklus sonunda 1,88 (1,19-3,7)'e, 4-5-6. siklus sonunda ise 1,35 (0,8-3,02)'e gerilemiştir. Kreatin değerindeki bu değişimler her 2 grup için de istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p < 0,001$)

27) Tutulu plazma FLC düzeyi ile kreatin ve GFR değişkenleri arasında yapılan korelasyon analizinde; tanı/aferez öncesi tutulu FLC düzeyi ile kreatin ve GFR'nin ölçüm zamanlarında aldığı değerler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). 1. siklus sonu tutulu plazma FLC düzeyi, tanı/aferez öncesi kreatin, 1. siklus sonu kreatin ve 4.5.6. siklus sonu kreatin değerleri ile orta düzeyli pozitif, doğrusal ve direkt; tanı/aferez öncesi GFR, 1. siklus sonu GFR (Grafik 11) ve 4.5.6. siklus sonu GFR değerleriyle ise yine orta düzeyli ancak bu defa negatif, ters yönlü ilişkilere sahiptir. 4.5.6. siklus sonu tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyi ise tanı/aferez öncesi kreatin ile düşük düzeyde pozitif, 1. siklus sonu kreatin ve 4.5.6. siklus sonu kreatin değerleri ile orta düzeyli pozitif ilişkilidir. 4.5.6. siklus sonu tutulu plazma serbest hafif zincir düzeyinin tanı/aferez öncesi GFR, 1. siklus sonu GFR ve 4.5.6. siklus sonu GFR değerleriyle olan ilişkisi ise orta düzeyli ve ters yönlü ilişkililerdir.

28) Tüm hastalarda ISS evresine göre kreatin ve GFR skorlarındaki değişimin incelendiği analizde 1. siklus sonu kreatin ortanca değeri, ISS-1 grubunda 0,8 mg/dl (0,65-1,05), ISS-3 grubunda 1,9 mg/dl (1,17-3,7) ; 1. Siklus sonu GFR ortanca değeri ise ISS-1 grubunda 90,5 ml/dk(70-91,5), ISS-3 grubunda 28 ml/dk(15-62) olarak ölçülmüştür. 1. Siklus sonu kreatin değeri ISS-1 grubunda ISS-3 grubuna göre anlamlı derece düşük ($p = 0,033$); GFR ise anlamlı derecede yüksektir ($p = 0,042$). Tanı /aferez öncesi ile 1. siklus sonu kreatin düzeyi karşılaştırıldığında, ISS-1 grubundaki 4 hastanın tamamında (%100); ISS-3 grubundaki 55 hastanın 17'sinde (%30,9) renal yanıt elde edilmiştir. Tanı/aferez öncesi ile 4-5-6. Siklus sonu kreatin düzeyi karşılaştırıldığında ise ISS-1 grubundaki 4 hastanın tamamında(%100); ISS-3 grubundaki 53 hastanın 27'sinde(%50,9) renal yanıt elde edilmiştir.

29) Tüm hastalarda başlangıç 24 saat idrar protein düzeyine göre kreatin ve GFR skorlarındaki değişimin incelendiği analizde, tanı/aferez öncesi ve 1. siklus sonu kreatin değeri karşılaştırıldığında başlangıç 24 saat idrar proteini ortanca düzeyi; renal yanıt elde edilen 27 hastada 1339 mg (541-3120) iken renal yanıt elde edilmeyen 44 hastada 3150 mg (1410-4754) olarak ölçülmüştür. Buna göre renal yanıt elde edilen hastaların başlangıç 24 saat idrar protein düzeyi renal yanıt elde edilmeyenlere göre anlamlı derecede düşüktür ($p=0,006$).

30) Plazmaferez alan hastalarda, plazmaferez seanslarının sayısı ile renal yanıt arasındaki ilişkinin incelendiği analizde; tedavi/aferez öncesi ve 1. siklus sonu kreatin değeri karşılaştırıldığında plazmaferez seans sayısı ortanca değeri, renal yanıt elde edilen 9 hastada 4(2-6); renal yanıt elde edilmeyen 21 hastada ise 3(2-7) olarak ölçülmüştür. Buna göre plazmaferez seanslarının sayısı ile renal yanıt arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,824$).

31) Tedavi süreci içerisindeki exitus varlığına göre kreatin, GFR, plazma FLC ve tutulu plazma FLC/ tutulu olmayan plazma FLC oranının farklılık gösterip göstermediğinin incelendiği analizde; hayatta kalan ve ölüm gerçekleşen hastalar arasında tanı/aferez öncesi, 1. siklus sonu ve 4-5-6. siklus sonu kreatin/GFR düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Tanı öncesi ve 1. siklus sonu plazma FLC düzeyi ile tutulu plazma FLC/tutulu olmayan plazma FLC oranı iki grup arasında yine benzer olup istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. 4-5-6. Siklus sonu plazma FLC düzeyi ortanca değeri hayatta kalan hastalarda 15,7 mg/L (3,18-55,6) iken ölüm gerçekleşen hastalarda 4119 (10,2-15690) mg/L olarak ölçülmüştür. Ölüm gerçekleşen hastalarda 4-5-6. siklus sonu serum FLC düzeyi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşamamıştır ($p=0,119$). 4-5-6. siklus sonu tutulu plazma FLC/tutulu olmayan plazma FLC oranı hayatta kalan hastalarda 2,7(1,88-9,2); ölüm gerçekleşen hastalarda ise 633,15(12,8-2785)'tir. Bu oran ölüm gerçekleşen hastalarda; hayatta kalan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0,002$).

32) Plazmaferez uygulanan hastalarda plazmaferez seanslarının sayısının tedavi süresi içerisindeki exitus durumu üzerindeki etkisinin incelendiği analizde, uygulanan plazmaferez seanslarının sayısının ortanca değeri; exitus gerçekleşen 6 hastada 2 (2-6) iken sağ kalan 24 hastada 4,5 (2-6,5) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,374$).

33) Tüm hastalarda bortezomib bazlı tedavinin renal yanıt üzerindeki etkisinin incelendiği analizde, tanı/aferez öncesi ile 4-5-6. siklus sonu kreatin değeri karşılaştırıldığında, bortezomib bazlı tedavi alan 56 hastanın 31'inde (%55,4); bortezomib bazlı tedavi almayan 13 hastanın 6'sında (%46,2) renal yanıt elde edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,771$).



7.KAYNAKÇA

1. Rajkumar SV, Kyle RA, editors. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2005: Elsevier.
2. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Archives of internal medicine. 1990;150(8):1693-5.
3. Torra R, Blade J, Cases A, López-Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. British journal of haematology. 1995;91(4):854-9.
4. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. Bone marrow transplantation. 2011;46(6):771-83.
5. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18(4):635-52.
6. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel J, Ludwig H, Hájek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009;23(2):215-24.
7. Cohen G, Hörl WH, editors. PROGRESS IN UREMIC TOXIN RESEARCH: Free Immunoglobulin Light Chains as a Risk Factor in Renal and Extrarenal Complications. Seminars in dialysis; 2009: Wiley Online Library.
8. AENGÜL A, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: new insight into mechanisms. Turk J Haematol. 2004;21(2):59-70.
9. Dimopoulos M, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia. 2008;22(8):1485-93.
10. Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. Journal of Nephrology. 2019;32:189-98.
11. Premuzic V, Batinic J, Roncevic P, Basic-Jukic N, Nemet D, Jelakovic B. Role of plasmapheresis in the management of acute kidney injury in patients with multiple

myeloma: should we abandon it? *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2018;22(1):79-86.

12. Kyle RA. Treatment of multiple myeloma: a small step forward? : *Mass Medical Soc*; 1984. p. 1382-4.

13. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(11):2667-74.

14. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-8.

15. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(19):1479-83.

16. van de Donk N, Pawlyn C, Yong K. Multiple myeloma. *Lancet [Internet]*. 2021; 397 (10272): 410–27.

17. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Multiple myeloma*. 2011:25-35.

18. Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Ecça AR, Palmas C. Long-term health effects of the occupational exposure to DDT. A preliminary report. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;837:246-56.

19. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(22):5412-7.

20. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, Gouraud W, Charbonnel C, Harousseau J-L, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4585.

21. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-21.

22. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569-75.
23. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *AACR*; 2004.
24. Chng W, Santana-Davila R, Van Wier S, Ahmann G, Jalal S, Bergsagel P, et al. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations. *Leukemia*. 2006;20(5):807-13.
25. Maura F, Petljak M, Lionetti M, Cifola I, Liang W, Pinatel E, et al. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. *Leukemia*. 2018;32(4):1043-7.
26. Reagan MR, Ghobrial IM. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):342-9.
27. Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, Azab AK, Tai Y-T, Reagan M, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(4):1542-55.
28. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Wiley Online Library*; 2002. p. 1921-5.
29. Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *The oncologist*. 2009;14(3):276-83.
30. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi J-F. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clinical cancer research*. 2003;9(13):4653-65.
31. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(26):2483-94.
32. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(6):422-44.

33. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
34. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Annals of Oncology. 2010;21(2):325-30.
35. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity syndrome. Journal of intensive care medicine. 1995;10(3):128-41.
36. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. British journal of haematology. 2007;137(3):240-3.
37. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. New England Journal of Medicine. 2012;367(6):580-1.
38. Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clinical Medicine. 2019;19(1):58-60.
39. Yılmaz B, Köklü S, Yüksel O, Arslan S. Serum beta 2-microglobulin as a biomarker in inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(31):10916.
40. Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects. Advances in cancer biomarkers: from biochemistry to clinic for a critical revision. 2015:115-24.
41. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, et al. Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma. Cancer treatment and research communications. 2019;21:100159.
42. Carbone A. Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Discovering Diseases—Defining Their Features. MDPI; 2020.
43. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The lancet oncology. 2014;15(12):e538-e48.

44. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(4):1199-204.
45. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo R, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009;23(9):1545-56.
46. Smith A, Wisloff F, Samson D, UK Myeloma Forum NMSG, Haematology BCfSi. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*. 2006;132(4):410-51.
47. Michels TC, Petersen KE. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2017;95(6):373-83A.
48. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-5.
49. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016;36:e418-e23.
50. Brigle K, Rogers B, editors. *Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma*. *Seminars in oncology nursing*; 2017: Elsevier.
51. Rajkumar SV, Kumar S, editors. *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. *Mayo Clinic Proceedings*; 2016: Elsevier.
52. Kyrtsonis M-C, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR, editors. *Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma*. *Seminars in hematology*; 2009: Elsevier.
53. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood cancer journal*. 2020;10(9):94.
54. Cullis J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine*. 2019;19(2):188.
55. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillot D, Clement-Filliatre L, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed

multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood*. 2020;136:39.

56. Rosinol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD-GEM) as induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): results of a prospective phase III pethema/GEM trial. *Blood*. 2017;130.

57. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10192):29-38.

58. Jasielec JK, Kubicki T, Raje N, Vij R, Reece D, Berdeja J, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(22):2513-23.

59. Holstein SA, Jung S-H, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(9):e431-e42.

60. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(24):2946-55.

61. Durie BG, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood cancer journal*. 2020;10(5):53.

62. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(6):518-28.

63. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(3):301-10.
64. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3921-9.
65. Dimopoulos MA, Petrucci MT, Foa R, Catalano JV, Kropff M, Yu Z, et al. Analysis of second-line lenalidomide following initial relapse in the MM-015 Trial. *Blood*. 2012;120(21):944.
66. Chim C, Kumar S, Orłowski Ra, Cook G, Richardson P, Gertz M, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62.
67. Thompson JL. Carfilzomib: a second-generation proteasome inhibitor for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(1):56-62.
68. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):781-94.
69. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e119-e30.
70. Teh BW, Slavin MA, Harrison SJ, Worth LJ. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(11):1325-36.
71. Mohyuddin GR, Aziz M, McClune B, Abdallah AO, Qazilbash M. Antibiotic prophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *European journal of haematology*. 2020;104(5):420-6.

72. Lapietra G, Serrao A, Fazio F, Petrucci MT, Chistolini A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021:1-6.
73. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(1):1-6.
74. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(2):165-72.
75. Kyle RA, editor *Multiple myeloma: review of 869 cases*. Mayo Clinic Proceedings; 1975.
76. SUPPORTIVE C, Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Internal Medicine*. 1990;150:863-9.
77. Ying W-Z, Sanders PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. *The American journal of pathology*. 2001;158(5):1859-66.
78. KYLE RA, editor *Multiple myeloma: how did it begin?* Mayo Clinic Proceedings; 1994: Elsevier.
79. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney international*. 1985;27(1):46-50.
80. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(6):1164-72.
81. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney international*. 2003;64(1):281-9.
82. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2017;12(1):176.

83. Glezerman IG, Kewalramani T, Jhaveri K. Reversible Fanconi syndrome due to lenalidomide. *NDT plus*. 2008;1(4):215-7.
84. Jhaveri KD, Chidella S, Varghese J, Mailloux L, Devoe C. Carfilzomib-related acute kidney injury. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(9):604-5.
85. Yui JC, Dispenzieri A, Leung N. Ixazomib-induced thrombotic microangiopathy. *American journal of hematology*. 2017;92(4):E53-E5.
86. Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, Waxman AJ, Palmer MB, D'Agati VD, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. *American journal of hematology*. 2016;91(9):E348-E52.
87. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2013;8(9):1515.
88. Sanders PW, Herrera GA, Lott RL, Galla JH. Morphologic alterations of the proximal tubules in light chain-related renal disease. *Kidney international*. 1988;33(4):881-9.
89. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, et al. Light chain proximal tubulopathy: clinical and pathologic characteristics in the modern treatment era. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2016;27(5):1555.
90. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.
91. Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF, Appel GB. Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *The American journal of medicine*. 1984;76(2):247-56.
92. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M, et al. Randomized trial comparing double versus triple bortezomib-based regimen in patients with multiple myeloma and acute kidney injury due to cast nephropathy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(23):2647-57.

93. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2013;8(11):2007.
94. Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. *European journal of haematology*. 2010;85(1):1-5.
95. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4(4):745.
96. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney international*. 1988;33(6):1175-80.
97. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma: plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(4):863-9.
98. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for the renal complications of multiple myeloma and the dysglobulinemias. *Therapeutic Apheresis*. 2001;5(3):171-5.
99. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2005;143(11):777-84.
100. Cserti C, Haspel R, Stowell C, Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion*. 2007;47(3):511-4.
101. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2011;22(6):1129.
102. Le TX, Wolf JL, Peralta CA, Webber AB. Kidney transplantation for kidney failure due to multiple myeloma. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(6):858-62.

103. Fridey J, Kaplan A, Silvergleid A, Landaw S. Indications for therapeutic plasma exchange. Up to Date. 2012.
104. Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. *Annals of Internal Medicine*. 1962;56(4):690-1.
105. Freireich EJ, Judson G, Levin RH. Separation and collection of leukocytes. AACR; 1965.
106. Lozano M, Cid J, Areal C, Romon I, Muncunill J. Apheresis activity in Spain: a survey of the Spanish Apheresis Group. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;49(3):560-4.
107. Coffe C, Pouthier F, Barisien C, Slimane M, Sheytanova A. Therapeutic leukapheresis and thrombapheresis in medical emergencies. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(6):102997.
108. Poullin P, Lefevre P. Therapeutic erythrocytapheresis: technical aspects and clinical applications. *La Revue de médecine interne*. 2008;29(4):290-6.
109. Nguyen TH, Bach KQ, Vu HQ, Nguyen NQ, Duong TD, Wheeler J. Therapeutic thrombocytapheresis in myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Journal of Clinical Apheresis*. 2021;36(1):101-8.
110. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
111. Stummvoll G, Aringer M, Handisurya A, Derfler K, editors. Immunoabsorption in autoimmune diseases affecting the kidney. *Seminars in Nephrology*; 2017: Elsevier.
112. Paříková A. RHEOPHERESIS AND ITS USE IN THE TREATMENT OF DISEASES WITH IMPAIRED MICROCIRCULATION. A REVIEW. *Ceska a Slovenska Oftalmologie: Casopis Ceske Oftalmologicke Spolecnosti a Slovenske Oftalmologicke Spolecnosti*. 2022;79(1):3-5.
113. Greinix HT, Ayuk F, Zeiser R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease: an evolving treatment landscape. *Leukemia*. 2022;36(11):2558-66.

114. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2014;9(1):181.
115. Marlu R, Naciri Bennani H, Seyve L, Noble J, Chevallier E, Motte L, et al. Comparison of three modalities of plasmapheresis on coagulation: Centrifugal, single-membrane filtration, and double-filtration plasmapheresis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2021;36(3):408-19.
116. Nydegger UE. Choice of the replacement fluid during large volume plasma-exchange. *Ricerca in clinica e in laboratorio*. 1983;13:103-9.
117. Evers J, Taborski U. Anticoagulation, bleeding, and clotting at donor plasmapheresis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2018;33(4):538-40.
118. Fridey JL, Kaplan AA. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): indications and technology. Dalam: Silvergleid AJ, Tirnauer JS, penyunting. 2017.
119. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;23(6):817-27.
120. Kaplan AA, Halley SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney international*. 1990;38(1):160-6.
121. KAPIAN AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Journal*. 1990;36(3):M597-9.
122. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of clinical apheresis*. 2023;38(2):77-278.
123. Huestis D. Mortality in therapeutic haemapheresis. *The Lancet*. 1983;321(8332):1043.
124. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(24):2365-6.

125. Leung N, Gertz M, Zeldenrust S, Rajkumar S, Dispenzieri A, Fervenza F, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney international*. 2008;73(11):1282-8.
126. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E, Group NMS. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *European journal of haematology*. 2000;65(3):175-81.
127. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(6):1154-63.
128. Pichette V, Quérin S, Desmeules M, Ethier J, Copleston P. Renal function recovery in end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases*. 1993;22(3):398-402.
129. Misiani R, Remuzzi G, Bertani T, Licini R, Levoni P, Crippa A, et al. Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *The American Journal of Medicine*. 1979;66(4):684-8.
130. Pasquali S, Casanova S, Zucchelli A, Zucchelli P. Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. *Clinical nephrology*. 1990;34(6):247-54.
131. Katagiri D, Hagiwara S, Minami E, Katsuma A, Masumoto S, Hoshino T, et al. Factors associated with recovery of renal function in patients with multiple myeloma who were treated with hemodialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2010;117(1):c28-c32.
132. Chen J-H, Hsu S-N, Huang T-C, Wu Y-Y, Lin C, Chang P-Y, et al. Prognostic significance of initial serum albumin and 24 hour daily protein excretion before treatment in multiple myeloma. *PloS one*. 2015;10(6):e0128905.
133. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Eleutherakis-Papaiakovou E, Migkou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *American journal of hematology*. 2016;91(5):499-502.

134. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2007;109(6):2604-6.
135. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *haematologica*. 2007;92(10):1411-4.
136. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tóthová E, Keil F, et al. Light Chain–induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a Phase II Study. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(30):4635-41.
137. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(33):4976-84.

8.EKLER

Ek.1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

