



**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GELİŞEN MULTİPLE MYELOM  
HASTALARINDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZINDAKİ  
DEĞİŞİKLİKLER VE MORTALİTE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Furkan GÜNEN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN**

**MALATYA 2020**

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

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GELİŞEN MULTİPLE MYELOM  
HASTALARINDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZINDAKİ  
DEĞİŞİKLİKLER VE MORTALİTE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Furkan GÜNEN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN**

**MALATYA 2020**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR .....	VII
TABLolar .....	IX
ŞEKİLLER.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.1. Multiple Myelom .....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez .....	3
2.1.4. Klinik .....	4
2.1.5. Tanı .....	5
2.1.6. Evreleme .....	7
2.1.7. Prognoz .....	9
2.2. Multiple Myelom ve Böbrek Hastalığı.....	11
2.2.1. Epidemiyoloji Tanımlamalar ve Klinik .....	11
2.2.2. Multiple Myelomda Böbrek Yetmezliği Nedenleri .....	13
2.2.3. Multiple Myelomda Böbrek Yetmezliğine Yaklaşım.....	17
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği .....	18
2.3.1. Tanımı, Evrelemesi ve Etyopatogenezi .....	19
2.3.2. Klinik .....	22
2.3.3. Tedavi .....	24
3. MATERYAL METOD .....	25
3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	25
3.2. Aratırmaya Dâhil Edilmeme Kriterler.....	25
3.3. İstatiksel Analiz .....	26
3.4. Araştırma İzni ve Etik Kurul .....	27
4. SONUÇLAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	42
6. KAYNAKLAR.....	47

## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğindeki üstün başarılarını her zaman örnek aldığım, değerli vaktini ayırarak bilgi birikimi ile destek veren, güler yüzünü ve sabrını esirgemeyen kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN'a çok teşekkür ederim.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki görev yaptığım süre içerisinde eğitimime katkılarda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr M. Akif BİLGİÇ ve Dr Elif BİLGİÇ çiftine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, sonsuz sevgileriyle yaşam azmimi arttıran annem, babam, kardeşlerim ve ilgisini, sevgisini hep dolu dolu hissettiğim, hiçbir zaman sabrını esirgemeyen eşim Dr Büőra GÜNEN'e çok teşekkür ederim.

Dr. Furkan GÜNEN

## ÖZET

**Amaç:** Tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut olup kronik böbrek hastalığı gelişen multiple myelom (MM) hastalarında glomerüler filtrasyon hızındaki değişikliklerin mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi ve mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ilk başvurusunda böbrek fonksiyon bozukluğu saptanan ve böbrek fonksiyon bozukluğu 3 aydan fazla süren 64 multiple myelom hastası dahil edildi. Geriye dönük olarak hastanemiz elektronik hasta kayıt sisteminden yaş, cinsiyet, özgeçmiş, gibi demografik bilgiler ve hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), C reaktif protein (CRP), idrar mikroprotein kreatinin oranı, immunoglobulin G (Ig G), İmmünglobulin M (Ig M ), immunoglobulin A (Ig A) ve sedimantasyon gibi laboratuvar bulgularını elde ettik. Ortalama değerler geçmişe yönelik üçer aylık aralıklarla yapılan ölçümlerin ortalaması olarak alındı. K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) klinik uygulama kılavuzları, normal bireylerde yetişkinlikte (30-40 yıl) 125 ml/dk tepe seviyesine ulaşıldıktan sonra GFR'nin 1 ml/dk/yıl azaldığını göstermektedir. Bu nedenle bundan daha büyük bir azalma, eğimi kötüleşen hastalar (eğim -1 ml/dk/yıldan daha negatif), 1 ml dk/yıldan daha fazla bir artış ise fonksiyonları eğimi iyileşen hastalar (+1 m/dk/yıldan daha pozitif), her iki eğim arasında kalan değerler ise eğimi stabil hastalar (>-1 ile ≤+1) olarak kabul edilmektedir. Her hasta için çalışma süresi boyunca eGFR düşüş hızı (eğim) (mL /dak-1/1.73 m<sup>2</sup> - 1/yıl-1) lineer regresyon analizi ile belirlendi.

**Bulgular:** 64 hastanın 17'sinin (%26.6) eGFR değişim eğimi kötüleşen, 10'unun (%15.6) eğimi stabil seyreden, 37'sinin (%57.8) eğimi iyileşen grupta olduğu saptandı. Ortalama yıllık eGFR eğimi  $3.4 \pm 12.2$  ml/dk/yıldı. Eğimi kötüleşen grupta eGFR düzeyi tanı anında diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak bu gruptaki izlem sırasında tüm ölçümlerin ortalama değerlerine göre hesaplanan eGFR değeri eğimi iyileşen grupla farklı değildi. Yaşam süresi ve mortalite açısından bu üç

grup arasında fark yoktu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde otolog kök hücre naklinin (OKHN) yapılmış olmamasının mortaliteyi artıran prognostik bir faktör olduğu saptandı. (Hazard ratio: 2.478 %95.0 CI 1.067-5.753, p: 0.035). Hasta yaşının, aldığı primer tedavinin, hastalığın nüksünün, tanı anındaki eGFR düzeyinin, takiplerdeki eGFR ortalamasının ve eGFR değişim eğrisinin mortaliteyle ilişkisi ise gösterilemedi.

Sonuç olarak kronik böbrek hastalığı olan multiple myelom hastaları daha uzun yaşam süresine sahip olmak amacıyla kök hücre naklinden fayda görebilir.

**Anahtar kelimeler:** eGFR'yi etkileyen faktörler, kronik böbrek yetmezliği, multiple myelom



## ABSTRACT

**Aim:** At the time of diagnosis, renal dysfunction present and it aimed to evaluate the effect of changes in glomerular filtration rate on mortality in multiple myeloma patients with chronic kidney disease and to evaluate factors affecting mortality.

**Material and methods:** Sixty four multiple myelom patients who had renal dysfunction at the diagnosis and renal disfunction lasted more than 3 months in the Nephrology Department of the Internal Medicine Department of Inonu University Medical Faculty were included into the study. We collected baseline characteristics and laboratory results such as age, gender, resume, hemoglobin, hematocrit, leukocyte, thrombocyte, blood urine nitrogen (BUN), creatinine, uric acid, total protein, albumin, calsiyum, phosphorus, C- reactive protein, urine microprotein creatinine ratio, Ig G, Ig M, Ig A and sedimentation retrospectively from the computerized patient record system. Average values are taken as the average of all measurements made at three-month intervals. Clinical practice guidelines for K/DOQI indicate that GFR decreases by 1 ml/min/year after reaching a peak level of 125 ml/min in adulthood (30-40 years) in normal individuals. For each patient, the eGFR decline rate (slope) (mL/min-1/1.73 m<sup>2</sup> -1/year-1) was determined by linear regression analysis using all calculated eGFR values over the study period.

The K/DOQI clinical practice guidelines suggest that, in normal individuals, GFR decreases by 1 ml/min/year after a peak level of 125 ml/min has been reached in adulthood (30–40 years). Therefore, any reduction greater than this is considered to be a progressive slope (slope more negative than -1 ml/ min/year (-1), stable (>-1 to <+1), or an improved slope if it shows more of an increase, i.e., greater than +1.0 ml/min/year).

**Findings:** Of 64 patients, 17 (26.6%) had a progressive slope, 10 (15.6%) stable slope, 37 (57.8%) improved slope. Mean eGFR slope was  $3.4 \pm 12.2$  ml/min/year. eGFR level was significantly higher at the time of diagnosis in the group with progressive slope compared to the other groups. However, in this group, the eGFR value slope calculated according to the mean values of all measurements during follow-up was not different with improved slope group. There was no difference between these

three groups in terms of life span and mortality. In multivariate Cox regression analysis, not having autologous stem cell transplantation was found to be a prognostic factor for mortality (Hazard ratio: 2.478 95.0% CI 1.067-5.753,  $p=0.035$ ). Patient age, primary treatment, relapse of the disease, level of eGFR at diagnosis, mean of eGFR at follow-up and eGFR slope were not shown relationship with mortality.

As a result, multiple myeloma patients with chronic kidney disease may benefit from autologous stem cell transplantation to have a longer life span.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Factors affecting eGFR, Multiple myeloma





## KISALTMALAR

<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACR</b>	: Albumin Creatinin Rate
<b>ADQI</b>	: Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi Grubu
<b>B2</b>	: Beta 2
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BUN</b>	: Kan Üre Azotu
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CREDIT</b>	: Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>eGFR</b>	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>FISH</b>	: Fluorescence In Situ Hybridisation
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>HCV</b>	: Hepatit-C
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HHV-8</b>	: Human Herpes Virus tip-8
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL -1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta

<b>IL-6</b>	: İnterlökin- 6
<b>IMWG</b>	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
<b>ISS</b>	: Uluslararası Evreleme sistemi
<b>KİT</b>	: Kemik İliği Transplantasyonu
<b>K/DOQI</b>	: Kidney Disease Outcome Quality Initiative
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrojenaz
<b>MDRD</b>	: The Modification of Diet in Renal Disease
<b>MGUS</b>	: Önemi Belirsiz Atipi
<b>MM</b>	: Multiple Myelom
<b>MP</b>	: Melfalan-Prednizolon
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OKHN</b>	: Otolog Kök Hücre Nakli
<b>ORT</b>	: Ortalama
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>R-ISS</b>	: Revize Uluslararası Evreleme sistemi
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SMM</b>	: Sessiz Multiple Myelom
<b>VAD</b>	: Vinkristin-Adriamisin-Dexametazon
<b>Vit-B12</b>	: Kobalamin
<b>WBC</b>	: Lökosit

## TABLULAR

<b>Tablo 2.1 :</b> Multiple Myelom Tanı Kriterleri.....	7
<b>Tablo 2.2 :</b> Druie Salmon Evreleme Sistemi.....	8
<b>Tablo 2.3 :</b> Uluslararası Evreleme Sistemi ve 2015 Güncellemesi.....	9
<b>Tablo 2.4 :</b> RIFLE Sınıflaması.....	13
<b>Tablo 2.5 :</b> Multiple Myelomda Böbrek Hasarı Nedenleri.....	14
<b>Tablo 2.6 :</b> KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi.....	20
<b>Tablo 2.7 :</b> Türkiye’de KBY Nedenleri ve Yüzdelerik Dağılımları.....	22
<b>Tablo 2.8 :</b> Kronik Böbrek Yetmezliği Klinik Özellikleri.....	23
<b>Tablo 4.1 :</b> Hastaların Tanı Anında ve Takiplerindeki Ölçümlerin Ortalaması.....	29
<b>Tablo 4.2 :</b> Hastaların Tanı Anında Yaş, İmmunoglobulin ve eGFR Eğim Özellikleri.....	30
<b>Tablo 4.3 :</b> Eğim Gruplarının Tanı Anında Yaş ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 4.4 :</b> Eğim Gruplarının Cinsiyet ve Ölüm Sayılarına Göre Dağılımı .....	33
<b>Tablo 4.5 :</b> Eğim Gruplarının Tüm Ölçümler Kullanılarak Hesaplanan Ortalama Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 4.6 :</b> Ölen ve Yaşayan Hastaların Tanı Anında Yaş ve Laboratuvar Özellikleri.....	40
<b>Tablo 4.7 :</b> Mortalite Açısından Tek Değişkenli Ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....	41

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 4.1 :</b> eGFR Eğim Değişimlerine Göre Hastalar.....	30
<b>Şekil 4.2 :</b> Eğimi Kötüleşen, Eğimi Stabil Kalan ve Eğimi İyileşen Hastaların Yaşam Süresi Grafiği.....	34
<b>Şekil 4.3 :</b> Tanı Anında Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesine Göre Hastaların Dağılımı.....	34
<b>Şekil 4.4 :</b> eGFR Eğimine Göre Hastaların Tanı Anındaki KBH Evrelerinin Dağılımı.....	36
<b>Şekil 4.5 :</b> eGFR Eğim Gruplarında Tüm Ölçümlerin eGFR Ortalamalarıyla Hesaplanmış KBH Evrelerinin Dağılımı .....	37
<b>Şekil 4.6:</b> Otolog Kök Hücre Nakli ve Mortalite Oranları.....	38
<b>Şekil 4.7:</b> Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Yaşam Süresi Grafiği.....	39

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm kanserlerin %1'ini, hematolojik kanserlerin ise %10'unu oluşturan multiple myelom, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi ve kemik yıkımı ile karakterize plazma hücrelerinden köken alan, mortalitesi yüksek bir malignite türüdür (1, 2). Plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması neticesinde, aşırı miktarda ve çoğunlukla normal olmayan yapıda immunglobulin (monoklonal protein yani M protein) üretimi olur (3). Multiple myelom hastalarının ortanca sağ kalımı 3 yıldır (4). Hastalığın prognozunu belirleyen birçok etken gösterilmiştir. Temel olarak hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, düşük performans durumu prognostik değer taşımaktadır (5). Ayrıca tümör yükü, böbrek hastalığı ve tedavi yanıtı da multiple myelomda prognostik faktörler arasında yer alır (6). Multiple myelom hastalarında böbrek yetmezliği varlığı tedavi için zorluklara neden olan önemli bir komplikasyondur. Altta yatan birçok nedeni bulunmaktadır. Yeni tanı alan multiple myelom hastalarının %50'ye yakınında herhangi bir aşamada böbrek hastalığı görülür, %10'unda ise diyaliz tedavisine ihtiyaç duyulur. Dünya çapında her yıl yeni tanı alan 5000 multiple myelom hastasına diyaliz tedavisi başlanır (7). Sağkalım kronik böbrek hastalığının evresiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya paralel olarak azalmaktadır (8). Bu yüzden multiple myelomda böbrek hasarı acil durumdur. Çünkü hızlı müdahale ile böbrek yetmezliği tersine çevrilebilir, hasta diyaliz bağımlılığından kurtarılabilir ve hastanın sağkalımına fayda sağlanabilir. Multiple myelom tedavisi böbrek hasarı ve diyaliz bağımlılığı açısından değerlendirildiğinde, bortezomib gibi yeni tedavi ajanlarının gelişmiş böbrek yanıtı gösterdiği, ayrıca yüksek doz tedavi ardından yapılan otolog kök hücre nakli uygulanmasının uzun dönem böbrek yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde temel tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (7).

Çalışmamızda tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut olup, kronik böbrek hastalığı gelişen multiple myelom hastalarında glomerüler filtrasyon hızındaki değişikliklerin mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi ve mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multiple Myelom

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kanserlerin %1'ini oluşturan multiple myelom, hümorale bağışıklık hücrelerinden kaynaklanan klonal plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasdır. Plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması neticesinde, aşırı miktarda ve çoğunlukla normal olmayan yapıda immunglobulin (monoklonal protein yani M proteini) üretimi olur. Tüm hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Başlangıç yaşı ortanca 66 olup, 40 yaşın altında vaka görülme oranı %5 in altındadır (1-3).

Yıllık insidansı, beyaz ırkta yaklaşık 100000'de 4.2 iken, siyah ırkta beyaz ırktan 2 kat daha fazladır. Mortalite oranlarına bakıldığında erkeklerde kadınlardan, siyah ırkta beyaz ırktan daha fazla görülmektedir (9). Tüm ırklarda ve tüm coğrafi bölgelerde görülmesine rağmen Asya kökenlilerde ise daha düşük oranda görülür (10).

Plazma hücreli myelom, myelomatozis veya Kahler hastalığı olarak da ifade edilir (11). Myeloma terimi ilk defa 1873 senesinde J. von Rustizky tarafından kullanılmış olmasına karşın 1889'da Otto Kahler progresif ağrı, tekrarlayan kırıklar, kilo kaybı ve ciddi kifoza olan 46 yaşındaki bir hastada multiple myelomu tanımlamıştır (12). Kahlerden 50 yıl önce Henry Bence Jones kemik ağrıları sonrası ölen ve otopsi sonrası kemik iliği incelemesinde plazma hücreleri görülen bir hastanın idrarındaki proteini kendi ismiyle tanımlamıştır. 1890'da plazma hücresi bulunmuştur. 1900'de hastalık kemik iliğindeki plazmositozla ilişkilendirilmiştir. Ardından uzun yıllar sonra 1939'da ilk kez serumda ve idrarda protein elektroforezi ve 1953'de immünelektroforez tanımlanmıştır (13, 14).

#### 2.1.2. Etyoloji

Multiple myelom etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Diğer birçok malign hastalıkta da olduğu gibi radyasyon, beslenme alışkanlıkları, hormonal etkenler, çevre, meslek ve öncü hastalıklar ile ilişkilendirilmek istenmiş; ama yapılan çalışmalarda multiple myelomla ilişkili net bir risk faktörü bulunamamıştır (15). Bununla birlikte bazı risk faktörlerine sahip hasta gruplarında multiple myelomun daha sık görüldüğüne dair yayınlar vardır. Örneğin Japonya'da atılan atom bombası sonrasında, radyasyona

maruz kalan nüfusta multiple myelom olgularında önemli bir artış görülmüştür (16). İyonize radyasyonun deoksiribo nükleik asit (DNA) çift sarmal kırıklarına ve onkogen aktivasyonlarına neden olarak hastalık riskini arttırdığı kabul edilmektedir (17). Birçoğu aynı monoklonal paterne sahip multiple myelom tanılı aileler bulunmaktadır (18). Birinci derece akrabasında hastalık saptanmış bireylerde, multiple myelom gelişme riskinin 3.7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (19). Bu da etyolojide genetik faktörleri düşündürmektedir. Metal işçiliği yapanlarda ve metal endüstrisinde çalışanlarda da multiple myelom riskinin arttığı bildirilmiştir (20, 21). Enfeksiyon hastalıklarıyla veya immün sistemin kronik antijenik stimülasyonu sonucu gelişen hastalıklarla birliktelik gösterebilmektedir (22, 23). Önemi belirsiz atipinin (MGUS) multiple myeloma dönüşme riskinin çok yüksek olduğu bilinmesine karşın bunun altında yatan etyolojik nedenler ise bilinmemektedir. MGUS oranı 50 yaşın üzerinde %3'dür ve multiple myeloma dönüşüm riski yılda %1'dir (24-26). HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) pozitif hastada multiple myelom gelişme riskinin arttığına dair, Hepatit C'nin (HCV) ve human herpes virus tip-8'in (HHV-8) de multiple myelom hastalığıyla ilişkisi olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (27-29).

### **2.1.3. Patogenez**

Plazma hücresi B hücresi öncüllerinden gelişir. İmmün sistemde antikor üretiminin düzenlenmesi ve kalıcı hümmoral bağışıklığın sürdürülmesinde rol oynar (30). Plazma hücresinden köken alan multiple myelom tek bir neoplastik klonun ürettiği tek tip antikor ya da antikora ait hafif veya ağır zinciri olarak tanımlanan serum M proteininin (paraprotein) normalden fazla üretimi ile meydana gelir (31).

Diğer pek çok malign hastalıkta olduğu gibi multiple myelomda da gen değişiklikleri başlangıcı oluşturur ve bu gen değişiklikleri tümöral dokuda hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olur. Multiple myelom çoğunlukla başlangıçta MGUS ile ortaya çıkar. Ayrıca gen ekspresyonundaki değişiklikler gibi tekrarlayan sitogenetik değişikliklerin de gösterilmiş olduğu bir hastalıktır. Bugün tüm multiple myelom hastalığının önemi belirsiz atipi zemininden geliştiği net bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. Bundan dolayı MGUS'un oluşumunda tetikleyici bir faktörün multiple myelom oluşumunda da çok basamaklı bir yolun ilk basamağı olduğu düşünülmektedir (32).

Multiple myelomda hücrel bağışıklığın süpresyonu, anjiogenezin artışı, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi parakrin sitokinler de önemi belirsiz atipiden multiple myeloma dönüşümde etkili olabilmektedir (25). Özellikle esas rol oynayan sitokin IL-6 üzerinde durulmaktadır. IL-6 kemik iliği stromal hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar, osteoklastlar ve monositler tarafından oluşturulur (33). Büyüme faktörü ve antiapoptotik faktör olarak görev alır (34, 35). Genellikle myelom hücreleri IL-6 ve IL-6 reseptörü oluşturur. Sonuçta otokrin stimülasyon meydana gelir (35, 36).

#### **2.1.4. Klinik**

Multiple myelom birçok organı tutan hematolojik bir malignitedir. Hastalar çok çeşitli klinik bulgularla birçok bölümde değerlendirilir ve tanı alırlar. Genel olarak multiple myelom kliniğine bakılacak olursa; anemi, kemik ağrısı, kronik böbrek hastalığı, halsizlik, yorgunluk, hiperkalsemi ve kilo kaybı görülmektedir. Hepatomegali, splenomegali, ateş, lenfadenopati ve plevral efüzyon gibi semptomların ise daha az olduğu görülmektedir.

Hematoloji kliniğinde en çok karşılaşılan semptomlar anemi semptomlarıdır. Hastalarda görülen halsizlik yorgunluk gibi semptomların en yaygın nedenidir. Anemi multiple myelom için tanı değeri olan organ hasarını gösteren ve hastaların hayat kalitesini etkileyen bir bulgudur. Çoğunlukla normokrom normositer anemi şeklinde karşımıza çıkar. Multiple myelom da anemi oluşumuna birçok durum sebebiyet verir. Böbrek hastalığı gelişmişse eritropoietin eksikliği, kemik iliği tutulumuna bağlı monoklonal plazma hücreleri dışında diğer serilerin üretiminin azalması, hücrelerden salınan IL-6'nın eritropoezi baskılaması, vit- B12 (kobalamin) , folik asit veya demir eksikliği gibi daha birçok neden vardır (4).

Litik lezyonlarla ilişkili kemik ağrısı ve patolojik kırıklar yine hastalarda en sık izlenen klinik belirtileridir. Kemik tutulumu aynı zamanda hastalığın progresyonu ve tümör yükü hakkında da bilgi vermektedir. Osteolitik kemik lezyonları en sık kafa kemiklerinde, vertebrada, kostada, sternumda, femurda ve humerusta izlenmektedir (4, 37).

Omurga kırıklarıyla ilişkili güç kaybı ve nöropatiler, hastalığın bir diğer sık izlenen klinik belirtileridir. Karpal tünel sendromu sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Periferik nöropati hastalığa bağlı olabileceği gibi verilen tedavilerin yan etkisi olarak ta



ortaya çıkabilmektedir. Pnömonok ve meningokok infeksiyonlarının sıklığının artmasına bağlı bu etkenlerle oluşan menenjit sıklığı da myelomlu hastalarda artmıştır (38). Menenjite bağlı nörolojik semptomlar izlenebilir.

Hastalar, multiple myelomun birçok farklı böbrek patogeneğine yol açması neticesinde farklı şiddette böbrek hastalığıyla nefroloji veya üroloji bölümlerine başvururlar. Elektrolit bozuklukları yine hastalığın klinik bulgularındandır (39). Böbrek hastalığı daha detaylı şekilde ele alınacaktır.

İmmün sistem yetmezliğine bağlı sık tekrarlayan ve sepsise yol açabilen solunum ve üriner sistem enfeksiyonları, yine hastalığın en önemli klinik belirtilerindendir (4, 37, 39). Enfeksiyon kliniği mortaliteye ve morbiditeye etki eden en önemli faktördür (40). Hastalığın başlangıç aşamasında Streptokok pneumonia ve Hemofilus influenza en sık karşılaşılan bakteriyel etkenlerdir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise gram negatif basiller ve Staphylococcus aureus infeksiyonlarıyla daha sık karşılaşılmaktadır (39).

Kanama ve tromboz gibi hemostatik bozukluklarla da karşılaşılabılır. Kanama trombositopeni, üremi, hiperviskozite ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyonlarında bozulma sebebiyle hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir. Nadiren myelom proteinleri koagülasyon proteinleri ile etkileşime girebilir. Pulmoner emboli gibi tromboembolik olaylar mortaliteye neden olabilir (41).

Multiple myelom hastalarının yaklaşık %7'sinde hiperviskozite semptomları görülmektedir. Yüksek miktarda monoklonal protein yüküne bağlı kan akışkanlığına karşı gösterilen direnç artar ve bunun sonucunda genel bir yorgunluk hali, halsizlik, ateş, pareteziler ve nöropatiler oluşabilir. Yine hiperviskoziteye bağlı baş ağrısı, uykuya eğilim, bulanık görme, çabuk morarma gibi semptomlar bildirilmiştir (4, 42).

### **2.1.5. Tanı**

Multipl myelom tanısı koyarken hasta hikayesi, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, rutin biyokimyasal testler, serumda ve idrarda protein elektroforezi ve immünfiksasyon, serum serbest hafif zincir düzeyi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, serum  $\beta_2$  mikroglobülin ve immünglobülin değerleri, konvansiyonel sitogenetik, Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) ve immünfenotiplendirme tetkikleri uygulanabilir (43). Multipl myelom tanılı hastaların

%97'si sekretuar özelliğindedir yani hastaların serumunda veya idrarında monoklonal proteinler saptanmaktadır (4, 42).

Multiple myelom tanısı ve tedavisi için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır. Konvansiyonel radyografiler yeni tanı koyarken ve evrelemede altın standart görüntüleme yöntemidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) plazmositom saptanmasında üstündür. Ayrıca kord basısı düşünülen hastalarda acil görüntüleme olarak MR veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) tercih edilir. PET rutin kullanımda önerilmemektedir. Fakat bahsedilen diğer tetkiklerin yapıldığı ve bulguların netleştirilemediği seçilmiş vakalarda faydalı olabilir (55).

Monoklonal gamopatilerin tanı kriterleri geçtiğimiz 40 yıl içerisinde birçok kez gözden geçirilmiş ve revize edilmiştir. 2010 yılındaki revizyona göre önemi belirsiz atipi tanı kriterleri; serum-M-protein konsantrasyonu <3g/dL, kemik iliğinde <%10 monoklonal plazma hücreleri ve monoklonal gammopati yapan diğer hastalıkların dışlanması olarak belirlenmiştir. Sessiz multiple myelom (SMM) ise; serum-M-protein konsantrasyonu >3g/dL, kemik iliğinde > %10 monoklonal plazma hücrelerinin varlığı ve organ tutulumunun olmayışı ile karakterizedir. Multiple myelom ise serum-M-protein konsantrasyonu >3g/dL, kemik iliğinde > %10 monoklonal plazma hücrelerinin varlığı ve organ tutulumuyla karakterizedir (44). 2014 yılındaki son revizyona göre ise multiple myelom tanısında organ tutulumuyla ilişkili hastalığın doğal seyrinde ortaya çıkabilen tanımlayıcı olaylar ve biyobelirteçler güncellenmiştir. Bu tanımlayıcı olayların da özellikle sessiz multiple myelom ile ayırımında önemi belirtilmiştir. Bu revizyona göre multiple myelom kriterleri; serum-M-protein konsantrasyonu >3g/dL, kemik iliğinde >%10 monoklonal plazma hücrelerinin varlığı veya plazmasitom varlığı ayrıca buna tanımlayıcı olayın eşlik etmesidir. Tanımlayıcı olaylar iki alt gruptadır. CRAB bulguları; serum kalsiyum seviyesinin laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması, böbrek hastalığının varlığı (kreatinin klirensinin 40 ml/dk 'nın altında olması veya serum kreatinin düzeyinin 2mg/dL' nin üzerinde olması), hemoglobin düzeyinin fizyolojik aralığın alt limitinden en az 2 gr/dL altında olması ve bir veya daha fazla osteolitik kemik lezyonun varlığıdır. SLIM kriterleri ise; Kemik iliği klonal plazma hücre oranının %60'ın üzerinde olması, etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması, Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığıdır (45).

**Tablo 2.1 Multiple Myelom Tanı Kriterleri (42)**

Tanı kriterleri	SLiM kriterleri	CRAB bulguları
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10 veya - Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması	- (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $>$ %60, - (Li) Etkilenen /etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $>$ 100, - (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	- (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, - (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması, - (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, - (B) Kemik lezyonları: Direk grafide, (MR) tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

### 2.1.6. Evreleme

Tümör yükünü belirleyerek evreleme yapmak adına 1975 senesinde yayınlanan Durie-Salmon evrelemesi yaygın olarak kullanılmaktadır (46) (Tablo 2.2). Bu evreleme her bir plazma hücresinin ürettiği immünglobulin miktarı ve immünglobulinlerin plazma yarı ömrü bilindiğinde, toplam myelom hücre sayısı ve tümör yükünün matematiksel olarak tahmin edilmesi prensibine dayanır (47). Fakat kemik lezyonlarının klinisyenler tarafından subjektif olarak değerlendirilmesi Durie-Salmon evreleme sisteminden daha objektif bir evreleme sistemi gereksinimi doğurmuştur .

Bundan sonra Greipp ve arkadaşları albumin ve  $\beta$ 2 (Beta-2) mikroglobulin ölçümlerine dayanarak hastaları 3 evreye ayıran ve prognoz ile yakın ilişkisi gösterilen

uluslararası evreleme sistemini (ISS) (Tablo 2.3) (2) yayınlamıştır (48).  $\beta$ 2 mikroglobulin böbreklerden itrah olup glomeruler filtrasyon oranı ile doğrudan ilişkili olduğu için, böbrek yetmezliği bulunan birçok hasta tümör yükünden bağımsız olarak Evre III'e dahil olmaktadır (25). Uluslararası evreleme sistemi bugün dünyada en sık kullanılan ve kabul gören evreleme sistemidir. 2015 yılında laktat dehidrojenaz (LDH) ve sitogenetik özellikleri de içerecek şekilde revize edilmiştir (R-ISS). Bu reviziyona göre Delesyon 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve / veya t(14;16) varlığı yüksek riskli sitogenetik olarak tanımlanmıştır (5).

**Tablo 2.2 Durie Salmon Evreleme Sistemi (43)**

<b>Evre</b>	
<b>Evre I</b> – <0,6	Serum kalsiyum < 12mg/dl Hemoglobin > 10 gr/dl M protein miktarı Serum Ig G <5 g/dl Serum Ig A <3 g/dl İdrar M protein < 4gr/24 saat Kemik lezyonu $\leq$ 1
<b>Evre II</b> – 0,6 -1,2	Evre I ve Evre II kriterlerine uymayan
<b>Evre III</b> - >1,2	Serum Kalsiyum > 12 mg/dl Hemoglobin < 10 gr/dl M protein miktarı Serum Ig G > 7 gr/dl Serum Ig A > 5 gr/dl İdrar M protein > 12 gr/24 saat Kemik lezyonu > 3
<b>Alt sınıflama:</b>	
<b>Evre A</b>	Serum kreatinini < 2 mg/dl
<b>Evre B</b>	Serum kreatinini > 2 mg/dl

**Tablo 2.3 Uluslararası Evreleme Sistemi ve 2015 Güncellemesi**

<b>ISS (Uluslararası Evreleme Sistemi)</b>
<b>Evre 1:</b> Serum $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyi $<3.5\text{mg/dL}$ ve serum albümin düzeyi $\geq 3.5\text{gr/dL}$
<b>Evre 2:</b> ISS evre 1 ve 3'e uymayanlar
<b>Evre 3:</b> Serum $\beta$ 2 mikroglobülin düzeyi $\geq 5.5\text{mg/dL}$
<b>R-ISS (Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi) (2015 )</b>
<b>Evre 1:</b> ISS evre 1 ve FISH* ile standart risk ve normal LDH
<b>Evre 2:</b> R-ISS evre 1 ve 3'e uymayanlar
<b>Evre 3:</b> ISS evre 3 ve FISH ile yüksek risk veya yüksek LDH
<b>* FISH ile saptanmış kromozom anomalileri</b>
<b>Yüksek risk:</b> del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı
<b>Standart risk:</b> Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

### **2.1.7. Prognoz**

Multiple myelom hastalarında ortalama sağ kalım 3 yıldır (4). Tanıdan itibaren ilk bir kaç ay içerisinde erken ölümlerin olması veya 10 yıldan uzun yaşayan hastaların varlığı, tedaviden bağımsız olarak multiple myelomun klinik seyirinin çeşitliliğini ortaya koymaktadır (1, 49).

Prognozu belirleyen birçok etken gösterilmiştir. Temel olarak hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, düşük performans durumu prognostik değer taşımaktadır (5). Prognostik faktörlerle belirlenen gruplar, farklı sağ kalım oranlarına sahip hastaların klinik seyirinin ve tedavi stratejilerinin belirlenmesini sağlar. Durie Salmon Evreleme sisteminde (Tablo 2.2) düşük tümör yüküne sahip ve böbrek yetmezliği oluşmamış evre IA ( kreatinin  $< 2\text{mg/dl}$  - A alt grubu ) hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 5 seneyken, böbrek yetmezliği oluşmuş evre III B hastalarda ortalama yaşam süresi 15 ay ile sınırlıdır (46, 50).

Durie-salmon evreleme sisteminin olumsuzluklarının ortadan kaldırdığı savunulan Uluslararası evreleme sisteminin 2015'te yapılan revizyonuna göre ortalama sağ kalım verilerine bakacak olursak; evre I 'de ortalama sağkalıma ulaşılmamış, evre II'de 83 ay ve evre III'de 43 ay olduğu gösterilmiştir (5).

Serum LDH düzeyinin artması multiple myelomda artmış tümör yükü ve ekstramedüller tutulum hakkında bilgi verir. Fakat yeni tanı almış hastaların ancak %5-11 inde serum LDH düzeyi yüksek bulunmuştur (50).

Hemoglobin (HGB) düzeyi, periferik kanda görülen plazma hücresi ve kemik iliği değerlendirmesinde %2 den fazla plazmoblast varlığı (plazmablastik morfoloji), plazma hücresi çoğalma hızı diğer önemli prognoz göstergeleridir (51-54).

Multiple myelomda sitogenetik inceleme ilerleyen yıllarla prognostik faktörler arasında yerini alarak, en önemli belirleyicilerden biri olmuştur. Hiperdiploidi, t(6;14) ve t(11;14) iyi prognoz belirteci iken, 13q ve 17p delesyonları, t(4;14), t(14;16), t(14;20) kötü prognoz belirteçidir (43, 51, 55, 56).

$\beta$ 2 mikroglobulin vücuttaki bütün hücreler tarafından sentezlenen ve hücre membranda bulunan HLA sınıf I histokompatibilite antijeninin hafif zinciridir. Böbreklerden atılır. Bu nedenle hücresel döngünün arttığı MM'da tümör yükünün ve böbrek fonksiyonlarının aynı anda gösterilmesini sağlamaktadır. Multiple myelom hastalarında tanı konulduğunda serum  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi önemli bir prognostik belirteç olup evreyi belirler (50, 51).

Böbrek hastalığı multiple myeloma sahip hastalarda kötü prognostik gösterge olup, %50'ye varan sıklıkta görülmesi önem oluşturmaktadır. Böbrek hastalığı multiple myelomun prognozunu birçok yolla etkilemektedir. Erken ölümler ve kısa ortanca sağkalımla ilişkisi mevcuttur. Buna karşın böbrek yetmezliğinden çıkış durumunda da sağ kalım dezavantajı ortadan kalkmaktadır (57). Ayrıca tedavide kullanılması planlanan ilaçlardaki doz ayarı ve tedavi edici etkisi bilinen nefrotoksik ilaçlardan uzak durulması yetersiz tedavi riski oluşturmaktadır. Böbrek yetmezliği elektrolit dengesizliği, enfeksiyona eğilim oluşturarak yatarak tedavinin uzamasına neden olmaktadır ve hastaların hayat kalitesini düşürmektedir. Sonuçta böbrek yetmezliğinden çıkış multiple myelom hastaları için büyük önem arz eder. Böbrek yetmezliğinden çıkış oranı çeşitli faktörlerden etkilenmektedir ve %20-60 arasında değişmektedir (58). Kreatinin düzeyinin yüksek olması, hiperkalsemi varlığı, proteinüri miktarı, M protein tipi böbrek yetmezliğinden çıkışta etkili faktörler olarak belirtilirken, bu faktörlerle kemoterapi yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır (6, 57).

## 2.2. Multiple Myelom ve Böbrek Hastalığı

### 2.2.1. Epidemiyoloji Tanımlamalar ve Klinik

Multiple myelom hastalarında böbrek yetmezliği varlığı tedavi için zorluklara neden olan önemli bir komplikasyondur. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların büyük çoğunluğu 60 yaşın üzerindedir (59). Yeni tanı alan multiple myelom hastalarının %50 'ye yakınında herhangi bir aşamada böbrek hastalığı görülürken %20'sinde şiddetli böbrek yetmezliği görülür. %10'unda ise diyaliz tedavisine ihtiyaç duyulur. Multiple myelom hastaları diyaliz tedavisi gören hasta nüfusunun % 2'sini oluşturur. Dünya çapında her yıl 5000 yeni multiple myelom hastasında diyaliz tedavisine başlanır. Multiple myelom tanısına sahip diyaliz bağımlı hastalar diğer diyaliz bağımlı hastalardan 2.77 kat yüksek mortalite oranına sahiptirler.

Böbrek yetmezliği ve özellikle diyaliz bağımlılığı multiple myelomda bağımsız bir kötü prognoz faktörüdür (7). Multiple myelomda izlenen böbrek hastalığının prognozu oldukça değişkenlik gösterir. Nefrotik sendrom ya da diyaliz bağımlılığı gibi ciddi böbrek komplikasyonları olan hastalar dahi, multiple myelom tedavisine olumlu yanıt verirse uzun süre stabil kalabilirler (59). Sağkalım kronik böbrek hastalığının evresiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya paralel olarak azalmaktadır (8).

Multiple myelomda böbrek hasarı hızlı tanı, hızlı destek tedavisi ayrıca direkt hastalığa yönelik tedavi açısından tıbbi bir acil durumdur. Çünkü hızlı müdahale ile böbrek yetmezliği tersine çevrilebilir, hasta diyaliz bağımlılığından kurtarılabilir ve hastanın sağkalımına fayda sağlanabilir (7). Böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilirliği sağkalım açısından kemoterapi yanıtından daha değerli bir göstergedir.

Multiple myelomun ilk belirtileri bazen halsizlik yorgunluk kilo kaybı kemik ağrısı gibi genel belirtilerdir. Aynı şekilde kronik böbrek hastalığının da ilk belirtileri spesifik belirtiler değildir. Bu nedenle birinci basamak hekimleri, nefrologlar, hematologlar ve onkologlar çok çeşitli şikayetlerle kliniğe başvuran hastalarda plazma hücre diskrazilerini unutmamalıdır. Anemi multiple myelom hastalarının yaklaşık %75'inde karşılaşılan bir bulgudur. Bu nedenle böbrek hasarı ve anemisi mevcut hastaların paraproteinemiler açısından taranması gerekir. Multiple myeloma ait böbrek yetmezliği gelişen vakalarda hipertansiyon tipiktir.

Çok sayıda farklı laboratuvar bozukluğu görülebilir. Globulin düzeyi yüksek ya da düşük olabilir, hiponatremi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ya da hipofosfatemi, fankoni sendromunun eşlik ettiği ya da eşlik etmediği renal tübüler asidoz ve düşük HDL ( Yüksek yoğunluklu Lipoprotein) görülebilir (59).

Tanı anında genellikle serum kreatinin düzeyi kullanılır. Bununla birlikte özellikle hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda glomeruler filtrasyon oranı daha doğru bilgi sağlamaktadır. Böbrek yetmezliği sınırı olarak 2 mg/dl kullanılmaktadır ve orta dereceli böbrek yetmezliğine tekabül etmektedir. Lakin daha az sıklıkta böbrek yetmezliği sınırını 1,5 mg/dl kabul eden yayınlar da mevcuttur. Bundan dolayı multiple myelomlu hastalarda böbrek yetmezliği sıklığı tanımlamalara bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (6).

Üriner protein atılımının ölçülmesi paraprotein aracılı böbrek hasarının değerlendirilmesi için önemlidir. İdrar dipstick testi yalnızca albumin atılımını gösterir. Myeloma bağlı proteinüri miktarını doğru göstermez. Spot idrarda ve 24 saatlik idrarda proteinüri değerlendirmesi paraproteinemiler açısından güvenlidir (59). İdrar dipstick testinde proteinüri tespit edilmeyen fakat spot idrarda ya da 24 saatlik idrarda proteinüri tespit edilen hastalarda paraproteinemiler unutulmamalıdır.

Son zamanlarda serum serbest hafif zincir düzeyi ve  $\beta 2$  mikoglobulin düzeyi de multiple myelomda böbrek hastalığı teşhisi koymak ve prognozu belirlemek için kullanılabilir. Ayrıca böbrek biyopsisi de renal hasarın erken teşhisinde ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde faydalı olabilir (7).

Multiple myelom hastalarında tanı anında veya hastaların takiplerinde akut böbrek yetmezliği (ABY) görülebilir. Bazı çalışmalarda akut böbrek yetmezliği gelişen ve sonrasında böbrek fonksiyonunu geri kazanamayan multiple myelom hastalarında sağkalımın 1 yılın altına düştüğü gösterilmiştir. Akut böbrek yetmezliği şiddetle oluşan ve hızla kötüleşen bir klinikle kendini gösterebilir (59). Akut böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarında ani bozulmayı ifade eder. Yaygın komplikasyonları olan, yüksek mortalite ile ilişkili bir hastalıktır. Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI), akut böbrek yetmezliğinde tanımlama ve sınıflandırma için ortak fikir oluşturmuş ve RIFLE kriterlerini yayınlamıştır (60). Son dönemde yapılan çalışmalarda multiple myelomda gelişen akut böbrek yetmezliğinin RIFLE kriterleriye evrelendirilmesi daha doğru uzun dönem sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (61).



**Tablo 2.4 : RIFLE Sınıflaması (60)**

<b>Sınıf</b>	<b>GFR Kriterleri</b>	<b>İdrar Çıkışı Kriterleri</b>
<b>Risk (R)</b>	Serum kreatinin değerinde 1.5 kat artma ya da GFR'de > %25 azalma	< 0.5 ml/kg/saat x 6 saat
<b>Injury (I)</b>	Serum kreatinin değerinde 2 kat artma ya da GFR'de > 50 azalma	< 0.5 ml/kg/saat x 12 saat
<b>Failure (F)</b>	Serum kreatinin değerinde 3 kat artma ya da GFR'de > 75 azalma ya da serum kreatinin > 4 mg/dl	< 0.3 ml/kg/saat x 24 saat ya da anüri x 12 saat
<b>Loss (L)</b>	Persistan Akut Böbrek Yetmezliği : Böbrek Fonksiyonlarının total kaybı > 4 hafta	
<b>End stage kidney injury (E)</b>	Son dönem böbrek yetmezliği > 3 ay	

### **2.2.2. Multiple Myelomda Böbrek Yetmezliği Nedenleri**

Multiple myelom hastalarında tanı anında birçok nedenle böbrek hastalığı oluşabilir (Tablo 2.5) ve bu nedenler geri dönüşümlü olabilmektedir. Böbrek hastalığının en önemli oluşum nedeni monoklonal hafif zincirlerin etkisidir. Hiperkalsemi de daha az sıklıkla görülmekle birlikte böbrek yetmezliğinin diğer nedenidir. Dehidratasyon, nefrotoksik ilaç kullanımı ve kontrast madde kullanımı çoğu zaman hafif zincirlerin etkilerini artırarak böbrek hasarına sebep olurken nadiren böbrek yetmezliği oluşumunda ana nedendir (62).

**Tablo 2.5 Multiple Myelomda Böbrek Hasarı Nedenleri (63)**

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

#### **2.2.2.1. Hafif Zincirler ve Böbrek**

Ig G, Ig A, Ig M, Ig D ve Ig E olmak üzere toplamda 5 farklı immünglobulin vardır. En yüksek renal yetmezlik oranı Ig D myeloma hastalarındadır (64). İmmünglobulinlerin yapısında plazma hücrelerinden ayrı ayrı sentezlenen iki ağır iki hafif toplam 4 çoklu peptid zinciri vardır. Hafif zincirler kapa (κ) ve lambda (λ) olmak üzere iki farklı yapıdadır ve ağır zincirlere Ig oluşturmak üzere kovalent bağlarla bağlanırlar (65). Hafif zincirler, ağır zincirlerden daha fazla üretilir ve sağlıklı insan serumunda çok az miktarda bulunmaktadırlar (66, 67). Serbest hafif zincir seviyesinin

normal aralığı, kappa ( $\kappa$ ) hafif zincir için 3,3 - 19,4 mg/L, lambda ( $\lambda$ ) hafif zincir için 5,7 - 26,3 mg/L' dir (68).

Serbest hafif zincirlerin metabolizması böbreklerden gerçekleşir. Hafif zincir glomeruler kapiller membrandan kolayca geçebilir ve proksimal tübüllerde cubilin megalin reseptör sistemi ile endositoza uğrar. Endozomal-lizozomal yolak ile metabolize edilir. Yarı ömürleri 2-4 saattir (69). Sağlıklı insanlarda günde 0,5-1 gr hafif zincir üretimi varken böbreklerin hafif zincir metabolizma kapasitesi 10-30 gr/gündür (70). Böbrek fonksiyon testlerinde normal aralıkta ve aşırı miktarda üretim yoksa idrarda 1-10 mg/gün hafif zincir görülebilir (66).

Fazla miktarda serbest hafif zincir üretilmesi, proksimal tübüllerde fazla miktarda endositoz gerçekleşmesine ve bu nedenle tübüllerin fizyolojik görevini yapmamasına sebep olur. Sonuçta tübüler disfonksiyon geliştirir. Protein yükünün sürekliliği tübüler hücrelerde inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Nekroz, apopitoz oluşabilir. Hafif zincir üretimi proksimal tübül hücrelerinin endositoz kapasitesini aştığında ise tübüllerdeki hafif zincir konsantrasyonu artar. Tübüllerde konsantrasyonu artan hafif zincirler Tamm-Horsfall proteini ile reaksiyona girerek tübüler silendir oluşturur (62, 63).

#### **2.2.2.2. Myelom Böbreği**

Multiple myelomla beraber görülen en sık böbrek tutulum şeklidir. Hastalar çoğunlukla akut böbrek yetmezliği kliniği ile başvururlar. Patolojik değerlendirmede distal tübüler silendirlere eşlik eden proksimal tübüler atrofi, tübülointerstiyel fibrozis ile karakterize kronik tübülointerstiyel nefropati görülür. Glomerüller etkilenmediğinden idrarda serbest hafif zincir (Bence-Jones proteinüri) görülebilir (62, 63, 71, 72).

Multiple myelomda normalden daha fazla üretilen hafif zincirler proksimal tübüllerin metabolizma kapasitesini aşar. Henle kulpu çıkan kolunda üretilen ve burdan salınan Tamm-Horsfall proteini glikoproteinden oluşmaktadır ve hafif zincirlere ilgisi vardır. Tübüllerde konsantrasyonu artmış hafif zincirler Tomm - Horsfall proteini ile tübüler silendir oluşturur. Bu durum da tübüler obstrüksiyona neden olur (62, 63). Tübüler obstrüksiyon lümen içerisindeki basınç artışına ve bu nedenle glomerüler filtrasyon hızında ve interstisyel kan akımında düşmelere yol açar. Böbrek fonksiyonun azalması ile hafif zincirlerin tübüler klerensi azalır ve lümen içi yoğunluğu daha da

artar. Böylece silendir oluşum hızı daha da artar, myelom böbreği ile sonuçlanan kısır döngü meydana gelir. Hiperkalsemi, asidoz, dehidratasyon ve loop diüretik kullanımı tübüler silendir oluşumunu artırır (62, 71).

Multiple myelomda böbrek tutulumunun en ağır klinik formu, akut oligürük böbrek yetmezliği ile başvuran ve proksimalde daha bariz olmak üzere distal tübüllerde de yoğun silendir oluşumu izlenen akut silendir nefropatisidir. Çoğunlukla tabloya dehidratasyon, kontrast madde kullanımı ve hiperkalsemi eşlik eder. Kontrast madde kullanımı öncesinde ve sonrasında yeteri kadar hidrasyon ile oluşabilecek komplikasyon engellenebilir (63).

### **2.2.2.3. Hiperkalsemi**

Hiperkalsemi, multiple myelomda oluşabilecek böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (14). Konfüzyon, uykuya eğilim, kemik ağrısı, kabızlık, bulantı ve susuzluk hissi hiperkalseminin ilk belirtileri arasında yer alır. Tanı anında multiple myelom hastalarının yaklaşık %30'unda hiperkalsemi tespit edilmektedir. Solid tümörlerde olduğu gibi multiple myelom için hiperkalseminin sağ kalıma olumsuz etkisi gösterilememiştir (73). Multiple myelomda hiperkalsemi patogenezi IL -1 $\beta$  (İnterlökin 1 beta), paratiroid hormonla ilişkili polipeptid, IL-6, ayrıca lenfotoksinler gibi bir grup sitokinin kemik rezorpsiyonunu artırmasıyla ilişkilidir (74-77). Hiperkalsemi, böbreğin idrar konsantrasyon kabiliyetini bozar, böbrek kan akımını renal arterlerde vazokonstrüksiyon oluşturarak azaltır ve idrar çıkışını artırır. Artan idrar çıkışı ile hipovolemi ve prerenal azotemiye sebebiyet verir. Konsantre ve azalmış idrar akımı silendir oluşumunu artırır. Sonuç olarak hiperkalsemi silendir nefropatisiyle gelişen böbrek hasarını artırır.

Hiperkalsemi, çoğu zaman hidrasyona ve kemoterapiye olumlu yanıt verir. Henle kulpu diüretikleri de hiperkalsemide etkili olmaktadır. Fakat hastada övolemi sağlanmadan uygulanması renal hasarı daha da artırır. Bifosfonatların etkisi ilk birkaç gün içinde oluşur ve tekrarlanan uygulamalarla hiperkalseminin de tekrarlanması engellenebilir (78).

### **2.2.2.4. Tübüler Fonksiyonel Bozukluklar**

Kazanılmış fanconi sendromu, proksimal tübüllerin geri emilim fonksiyolarının yitilmesiyle oluşur. Hafif zincirlerin proksimal tübüllerde doğrudan tahrip edici etkisi patogeneizde suçlanmaktadır. Proximal tübüllerdeki hücre nekrozu, tübül alanında

mikrovillus kaybına ek olarak kısmen katabolize edilmiş hafif zincirlerden gelişen kristal inklüzyonların proksimal tübüllerin hücre duvarlarındaki taşıyıcı sistemlere (Na-K-ATPase) etki oluşturduğu düşünülmektedir (62, 79). Hastaların %90'ında kappa hafif zincir tespit edilir.

Fanconi sendromu glukozüri, aminoasidüri, hipopotasemi, hipofosfatemi, hipoürisemi ve proksimal renal tübüler asidoz ile karakterizedir (79). Proksimal renal tübüler asidoz tanısı konan yetişkin hastalarda izlenen en sık neden multiple myelomdur (63). Genellikle hastalarda semptom bulunmaz. En sık görülen klinik bulgu osteoporoz ve yavaş seyirli böbrek yetmezliğidir (62).

Hafif zincir birikimiyle gelişen proteinüriye sahip multiple myelom hastalarında poliüri, polidipsi gibi idrar konsantrasyonunu bozan semptomlar izlenebilir. Tübülointerstisyel değişiklikler ve ADH'ya duyarsızlık nedeni ile oluşan nefrojenik diabetes insipidus patogenezi suçlanmaktadır (80).

#### **2.2.2.5. Multiple Myelomda Diğer Böbrek Yetmezliği Nedenleri**

Damar tutulumu çoğunlukla glomerüllerle birlikte arterioller, küçük ve orta boy arterlerde görülür. Amiloid veya granüler tarzda hafif zincir birikimi damar duvarında izlenir. Buna ek olarak böbrek yetmezliği kliniğine proliferatif veya proliferatif olmayan vaskülopati de eşlik edebilir (81)

Plazma hücrelerinin böbrek parankimini infiltre etmesi, hiperviskositeyle ilişkili böbrek hasarı, ürik asitle ilişkili nefropati nadiren gelişir. Hidrasyon, idrarın alkalize edilmesi ve allopurinol kullanımı hiperürisemi ile mücadelede başarı ile kullanılmakta ve günümüzde multiple myelomda ürik aside bağlı nefropati görülmesini engellemektedir (72, 82-84).

Multiple myelomla ilişkili obstrüktif üropati ise plazmasitom, taşma proteinüriyle oluşan silendirler, vertebral çökme kırığına bağlı gelişen sinir hasarı neticesinde nörojenik mesane ve nefrolitiazis sonucu gelişebilmektedir (63).

#### **2.2.3. Multiple Myelomda Böbrek Yetmezliğine Yaklaşım**

Böbrek hastalığı mevcut multiple myelom hastalarında genel yaklaşıma bakılacak olursa; non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, furosemid, kontrast maddeler, aminoglikozitler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi nefrotoksik ajanlardan kaçınılması uygundur. İdrarın alkali hale

getirilmesi ve hidrasyon bir miktar hafif zincir konsantrasyonunu azaltır ve hafif zincirlerin çözülmesini artırır. Mümkün olan en kısa sürede sistemik tedaviye başlanması önerilir. Sistemik tedavide böbrekten atılmayan ajanların tercih edilmesi uygundur. Hiperkalsemiye yönelik hidrasyon ve kalsitonin tedavisi önerilir. Bifosfonatlar gibi nefrotoksik ajanlara dikkat edilmelidir. Bifosfonatlar böbrek fonksiyonları düzeldikten sonra kullanılabilir. Hiperkalsemide furosemid gibi loop diüretiklerinden kaçınmak gerekir. Çünkü loop diüretiği kast formasyonunu artırabilir, Hidrasyona ve diğer tedbirlere rağmen oligürük seyreden vakalarda renal replasman tedavisine ihtiyaç olabilir (7).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş rutin hemodiyaliz hastalarında serum serbest hafif zincirlerinin uzaklaştırılması amacıyla rutinde kullanılan diyalizörlerden daha geniş gözeneklere sahip diyalizörler kullanılabilir. Bu konuda geniş diyalizörlerle yapılan hemodiyaliz plazmaferezden daha faydalıdır ve daha fazla iyileşme sağlar.

Multiple myelomda böbrek hasarı ve diyaliz bağımlılığı değerlendirildiğinde, yüksek doz tedavi ardından yapılan otolog kök hücre naklinin başarılı şekilde uygulanması uzun dönem böbrek yanıtı ile ilişkilendirilir. Son zamanlarda bortezomib gibi yeni tedavi ajanları gelişmiş böbrek yanıtına sahiptir. Bu yüzden proteozom inhibitörleri multiple myelom tedavisinde öne çıkmıştır (7). Daha önce vinkristin adriamisin deksametazon rejimi öncelikli tedaviler arasındaydı.

Proteozom inhibitörlerinin böbrek yetmezliğini tersine çevrilmesiyle sağkalıma da katkısı vardır (8). Şiddetli akut böbrek yetmezliği mevcut multiple myelom hastalarında bortezomib ve yüksek doz deksametazon en etkili tedavi yöntemi olarak öne çıkmıştır. Bortezomibin etkinliği ve güvenliği böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisizdir. Bu yüzden glomerüler filtrasyon hızına göre doz ayarı gerekmez. Bortezomib büyük miktarda immüoglobulin sentezleyen malign plazma hücrelerinin apoptozuna neden olur. Proximal tübülde hafif zincirlerin neden olduğu enflamasyonu azaltır ve bu yolla böbrek fibrozunu azaltır (59).

### **2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği**

Kronik böbrek hastalığı böbreğin sıvı elektrolit dengesini düzenleme, metabolik ve endokrin fonksiyonlar gibi birçok işlevinde bozulma ile seyreden, glomerüler filtrasyon hızının zamanla azalması ile sonuçlanan ilerleyici fonksiyon kaybıdır (85). Kronik böbrek hastalığı ülkemizde ve dünyada sık görülen önemli bir halk sağlığı

problemidir. Hastalığın erken tanısı ve tedavisine erken başlanması progresyonunu yavaşlatır, buna karşın erken tanı oranı düşüktür (86). Kronik böbrek yetmezliği prevalansı kadınlarda daha fazladır. Ülkemizde 10748 erişkinle yapılan, CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) olarak isimlendirilen, çok merkezli bir çalışmanın sonucunda kronik böbrek yetmezliği prevalansı kadınlarda %18,4'ken erkeklerde %12,8'dir (87). Kronik böbrek yetmezliğinin ölüm nedenleri arasında yükselişte olduğu bilinmektedir. En sık görülen ölüm nedenlerini ve bunların yıllara göre değişimini araştıran 187 ülkeden alınan verilere dayanan bir analizde kronik böbrek yetmezliği 1990 yılında 27. sırada en sık ölüm nedeniyken 2010 yılında 18. Sıradadır (88). Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine bakıldığında, 2013 yılının sonunda Türkiye'de 66711 hasta renal replasman tedavisi (RRT) almaktadır. Bu hastaların 52675'i hemodiyaliz ile renal replasman tedavisi görmektedir (89).

### **2.3.1. Tanımı, Evrelemesi ve Etyopatogenezi**

Kronik böbrek hastalığı en az 3 ay süreyle glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması ve/veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve hasarının tespit edilmesidir. Bu hasarın belirteçleri; albüminüri (>30 mg/24 saat), idrar sedimentinde bozukluklar, elektrolit bozukluğu ve asit-baz bozuklukları, biyopsi sonucuyla tespit edilen histolojik bozukluklar, radyolojik olarak tespit edilen renal parankim hasarı ve böbrek nakil öyküsüdür (90).

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalma altta yatan patolojik nedene göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca hastalığın progresyonu da patolojik nedenlere göre değişebilmektedir. Renal hücre hasarıyla böbreğin sıvı dengesi, elektrolit dengesi ve asit-baz dengesi, endokrin fonksiyonları, itrah gibi görevleri bozulur ve bunun sonucunda tüm vücudu etkileyen çeşitli semptomlar meydana gelir. Hastalar klinik açıdan değerlendirildiğinde, bulgular hafif derece böbrek fonksiyon testi bozukluğundan sistemik üremik semptomlara kadar değişebilen geniş bir yelpazededir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise böbreğin görevlerinin neredeyse tamamını yitirmesi ve bunun sonucunda da vücudun gereksinimlerini karşılayamaması durumudur. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarına yaşamlarını sürdürebilmeleri için çeşitli replasman tedavileri (RRT) uygulanmaktadır.

Böbrek fonksiyonlarını gösteren birbirinden farklı laboratuvar ölçekleri ve görüntüleme yöntemleri olmakla birlikte, klinikte kullanımı en pratik ölçek glomerüler

filtrasyon hızı (GFR) olarak kabul edilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı böbreğin eksresyonunu gösteren bir parametredir fakat yaygın bir hastalık tutulumundan sonra azalmaya başlar. GFR hesabında kullanılan çeşitli formüller bulunmaktadır ancak The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemi, renal nakil uygulananlarda daha doğru sonuç verir. Ayrıca GFR' si 90ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>' den daha az olan hastalarda da daha doğru sonuç vermesi, kilo ve boy gibi bilgilere gerek duymaması gibi özelliklerinden ötürü diğer formüllere göre avantajlıdır (91).

Kronik böbrek yetmezliğinde evreleme hastalığın albüminüri seviyesine ve glomerüler filtrasyon hızına göre yapılır. Albumin creatinin rate (ACR) albuminin kreatinine oranıdır. Albüminüriyi gösterir. Spot idrarda ACR'nin 30 mg/gün üzerinde olması anormal kabul edilmiştir (90).

**Tablo 2.6 KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi**

<b>GFR EVRELEMESİ</b>	<b>TANIMLAMA</b>	<b>GFR (ml/dk/1,73m)</b>
EVRE-1	Normal yada Artmış GFR ile böbrek hasarı	>90
EVRE-2	Hafif azalmış GFR ile	60-89
EVRE-3A	Hafif-orta azalmış GFR ile	45-59
EVRE-3B	Orta-ciddi azalmış GFR ile	30-44
EVRE-4	Ciddi azalmış GFR ile	15-29
EVRE-5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15
<b>ALBÜMİNÜRİ EVRELEMESİ</b>	<b>TANIMLAMA</b>	<b>ACR ( mg/g)</b>
EVRE-1	Normal yada Artmış	<30
EVRE-2	Orta artmış	30-300
EVRE-3	Ciddi artmış	>300

**GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı    ACR: Albümin Kreatinin Oranı**

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında erken evrelerde yalnızca böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma olur, bu nedenle klinik ve laboratuvar olarak çoğunlukla bulgu olmaz. Hafifçe bir azotemi orta evre böbrek yetmezliğinde ortaya çıkar, poliüri



noktüri ve anemi gibi bulgular görülmeye başlar. İleri evrede ise böbreğin itrah fonksiyonu, biyosentez ve hemodinami düzenleyici fonksiyonlarının büyük oranda bozulduğu görülür. Bu yönde laboratuvar bulguları ve klinik bulgular gelişir. Glomerüler filtrasyon hızının 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altına düşmesi son dönem böbrek yetmezliği olarak değerlendirilir. İleri derecede renal fonksiyon kaybı ve artmış üremik semptomlar, sistemik tutulumla dair bulgular vardır. Çoğunlukla bu dönemde renal replasman tedavisi ihtiyacı vardır (92).

Hastaların kronik böbrek yetmezliğine gidişini etkileyen altta yatan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar alttaki patolojiyle ilişkili olabileceği gibi patolojiden bağımsız olarak, sigara, obezite, proteinüri, hipertansiyon, diyet proteini, cinsiyet, etnik köken ve metabolik asidoz gibi çeşitli faktörler de olabilmektedir. Örneğin altta yatan patoloji tübülointerstisyel hastalıksa ya da polikistik böbrek hastalığıysa yavaş progresyon gösterirken, glomerüler hastalıklarsa hızlı progresyon gösterir. Yine kontrolsüz hipertansiyon, yüksek proteinli diyet alımı veya yüksek proteinüri varlığı kronik böbrek hastalığının hızlı ilerleyeceğinin göstergesidir (93).

Kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisine bakıldığında en sık görülen iki neden diyabetes mellitus ve sonrasında hipertansiyondur (94). Kronik böbrek yetmezliğinin Türkiye’de de en sık nedeni diyabetes mellitustur. Sonrasında hipertansiyon, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı ve diğer nedenler gelir (95). 2016 yılında Türk Nefroloji Derneğinin hemodiyaliz hastalarında yaptığı etyolojik çalışma aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 2.7 Türkiye’de KBY Nedenleri ve Yüzdelerik Dağılımı (95)**

<b>Etyoloji</b>	<b>Yüzdelerik dilim</b>
Diyabetes Mellitus	38.51
Hipertansiyon*	24.55
Glomerülonefrit	6.33
Polikistik böbrek hastalıkları	4.16
Obstrüktif nefropati	0.97
Renal vasküler hastalık	0.92
Tübülointerstisyel nefrit	0.87
Diğer	6.82
Etiyolojisi bilinmeyen	16.82
Toplam	100

\* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

### **2.3.2. Klinik**

Kronik böbrek yetmezliğinin belirtileri, çoğunlukla non-spesifiktir ve hastalar, son dönem böbrek yetmezliğine kadar şiddetli semptom ve bulgularla karşılaşmayabilirler. Yorgunluk, gece idrara çıkma, sık idrara çıkma, dikkat eksikliği, iştah azalması, uykusuzluk veya uykuya meyil, kas krampları, ayak ve ayak bileklerinde ödem, göz çevresinde şişlik, kaşıntılı ve kuru cilt kronik böbrek hastalığının non spesifik belirteçleri arasındadır (96).

Kronik böbrek hastalığında klinik altta yatan nedene ve hastalığın evresine göre değişebilmektedir. Örneğin diyabetes mellitusa bağlı nefropatisi olan hastalarda hiç klinik bulgu olmayabilir ve yalnızca mikroalbüminüri izlenebilir veya bazı hipertansiyon hastalarında yalnızca hipertansiyona bağlı bulgular vardır sonradan kronik böbrek hastalığına bağlı bulgular gelişir. Genelde son dönem böbrek yetmezliği aşamasında aşikar bulgular izlenmeye başlar, bu evrede oluşan belirtilerin tümüne üremik sendrom da denir (97, 98). Türk Nefroloji Derneği yayınlarından yararlanılarak hazırlanan klinik özellikler aşağıda belirtilmiştir.

**Tablo 2.8 Kronik Böbrek Yetmezliği Klinik özellikleri**

<b>Etkilenen Sistem</b>	<b>Klinik Özellik</b>
Sıvı elektrolit bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermağnezemi
Nörolojik sistem	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji - İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Solunum sistemi	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik – Endokrin sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin, Konu 27), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

### 2.3.3. Tedavi

Altta yatan patolojik nedene yönelik tedavi, hastalığın progresyonunu durduracak veya yavaşlatacak yönde tedavi, böbrek yetmezliğine bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik tedavi, glomerüler filtrasyon hızına göre ilaç dozlarının ayarlanması, renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların tespiti ve renal replasmana yönelik hazırlık yapılması kronik böbrek hastalığında temel yaklaşımdır (99).

KDIGO klavuzuna göre tanıdan sonra ilk amaç hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini engellemektir. Diyaliz ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavileri böbreğin süzme görevini yerine getirememesi ve vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaması durumunda, yani son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde gündeme gelir. Tedavinin altta yatan böbrek yetmezliği nedenine, hastanın yaşına, kalp ve damar hastalığı varlığına, eşlik eden diğer hastalıklara ve kronik böbrek yetmezliğinin ilerleme riskine göre bireyselleştirilmesi gerekir. Sigara tüketiminden kaçınılması, engel durum yoksa haftada en az beş gün, günde en az yarım saat fiziksel aktivite yapılması, tuz tüketiminin günde 90 mmol (5 gr NaCl)'ün altında tutulması gibi yaşam tarzı değişikliği de önerilir (100).

Kronik böbrek hastalığının erken tanı almaması ve komplikasyonlarına yönelik tedavisinin gecikmesi, hasta grubunda renal replasman tedavisinin sonuçlarını da olumsuz yönde etkiler. Periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD) ve böbrek nakli günümüzde kullanılan renal replasman tedavileridir (101).

### 3.MATERYAL METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu 3 aydan daha fazla süren multiple myelom tanılı 64 (45 erkek, 19 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi. Glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklikler, bu değişikliğe etki eden faktörler ve glomerüler filtrasyon hızındaki değişikliklerin mortaliteye etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

#### 3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 1) 18 yaşından büyük olması.
- 2) Tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut multiple myelom hastalarında 3 ay arayla yapılan en az iki takipte böbrek fonksiyon bozukluğu olması.

#### 3.2. Aratırmaya Dâhil Edilmeme Kriterler

- 1) 18 yaşından küçük olması.
- 2) Multiple myelom hastalarının tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğunun mevcut olmaması.
- 3) Multiple myelom hastalarında yalnızca tek sefer böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmesi.

Retrospektif çalışmamızda hastanemizin elektronik bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, ek hastalık, tanı, patoloji, immünfiksasyon verileri, diyalize girip girmediği, kemik iliği nakli olup olmadığı, yaşamına devam edip etmediği, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, C reaktif protein ve idrar mikroprotein kreatinin oranı çalışmamızda değerlendirildi. Ayrıca Sağlık Bakanlığı'na ait ölüm bildirim sisteminden hastaların ölüm verileri elde edildi.

eGFR kolaylaştırılmış MDRD formülüyle hesaplandı.  $GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (SKr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (\text{eğer kadınsa } 0.742) \times (\text{eğer siyahi ise } \times 1.212) (102).$

K/DOQI klinik uygulama kılavuzları, normal bireylerde yetişkinlikte (30-40 yıl) 125 ml/dk tepe seviyesine ulaşıldıktan sonra GFR'nin 1 ml/dk/yıl azaldığını göstermektedir. Bu nedenle bundan daha büyük bir azalma, eğimi kötüleşen hastalar (eğim -1 ml/dk/yıldan daha negatif), 1 ml/dk/yıldan daha fazla bir artış ise fonksiyonları eğimi iyileşen hastalar (+1 m/dk/yıldan daha pozitif), her iki eğim arasında kalan değerler ise eğimi stabil hastalar (>-1 ile ≤+1) gösterir. Her hasta için çalışma süresi boyunca eGFR düşüş hızı (eğim) (mL/dak-1/1.73 m<sup>2</sup>-1/yıl-1) lineer regresyon analizi ile belirlendi.

KDIGO klavuzu dikkate alınarak hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek hastalığı evrelemesi yapıldı (90). eGFR 60-89 ml/dk olan hastalar evre 2 grubuna, 30-59 ml/dk olan hastalar evre 3 grubuna, 15-29 ml/dk olan hastalar evre 4 grubuna, <15 ml/dk olan hastalar evre 5 grubuna dahil edildi.

Bu üç aşamadaki (eğimi kötüleşen, stabil, eğimi iyileşen) hastalar tanı anındaki hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, C reaktif protein, idrar mikroprotein kreatinin oranı, immunoglobulin G, İmmünglobulin M, immunoglobulin A, kappa, lambda ve sedimatasyon bulguları ile karşılaştırıldı.

### 3.3. İstatiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ortalama (ort) ± standart sapma (sd); nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı.

Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Normallik testinin sonucuna göre iki grubun nicel verilerinin karşılaştırılmasında Unpaired t Testi ve Mann-Whitney U Testi; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise dağılımı düzgün olanlarda One way ANOVA ve Kruskal Wallis Varyans Analizi ve nicel değişkenler arasında ilişkinin olup olmadığı Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi ile test edildi. Survey analizleri için Kaplan Meier Long Rank Test ve Cox Regresyon analizleri yapıldı.

Nitel değişkenlerin istatistiksel analizi Pearson Ki-Kare ve Monte Carlo Ki-Kare testi ile yapıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ±

standart sapma ve çift taraflı p değerleri <0.05 olarak ifade edildi. Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldığı durumlarda daha sonra Mann-Whitney U testi kullanıldığında  $p < 0.018$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her hasta için çalışma süresi boyunca eGFR düşüş hızı (eğim) ( $\text{mL/dak-1}/1.73 \text{ m}^2\text{-1/yıl-1}$ ), her bir çalışma hastasının üçer ay arayla alınan eGFR değerleri kullanılarak lineer regresyon analizi ile belirlendi.

Eğim belirleyicileri çok değişkenli regresyon analizleri kullanılarak değerlendirildi. Geriye doğru kademeli çoklu regresyon analizinde aşağıdaki bağımsız değişkenler seçilerek dikkate alındı.

#### **3.4. Araştırma İzni ve Etik Kurul**

Çalışmadan önce İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve izin alındı (Etik kurul protokol no: 2019/440).

#### 4. SONUÇLAR

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniği Ocak 2009- Ocak 2019 tarihleri arasında multiple myelom ve amiloidoz tanısı almış hastalar tarandı. Kliniğin kayıtlarında 218 multiple myelom hastası, 7 amiloidoz hastası vardı. 100 hastada en az bir kez böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edildi. 20 hastanın böbrek fonksiyon testlerinin tanı anında değil, sonradan yükseldiği ve 20 hastanın da böbrek fonksiyon bozukluğunun tek sefer yükseldiği tespit edildi. Çalışmaya tanı anında ve tanıdan 3 ay sonra böbrek fonksiyon bozukluğu devam eden 64 hasta dahil edildi. Hastaların 45'i erkek ve 19'u kadındı.

Hastaların tanı anında ve takiplerinde ölçümlerin ortalamasıyla hesaplanan, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, CRP, sedimentasyon düzeyi, ortalama glomerüler filtrasyon hızı, proteinüri düzeyi tablo 4.1'de belirtilmiştir. Tanı anında ortalama serum kreatinin değeri  $2.8 \pm 2.6$  mg/dL, glomerüler filtrasyon hızı  $41.0 \pm 26.4$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak saptandı. Tüm ölçümlerin ortalamalarına bakıldığında; serum kreatinin değeri  $2.3 \pm 1.8$ , glomerüler filtrasyon hızı  $52.4 \pm 28.1$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> saptandı.



**Tablo 4.1 Hastaların Tanı Anında ve Takiplerindeki Ölçümlerin Ortalaması**

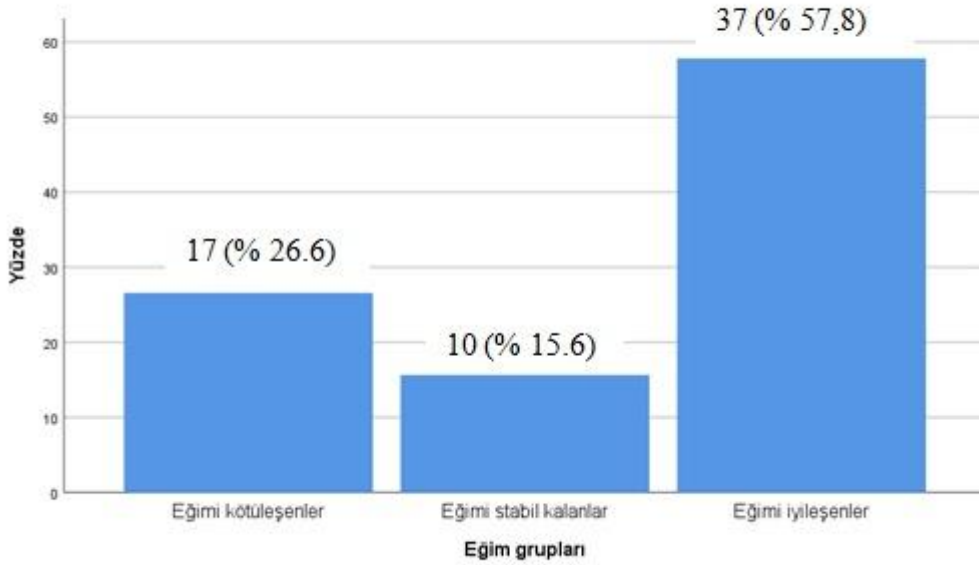
	Tanı anındaki	Tüm ölçümlerin
	ölçümler	ortalaması
	Ortalama ±	Ortalama ±
	Standart Sapma	Standart Sapma
Hemoglobin (g/dl)	10.6 ± 2.1	11.0 ± 1.7
Hematokrit (%)	31.1 ± 6.5	32.6 ± 5.0
Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	8.5 ± 8.0	8.0 ± 5.9
Trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	221.1 ± 101.0	198.4 ± 81.12
Kan üre azotu (mg/dl)	38.5 ± 24.7	42.7 ± 39.9
Kreatinin (mg/dl)	2.8 ± 2.6	2.3 ± 1.8
Ürik asit (mg/dl)	6.8 ± 2.8	6.2 ± 1.9
Total protein (g/dl)	8.1 ± 1.9	7.0 ± 1.2
Albumin (g/dl)	3.7 ± 3.6	3.2 ± 0.7
Kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 1.5	8.8 ± 1.2
Fosfor (mg/dl)	4.2 ± 1.5	4.3 ± 4.9
C- reaktif protein (mg/dl)	6.4 ± 13.9	9.8 ± 31.6
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	41.0 ± 26.4	52.4 ± 28.1
Sedimantasyon (mm)	52.9 ± 29.7	44.6 ± 23.4
İdrarda mikroprotein/kreatinin (mg/dl)	4.5 ± 4.3	4.0 ± 4.8

Hastaların tanı anındaki yaş, immünfiksasyon tekniğiyle değerlendirilmiş immunoglobulin ve hafif zincir düzeyi, biyokimyasal teknikle ölçülen immunoglobulin düzeyi ve eGFR eğim düzeyi tablo 4.2’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2 Hastaların Tanı Anında Yaş, İmmüoglobulin ve eGFR Eğim Özellikleri**

	Ortalama ± Standart Sapma
Yaş ( yıl )	66.4 ± 9.2
Ig G (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	1902.4 ± 2025.5
Ig M (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	49.4 ± 59.0
Ig A (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	296.4 ± 563.7
Kappa (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	495.1 ± 607.2
Lambda (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	334.9 ± 518.1
eGFR değişim eğimi (ml/dk/yıl )	3.4 ± 12.2

**Not: Ig A referans aralığı 40-350 mg/dL, Ig M referans aralığı 50-350 mg/dL,  
Ig G referans aralığı 600-1500 mg/dL**



**Şekil 4.1 eGFR Eğim Değişimlerine Göre Hastalar**

Hastalarımızın geçmişe yönelik üçer ay arayla ölçülmüş eGFR değerleri kullanılarak Regresyon analizi ile eGFR’de yıllık değişim eğimi hesaplandı. Hastalar eğimi kötüleşen, eğimi stabil ve eğimi iyileşen hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. 64 hastanın 17’si (%26.6) eğimi kötüleşen, 10’u (%15.6) eğimi stabil seyreden, 37’si

(%57.8) eğimi iyileşen grupta saptandı (Şekil 4.1). Ortalama yıllık eGFR eğimi  $3.4 \pm 12.2$  ml/dk/yıl olarak saptandı.

Hastaların eğitim gruplarıyla tanı anındaki yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.3'te yer almaktadır. Eğimi kötüleşen hastaların yaş ortalaması ( $67.3 \pm 9.3$  yıl) ile stabil hastaların ( $66.4 \pm 9.4$  yıl) ve eğimi iyileşen hastaların ( $66.0 \pm 9.3$  yıl) yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Eğimi kötüleşen hastalar, stabil hastalar ve eğimi iyileşen hastalar arasında Ig G, Ig M, Ig A, kappa, lamda, hemoglobin, hematokrit, trombosit, kan üre azotu, total protein, albumin, fosfor, c-reaktif protein, idrarda mikroprotein / kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ); ancak eğimi kötüleşen hastaların lökosit düzeyleri ( $9.0 \pm 14.1 \cdot 10^9/L$ ), eğimi iyileşen gruba ( $8.3 \pm 4.6 \cdot 10^9/L$ ) göre daha yüksekti ( $p = 0.028$ ). Serum kreatinin düzeyleri de eğimi kötüleşen hastalarda ( $1.4 \pm 0.7$  mg/dL), stabil ( $4.3 \pm 3.3$  mg/dL) ve eğimi iyileşen hastalara ( $3.0 \pm 2.8$  mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p = 0.008$ ). Serum ürik asit düzeyleri de eğimi kötüleşen hastalarda ( $5.9 \pm 2.0$  mg/dL) ve stabil hastalarda ( $5.5 \pm 1.8$  mg/dL) eğimi iyileşen hastalara ( $7.6 \pm 3.1$  mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p = 0.033$ ).

Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyleri de eğimi kötüleşen hastalarda ( $9.1 \pm 1.2$  mg/dL) ve stabil hastalarda ( $9.1 \pm 0.6$  mg/dL) eğimi iyileşen hastalara ( $9.7 \pm 1.7$  mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p = 0.010$ ). Sedimantasyon hızı eğimi iyileşen hastalarda ( $60.8 \pm 24.9$  mL/dk/ $1.73$  m<sup>2</sup>) stabil hastalara ( $33.9 \pm 25.7$  mL/dk/ $1.73$  m<sup>2</sup>) ve eğimi kötüleşen hastalara ( $45.0 \pm 36.1$  mL/dk/ $1.73$  m<sup>2</sup>) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p = 0.042$ ).

Glomerüler filtrasyon hızı en yüksek, eğimi kötüleşen hastalarda ( $59.8 \pm 22.2$  mL/dk/ $1.73$  m<sup>2</sup>), en düşük, stabil hastalarda ( $28.0 \pm 24.9$  mL/dk/ $1.73$  m<sup>2</sup>) hesaplandı. Eğimi kötüleşen hastalarda glomeruler filtrasyon hızı stabil hastalar ve eğimi iyileşen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p = 0.02$ ). Gruplar arası ortalama eğim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (eğimi kötüleşen hastalarda;  $-9.1 \pm 9.7$  mL/dk/yıl, stabil grupta;  $0.1 \pm 0.8$  mL/dak/yıl, eğimi iyileşen hastalarda;  $10.0 \pm 9.8$  mL/dk/yıl olarak hesaplandı ( $p = 0.000$ ).

**Tablo 4.3 Eğim Gruplarının Tanı Anında Yaş ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

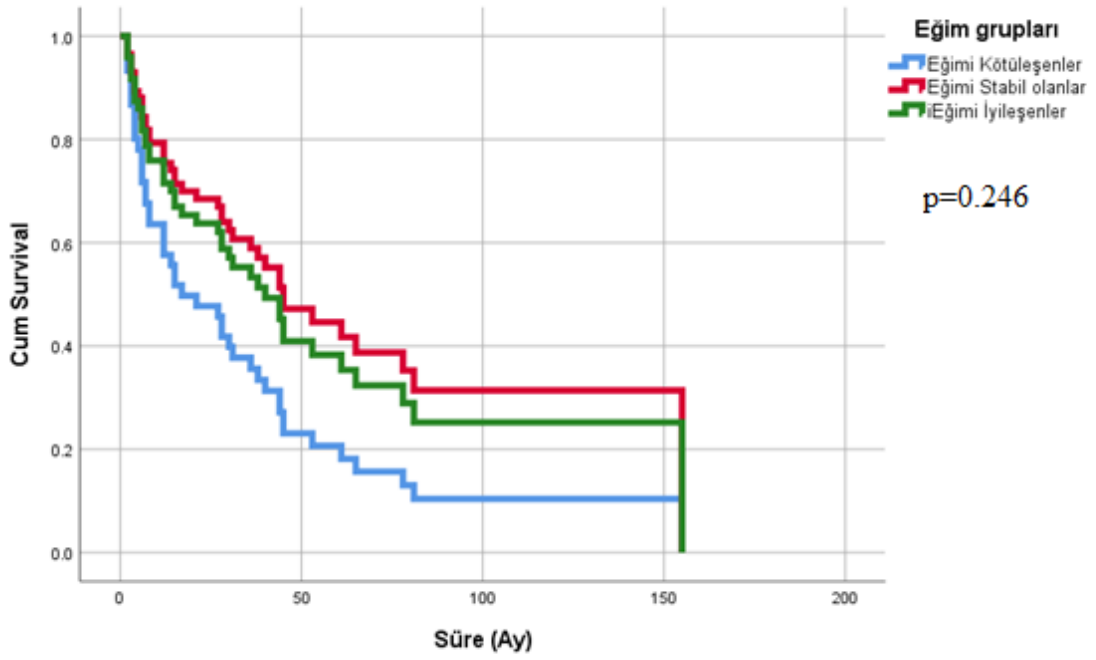
	Eğimi Kötüleşen Hastalar (a) n:17	Eğimi Stabil Hastalar (b) n:10	Eğimi İyileşen Hastalar (c) n:37	p
Yaş ( yıl )	67.3 ± 9.3	66.4 ± 9.4	66.0 ± 9.3	0.811
Ig G (mg/dl)	1783.2 ± 1905.1	818.0 ± 835.3	2244.2 ± 2228.0	0.079
Ig M (mg/dl)	41.5 ± 38.9	84.4 ± 112.7	42.3 ± 41.1	0.597
Ig A (mg/dl)	104.0 ± 147.8	368.4 ± 557.4	336.2 ± 642.4	0.315
Kappa (mg/dl)	707.1 ± 659.3	575.2 ± 598.4	413.0 ± 602.6	0.519
Lambda (mg/dl)	400.0 ± 602.3	116.7 ± 126.9	353.8 ± 540.5	0.379
Hemoglobin (g/dl)	10.8 ± 2.9	10.7 ± 2.0	10.5 ± 1.8	0.886
Hematokrit (%)	31.7 ± 8.5	31.8 ± 5.4	30.6 ± 5.9	0.905
Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	9.0 ± 14.1	8.5 ± 2.4	8.3 ± 4.6	<b>0.028 a-b,a-c</b>
Trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	211.1 ± 93.3	218.70 ± 140.5	226.4 ± 94.8	0.892
Kan üre azotu (mg/dl)	26.5 ± 12.3	46.6 ± 23.8	41.6 ± 27.3	0.810
Kreatinin (mg/dl)	1.4 ± 0.7	4.3 ± 3.3	3.0 ± 2.8	<b>0.008 a-b,a-c</b>
Ürik asit (mg/dl)	5.9 ± 2.0	5.5 ± 1.8	7.6 ± 3.1	<b>0.033</b>
Total protein (g/dl)	7.3 ± 1.2	7.6 ± 1.4	8.6 ± 2.2	0.063
Albumin (g/dl)	5.1 ± 6.8	3.6 ± 0.7	3.0 ± 0.7	0.063
Kalsiyum (mg/dl) (düzeltilmiş)	9.1 ± 1.2	9.1 ± 0.6	9.7 ± 1.7	<b>0.010 a-c,b-c</b>
Fosfor (mg/dl)	3.5 ± 1.2	4.6 ± 1.4	4.5 ± 1.6	0.100
C- reaktif protein (mg/dl)	6.4 ± 11.5	0.7 ± 0.4	7.6 ± 16.1	0.416
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	59.8 ± 22.2	28.0 ± 24.9	35.8 ± 0.7	<b>0.02 a-b,a-c</b>
Sedimentasyon (mm)	45.0 ± 36.1	33.9 ± 25.7	60.8 ± 24.9	<b>0.042</b>
İdrarda mikroprotein / kreatinin (mg/dl)	7.1 ± 6.5	2.0 ± 1.2	4.4 ± 3.7	0.241
eGFR değişim eğimi	-9.1 ± 9.7	0.1 ± 0.8	10.0 ± 9.8	0.000

**Not: Kruskall Wallis Analizinden sonra Mann Whitney U testi yapıldığında p<0.018 olarak alındı. a-b: eğimi kötüleşen hastalarla eğimi stabil hastalar arasında, a-c: eğimi kötüleşen hastalarla eğimi iyileşen hastalar arasında, b-c: eğimi stabil hastalarla eğimi iyileşen hastalar arasında**

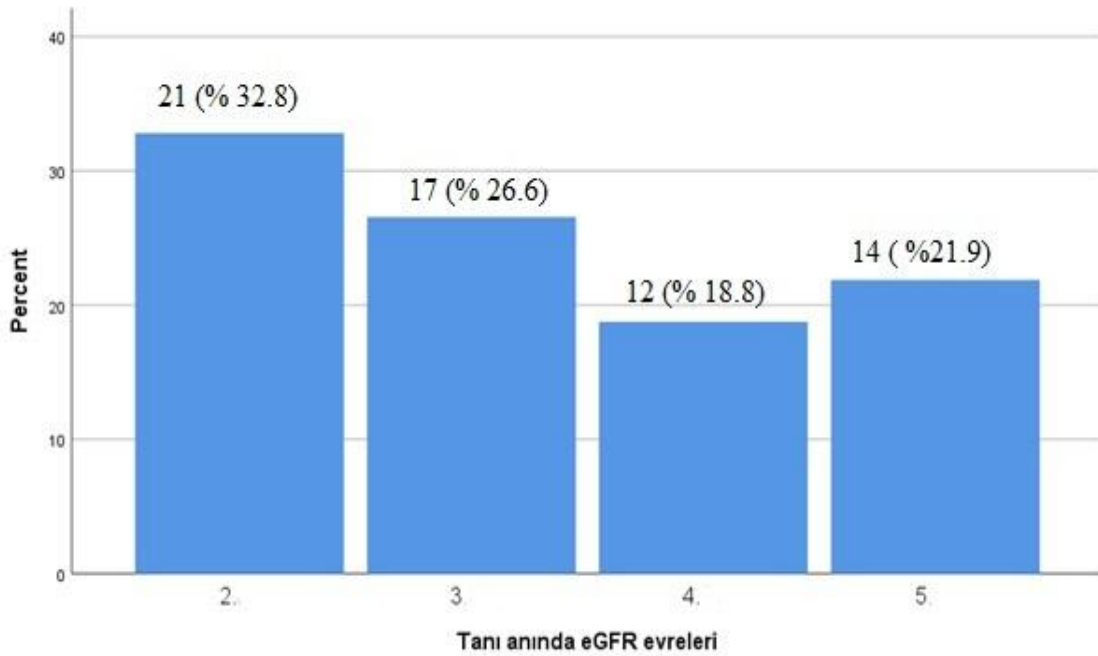
Tablo 4.4'te hastaların eğitim gruplarıyla cinsiyet dağılımı ve mortalite verileri gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 45 erkek hastanın 15'i (eğitim grubu içerisindeki hastaların %88'i) eğitimi kötüleşen hastalar grubunda, 7'si (eğitim grubu içerisindeki hastaların %70'i) eğitimi stabil hasta grubunda ve 23'ü (eğitim grubu içerisindeki hastaların %62.2'si) eğitimi iyileşen hasta grubundadır. eGFR eğitim grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmaya katılan 64 hastanın 43'ünün (% 67) öldüğü belirlendi. Ölen hastaların 14'ü eğitimi kötüleşen hasta grubunda, 5'i stabil hasta grubunda, 24'ü eğitimi iyileşen hasta grubunda yer aldı. eGFR eğitim grupları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.4 Eğitim Gruplarının Cinsiyet ve Ölüm Sayılarına Göre Dağılımı**

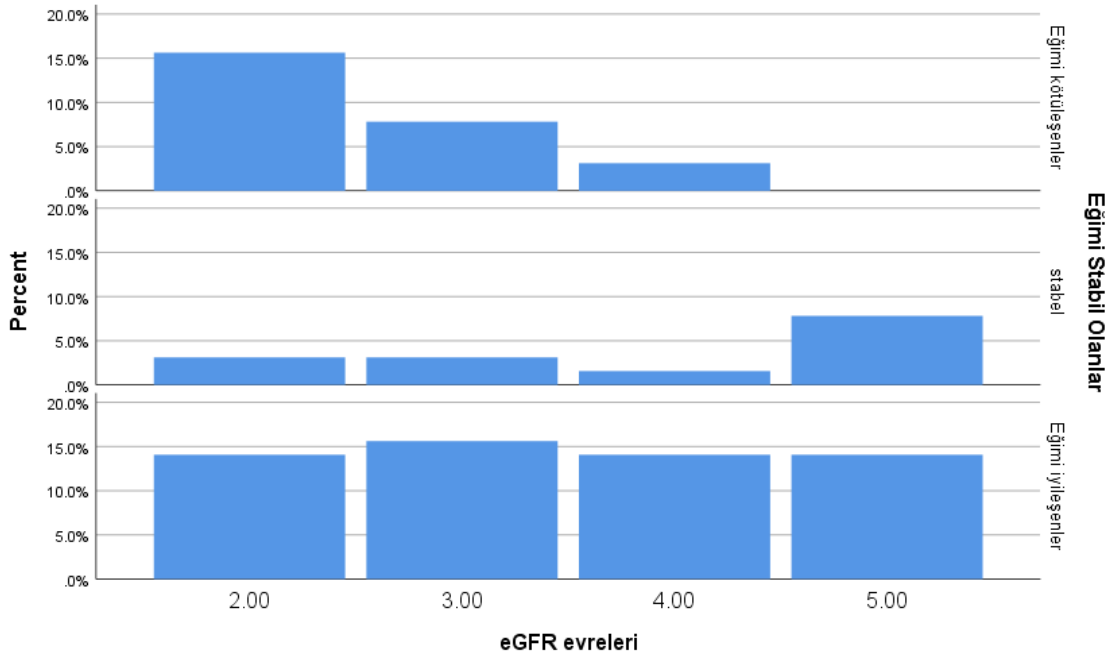
	Eğitimi kötüleşen hastalar	Eğitimi Stabil hastalar	Eğitimi iyileşen hastalar	p
Cinsiyet : erkek hasta sayısı	15 (% 88.2)	7 (% 70.0)	23 (% 62.2)	0.150
Mortalite: ölen hasta sayısı	14 (% 82.4)	5 (% 50)	24 (% 64.9)	0.201



**Şekil 4.2 Eğimi Kötüleşen, Eğimi Stabil Kalan ve Eğimi İyileşen Hastaların Yaşam Süresi Grafiği**



**Şekil 4.3 Tanı Anında Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesine Göre Hastaların Dağılımı**



#### Şekil 4.4 eGFR Eğimine Göre Hastaların Tanı Anındaki KBH Evrelerinin Dağılımı

Şekil 4.3'te hastaların tanı anında kronik böbrek hastalığı evrelemesine göre dağılımı gösterilmiştir. 64 hastanın 14'ünün evre 5 (% 21.9), 12'sinin evre 4 (% 18.8 ), 18'inin evre 3 (% 28.1), 20'sinin evre 2 (% 31.3) olduğu tespit edildi.

Eğimi kötüleşen, eğimi stabil ve eğimi iyileşen hastaların tüm ölçümler kullanılarak hesaplanan ortalama laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.5'te yer almaktadır. Ortalama eGFR eğimi, stabil hastalarda ( $28.5 \pm 25.1$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) eğimi kötüleşen hastalardan ( $52.7 \pm 22.5$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve eğimi iyileşen ( $58.7 \pm 28.3$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (P=0.009). Ort. fosfor düzeyi, eğimi kötüleşen hastalarda ( $3.3 \pm 0.8$  mg/dL) eğimi stabil hastalardan ( $4.5 \pm 0.9$  mg/dL) ve eğimi iyileşen hastalardan ( $4.8 \pm 6.3$  mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0.038). Ort. CRP düzeyi, eğimi stabil hastalarda ( $1.6 \pm 2.1$  mg/dL) eğimi kötüleşen hastalardan ( $9.5 \pm 12.1$  mg/dL) ve eğimi iyileşen hastalardan ( $12.0 \pm 40.4$  mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0.008).

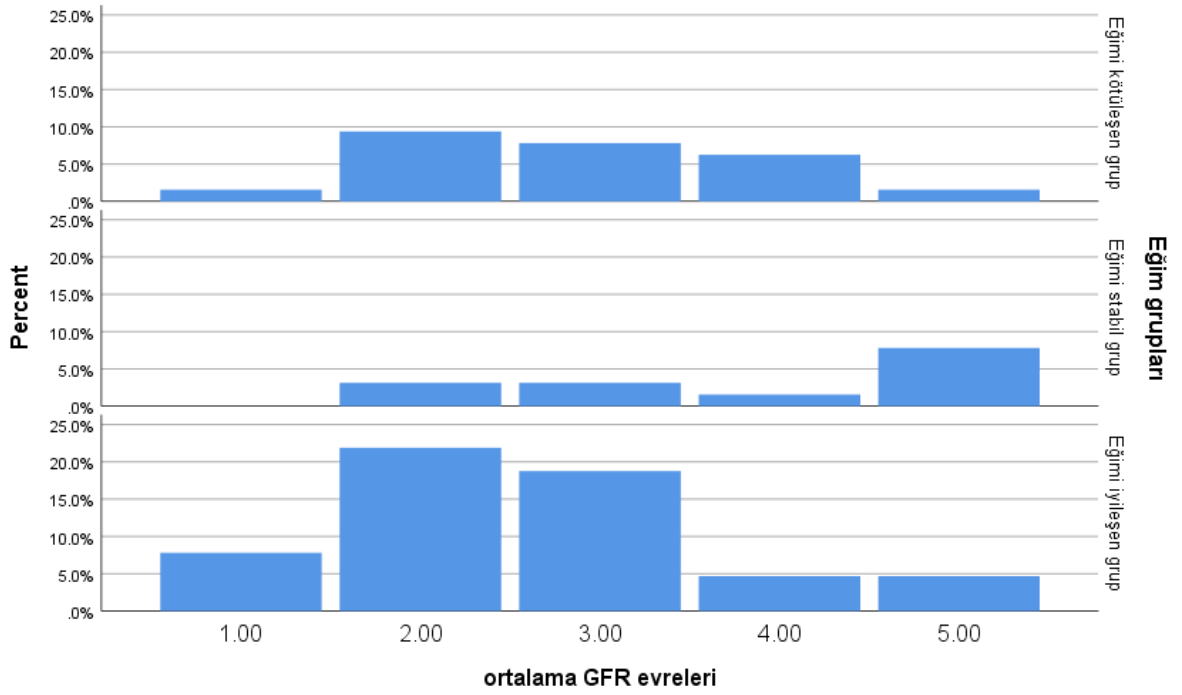
Eğimi kötüleşen, eğimi stabil ve eğimi iyileşen hastalar arasında tüm ölçüler kullanılarak hesaplanan hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, kalsiyum, sedimantasyon düzeyi ve idrarda mikroprotein kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0.05).

**Tablo 4.5 : Eğitim Gruplarının Tüm Ölçümler Kullanılarak Hesaplanan Ortalama Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Eğimi Kötüleşen Hastalar n:17	Eğimi Stabil Hastalar n:10	Eğimi İyileşen Hastalar n:37	P
Ort. glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	52.7 ± 22.5	28.5 ± 25.1	58.7 ± 28.3	<b>0.009 a-b, b-c</b>
Ort. hemoglobin (g/dL)	10.9 ± 2.1	11.0 ± 1.9	11.1 ± 1.6	0.72
Ort. hematokrit (%)	32.4 ± 6.5	32.7 ± 5.1	32.6 ± 4.3	0.946
Ort. lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	9.9 ± 10.3	8.0 ± 1.7	7.2 ± 3.2	0.278
Ort. trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	183.6 ± 67.3	228.8 ± 118.1	197.1 ± 75.2	0.755
Ort. kan üre azotu (mg/dL)	50.5 ± 36.8	43.5 ± 26.3	38.8 ± 44.2	0.245
Ort. kreatinin (mg/dL)	2.0 ± 1.4	4.1 ± 2.9	1.9 ± 1.3	0.088
Ort. ürik asit (mg/dL)	6.7 ± 2.1	5.6 ± 0.9	6.2 ± 1.9	0.390
Ort. total protein (g/dL)	6.9 ± 1.4	7.1 ± 1.2	7.1 ± 1.2	0.714
Ort. albumin (g/dL)	3.2 ± 0.9	3.5 ± 0.6	3.1 ± 0.6	0.243
Ort. kalsiyum (mg/dL)	8.4 ± 0.7	8.9 ± 0.5	9.0 ± 1.5	0.079
Ort. fosfor (mg/dL)	3.3 ± 0.8	4.5 ± 0.9	4.8 ± 6.3	<b>0.038 a-b, b-c</b>
Ort. C- reaktif protein (mg/dL)	9.5 ± 12.1	1.6 ± 2.1	12.0 ± 40.4	<b>0.008 a-b, b-c</b>
Ort. Sedimantasyon (mm)	45.9 ± 29.8	32.7 ± 26.2	46.7 ± 19.6	0.50
Ort. idrarda mikroprotein/ kreatinin oranı (mg/dL)	6.9 ± 7.5	1.4 ± 0.7	3.3 ± 3.1	0.219

**Not: Kruskal Wallis Analizinden sonra Mann Whitney U testi yapıldığında p<0.018 olarak alındı. a-b: eğimi kötüleşen hastalarla eğimi stabil hastalar arasında, a-c: eğimi kötüleşen hastalarla eğimi iyileşen hastalar arasında, b-c: eğimi stabil hastalarla eğimi iyileşen hastalar arasında**

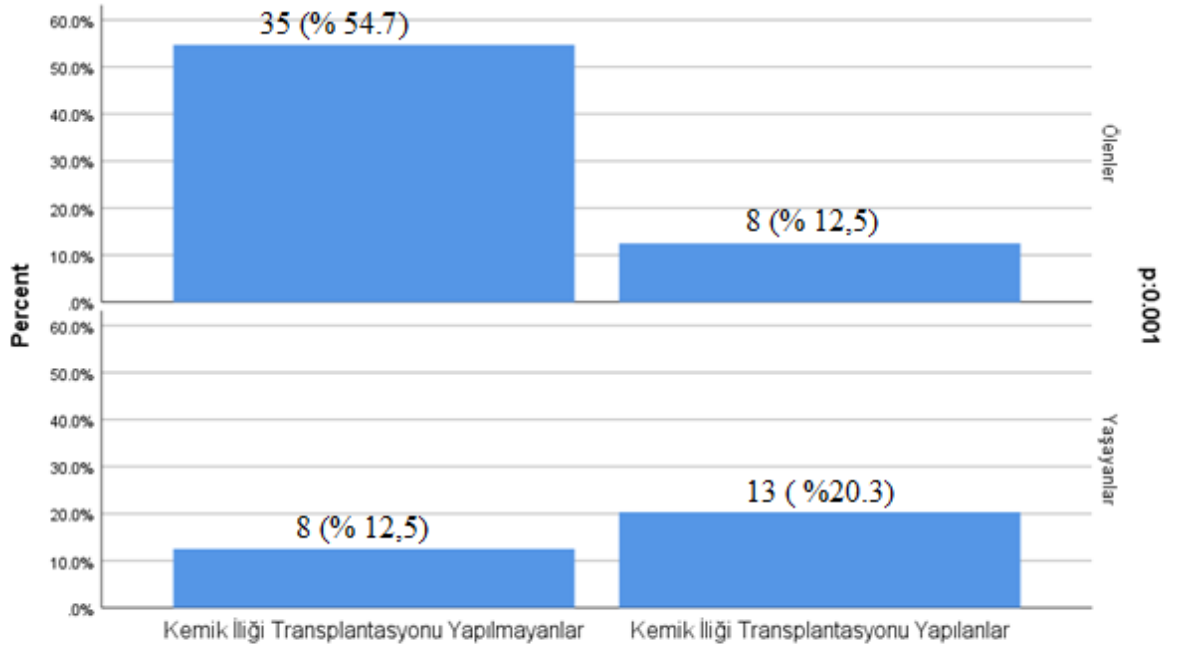




**Şekil 4.5 eGFR Eğim Gruplarında Tüm Ölçümlerin eGFR Ortalamalarıyla Hesaplanmış KBH Evrelerinin Dağılımı**

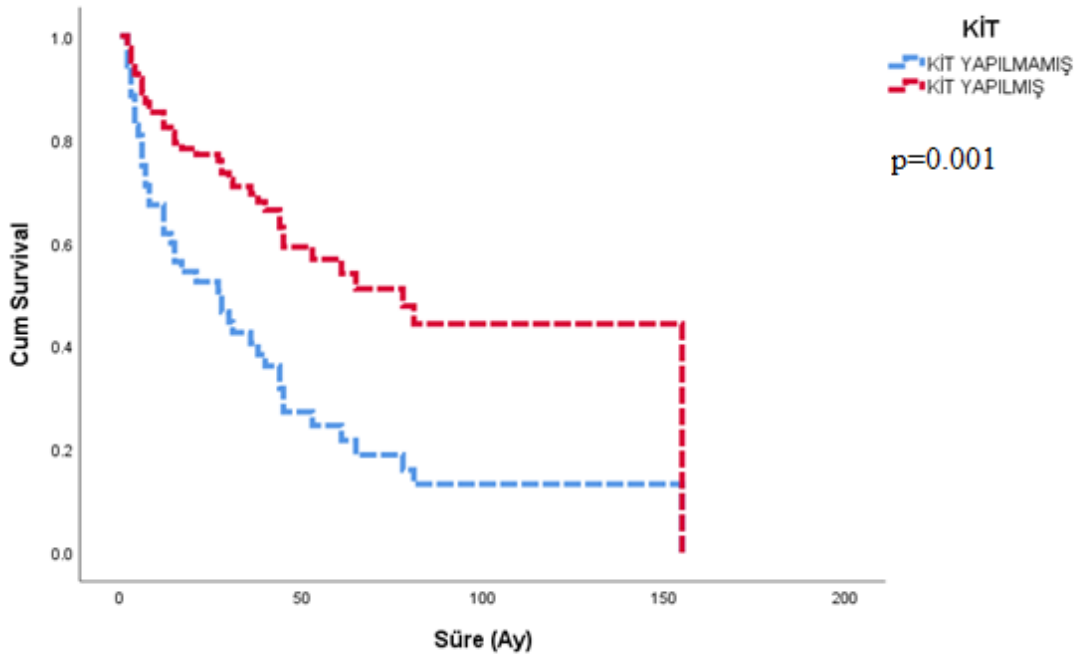
Hastalara uygulanan ilk tedavi ve mortalite karşılaştırıldı. Bortezomib içeren tedavi rejimi uygulanan 24 hastaların 12'si ( % 50'si), diğer tedavi rejimleri uygulanan 40 hastanın 31'i (% 77.5'i) ölmüştü. Mortalite oranı bortezomib içeren tedavi rejimleri uygulanan hastalarda diğer tedavi rejimi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (P=0.030).

Hastaların tedaviye verdiği yanıt ve nüks durumu mortalite ile karşılaştırılmıştır. Tedavi yanıtı olan ve nüks etmeyen 36 hastanın 21'i ( % 58.3'ü), nüks eden veya tedavi yanıtı olmayan 28 hastanın 22'si (% 78.6'sı) ölmüştü. Mortaliteyle tedavi yanıtı ve nüks hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).



#### Şekil 4.6 Otolog Kök Hücre Nakli ve Mortalite Oranları

Hastalara uygulanan otolog kök hücre nakli (OKHN) ve mortalite sayıları şekil 4.6'da belirtilmiştir. OKHN uygulanan 21 hastanın 8'i (% 38.1) ve OKHN uygulanmayan 43 hastanın 35'i (% 81.4'ü) ölmüştü. Mortalite oranı OKHN yapılmış hastalarda OKHN yapılmamış hastalara göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.001).



**Şekil 4.7 Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Yaşam Süresi Grafiği**

Ölen ve yaşayan hastaların yaş ve laboratuvar değerleri ayrıca bu değerlerin karşılaştırılması tablo 4.6'da yer almaktadır. Ölen hastaların tanı anında yaş ortalaması  $67.4 \pm 9.4$  yılken, yaşayan hastaların tanı anında yaş ortalaması  $64.3 \pm 8.7$  yıldır. Ölen hastaların kreatinin değeri ( $2.5 \pm 2.5$  mg/dl), yaşayan hastalara göre ( $3.5 \pm 2.7$  mg/dl) istatistiksel açıdan anlamlı düşüktü ( $p=0.012$ ). Ölen hastaların CRP değeri ( $6.3 \pm 14.0$  mg/dl), yaşayan hastaların CRP değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düşüktü ( $p=0.040$ ). Ölen hastalarda tahmini glomerüler filtrasyon hızı ( $46.1 \pm 26.9$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), yaşayan hastalara göre ( $30.5 \pm 22.7$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p=0.034$ ). Ölen hastaların yaşam süresi ( $26.2 \pm 29.5$  ay), yaşayan hastaların yaşam süresinden ( $53.2 \pm 33.7$  ay) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0.000$ ).

Ölen ve yaşayan hastalar arasında immünfiksasyon tekniğiyle değerlendirilmiş IgG, IgM, IgA, kappa ve lamda düzeyleri, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, kan üre azotu, total protein, albumin, fosfor, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri, ayrıca idrarda mikroprotein kreatinin oranı ve tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.6. Ölen ve Yaşayan Hastaların Tanı Anında Yaş ve Laboratuvar****Özellikleri**

	<b>Ölen (43)</b>	<b>Yaşayan (21)</b>	<b>P</b>
Yaş ( yıl )	67.4 ± 9.4	64.3 ± 8.7	0.211
IgG (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	1952.3 ± 2267.7	1827.6 ± 1664.8	0.557
IgM (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	44.6 ± 67.1	56.8 ± 44.6	0.063
IgA (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	313.1 ± 648.0	270.3 ± 417.3	0.375
Kappa (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	523.7 ± 659.7	429.2 ± 489.9	0.686
Lambda (mg/dL) (immünfiksasyon tekniğiyle)	339.7 ± 537.6	323.8 ± 497.8	0.384
Hemoglobin (g/dl)	10.8 ± 2.3	10.3 ± 1.7	0.277
Hematokrit (%)	31.3 ± 7.3	30.8 ± 4.8	0.726
Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	7.6 ± 4.5	10.2 ± 12.4	0.364
Trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	219.6 ± 85.7	224.4 ± 129.2	0.684
Kan üre azotu (mg/dl)	35.1 ± 22.1	45.0 ± 28.5	0.158
Kreatinin (mg/dl)	2.5 ± 2.5	3.5 ± 2.7	<b>0.012</b>
Total protein (g/dl)	8.1 ± 2.1	8.1 ± 1.7	0.277
Albumin (g/dl)	3.2 ± 1.0	3.3 ± 0.6	0.106
Kalsiyum (mg/dl)	9.4 ± 1.6	9.5 ± 1.1	0.261
Kalsiyum (mg/dl) (düzeltilmiş)	10.3 ± 1.8	8.9 ± 6.2	0.689
Fosfor (mg/dl)	4.1 ± 1.6	4.4 ± 1.5	0.277
C- reaktif protein (mg/dl)	6.3 ± 14.0	6.6 ± 14.1	<b>0.040</b>
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	46.1 ± 26.9	30.5 ± 22.7	<b>0.034</b>
Idrarda mikroprotein/kreatinin (mg/dl)	4.9 ± 4.6	4.0 ± 3.9	0.596
Eğim (ml/dk/yıl)	3.4 ± 13.8	3.3 ± 8.5	0.966
Süre (ay)	26.2 ± 29.5	53.2 ± 33.7	<b>0.000</b>

Tablo 4.7’de hastaların Cox regresyon analizi gösterilmektedir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde hastalara otolog kök hücre nakli yapılmasının sağkalıma olumlu etki gösteren bir prognostik faktör olduğu saptandı. (Hazard ratio: 2.478 %95.0 CI 1.067-5.753, p: 0.035). Hasta yaşının, aldığı primer tedavinin, hastalığın nüksünün, tanı anındaki eGFR düzeyinin ve takiplerdeki eGFR ortalamasının sağkalımla ilişkisi ise gösterilemedi.

**Tablo 4.7 Mortalite Açısından Tek Değişkenli Ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları**

	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	P	Hazard % 95.0 CI ratio		P	Hazard % 95.0 CI ratio	
Yaş ( yıl )	0.562	1.010	0.976-1.045	0.742	0.994	.959-1.030
İlk tedavi rejimi (Bortazomib dışı tedavi)	0.758	0.897	0.449-1.794	0.809	0.913	.436-1.911
Kit yapılmamış	0.031	0.428	0.198-0.926	<b>0.035</b>	<b>2.478</b>	<b>1.067-5.753</b>
Nüks var	0.780	0.917	0.497-1.690	0.700	1.136	0.595-2.167
eGFR değişim eğimi	0.604	1.009	0.974-1.046	0.492	1.018	0.968-1.071
Ortalama eGFR	0.384	1.005	0.994-1.016	0.956	0.999	0.975-1.024
Tanı anındaki eGFR	0.501	1.004	0.993-1.015	0.762	1.004	0.979-1.029

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

## 5. TARTIŞMA

Akut veya kronik böbrek yetmezliği multiple myelomun en önemli komplikasyonları arasındadır. Azotemi tanı için ipucu sağlar, ayrıca multiple myelomlu hastalarda akut veya kronik böbrek yetmezliği varlığı önemli ölçüde yaşam süresini kısaltan, kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (7). Multiple myelomun neden olduğu böbrek hasarına ek olarak, hastaların aldığı kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, ayrıca analjezikler, antibiyotikler ve bifosfonatlar gibi destekleyici bakım tedavileri nefrotoksisiteye neden olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda multiple miyelomlu hastaların prognozunun tümör yüküne, tedavi yanıtına ve böbrek yetmezliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (6).

Multiple myelom nüfusunda görülen böbrek hastalığının prevalansı, hastalığın tanısına ve evresine bağlı olarak değişmekle birlikte tanı anında veya hastalığın ilerleyen dönemlerinde hastaların % 20 ile % 50'sinde böbrek hastalığı bildirilmiştir (103). Qian ve ark. 6813 multiple myelom hastasını kronik böbrek hastalığı prevalansı açısından değerlendirmiş ve hastaların %50'sinde takipler sırasında kronik böbrek hastalığı geliştini tespit etmişlerdir. Multiple myelom tanısı konduktan sonra kronik böbrek yetmezliği prevalansını ilk 6 ay içinde % 37 ve ilk 12 ay içerisinde % 43 bulmuşlardır. Serum kreatinin değerine bakılmaksızın tüm uygun hastalarda takip süresi boyunca (her hasta için farklı) % 28 oranında böbrek hastalığı prevalansı bildirilmiştir (duyarlılık analiziyle). Böbrek hasarı mevcut 5334 hastanın 3390'unda (%80) takip sürecinde kronik böbrek hastalığı bulgusu tespit edilmiştir (103).

Çalışmamızda multiple myelom tanısı sonrası en az 90 gün arayla ve en az iki ölçümde serum kreatinin değerini yüksek olan toplam 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama eGFR  $40.98 \pm 26.4$  mL/dakika idi.

eGFR böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır ve eGFR'deki negatif değişiklikler böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle ilişkilidir. K/DOQI klinik uygulama kılavuzları normal erişkinlerde, erişkin dönemde 125 ml/dk tepe noktasına eriştikten sonra, GFR'nin yılda 1 ml/dk azaldığını bildirmektedir. Bu nedenle bundan daha büyük bir azalma, eğimi kötüleşen hastaları (eğim -1 ml/dk/yıldan daha negatif), 1 ml/dk/yıldan daha fazla bir artış ise eğimi

iyileşen hastaları (+1 m/dk/yıldan daha pozitif), her iki eğim arasında kalan değerler ise eğimi stabil hastaları (>-1 ile ≤+1) gösterir (104). Çalışmamızda kötüleşen eGFR eğiminin sağkalım üzerine etkisini değerlendirdik. Çalışma grubumuzda yer alan 64 hastanın, 17'sinde (% 26.6) fonksiyonlarda kötüleşme, 10'unda (% 15.6) stabil fonksiyon, 37'sinde (% 57.8) fonksiyonlarda iyileşme saptandı. Ortalama (Ort) eGFR eğimi  $3.4 \pm 12.2$  ml / dak / yıl hesaplandı. Fonksiyonları kötüleşen grupta eGFR eğimi  $-9.01 \pm 9.7$  mL/dak/yıl, fonksiyonları stabil seyreden grupta eGFR eğimi  $0.1 \pm 0.8$  mL/dak/yıl, fonksiyonları iyileşen grupta eGFR eğimi  $10.0 \pm 9.8$  mL/dak/yıl hesaplandı ( $p < 0.05$ ). Tanı anında böbrek fonksiyonları kötüleşen hastalarda eGFR düzeyi ( $59.8 \pm 22.2$  mL/dk), fonksiyonu stabil hastalardan ( $28.0 \pm 24.9$  mL/dk) ve fonksiyonu iyileşen hastalardan ( $35.8 \pm 0.7$  mL/dk) daha yüksekti. Hastaların takipleri sırasında ölçülen tüm değerlerle hesaplanan ortalama eGFR düzeyi, fonksiyonları kötüleşen grupta ( $52.7 \pm 22.5$  mL/dk) ve fonksiyonu iyileşen grupta ( $58.7 \pm 28.3$  mL/dk) farklı değildi ( $p > 0.05$ ). Tanı anında eGFR düzeyi daha düşük olan bazı hastalarda böbrek fonksiyonlarında bir dereceye kadar iyileşme gözlenirken, eGFR düzeyi yüksek olan bazı hastalarda da böbrek fonksiyonlarında bir dereceye kadar kötüleşme gözlenmiştir. Fakat bu değişimleri uygulanan hematolojik indüksiyon tedavisiyle ve / veya destekleyici bakımla (Örneğin tanı anında gelişen akut böbrek yetmezliğinde asit baz yönetimi vb.) ilişkilendiremeyiz. Bununla beraber yaşam süreleri açısından eGFR eğim grupları arasında fark bulunamadı ( $p > 0.005$ ).

Proteozom inhibitörleri gibi yeni terapötik ajanların kullanılmasından önce multiple myelom için geleneksel kemoterapilerin ana rejimlerinden merkezimizde en çok vinkristin adriamisin deksametazon (VAD) ve melfalan prednizolon (MP) kullanılmaktaydı. 65 yaş altı uygun hastalara yüksek doz tedavi sonrası otolog kök hücre nakli uygulandı.

Bortezomib tabanlı kemoterapilerin böbrek yetmezliği mevcut multiple myelom hastalarında doz ayarlamasına gerek duyulmadan böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. Bortezomibin proteinürü mevcut hastalarda transkripsiyon faktörü NF-kB inaktivasyon sonucunda renal tübüler hücrelerde inflamasyonu ve interstisyel fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde yüksek dozda deksametazonun multiple myelomda mevcut böbrek yetmezliğini azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu da bortezomible birlikte verilen yüksek doz deksametazon içeren rejimleri böbrek hastalığı mevcut multiple myelom hastalarında ön plana çıkarmıştır (7,

59).

Literatürde çelişkili çalışmalar da vardır. Bazı çalışmalar aynı özellikte multiple myelom hastalarında anormal böbrek fonksiyonlarının prognozu olumsuz etkilemediğini bildirmiştir. Dahası bazı çalışmalar kontrolsüz hastalıkta azotemi tersine çevrilse bile yaşam süresinin kısa olduğunu ve bununla birlikte yaygın sava aksine, tanı anında mevcut böbrek hastalığı derecesinin, hastalığın prognozunu öngermeye önemli bir faktör olmadığını bildirmiştir (105).

Tüm bu bulgular altta yatan multiple myelom hastalığına yönelik hızlı ve etkili bir tedavi başlatılabilmesi açısından, tüm bireylerde böbrek yetmezliği nedeninin erken teşhisinin önemini göstermektedir.

Knudsen ve ark. Kuzey ülkelerinde 1884-86 ve 1990-92 arasında teşhis edilen 775 multiple myelom hastasında böbrek yetmezliği sıklığı ve geri dönüşümünü incelediler. Böbrek yetmezliği için plazma kreatininini >130 mmol/L olarak tanımlanmış ve tanı anında olguların % 29'unda böbrek yetmezliği tespit edilmiştir. Tanıdan sonraki ilk bir yıl boyunca hastaların % 58'inde plazma kreatininini normale dönmüş ve bunun çok önemli bir kısmı ilk 3 ay içerisinde gerçekleşmiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği, hiperkalsemi ve düşük Bence-Jones proteinürisi mevcut hastalarda daha fazla böbrek hastalığı geri dönüşümü gözlenmiştir. Çok değişkenli bir analizde böbrek yetmezliği, yüksek yaş, evre 3 hastalık ve hiperkalseminin sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Diyaliz gereksinimi olan hastalar kötü prognoza sahipti, ortanca sağkalımı 3.5 ay tespit edildi. 12 aylık bir Landmark Analizi böbrek yetmezliğinin geri dönüşümünün kemoterapiye verilen yanıttan daha önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Bu araştırmacılar multiple myelomda böbrek yetmezliğinin vakaların aşağı yukarı %50'sinde geri dönüşümlü olduğunu ve bu geri dönüşümün uzun süreli sağkalıma katkısı olduğu sonucuna varmışlardır (6).

Böbrek hastalığının geri çevrilebilirliğine ve prognozuna odaklanan çalışma sayısı azdır. Tanı anında mevcut olan böbrek hastalığının sıklıkla geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir. Multiple myelomda böbrek yetmezliğinin birçok nedeni vardır. Yüksek sıvı alımı, hiperkalseminin düzeltilmesi, enfeksiyonların tedavisi gibi nispeten basit yöntemlerle böbrek hastalığı geri döndürülebilir. Bununla beraber bazı myelom hastalarına diyaliz gerekir.

Alexanian ve ark. ilk üç ay boyunca çoğu hastada böbrek fonksiyonlarında



iyileşme olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmacılar iyileşmenin orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yaygın olduğunu, fakat tedaviye yanıt ne olursa olsun multiple myelomlu hastalar için prognozun böbrek hastalığının geri dönüşümüyle yüksek oranda ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (74). Bernstein ve ark. böbrek yetmezliği ile başvuran hastaların prognozunun böbrek hastalığının uygun şekilde yönetimi sonrası önemli ölçüde iyileştirilebileceğini bildirmiştir (106). Geridönüşümlü böbrek yetmezliği olan hastalarda daha iyi sağkalımın olması bu grupta daha iyi bir tedavi yanıtının olması veya daha iyi miyelom kontrolüne bağlanabilir. Bununla birlikte çok değişkenli bir analizde bildirilen, sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan tek faktör böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilirliği idi. Bu Alexanian ve arkadaşlarının 494 hastayla yaptıkları çalışmanın (74) aksine uzun süreli sağkalım için tek önemli faktör olarak böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilirliğini gösteriyordu. Bu araştırmacılar böbrek hasarı mevcut hastaların takipleri boyunca %8’inde kronik böbrek yetmezliği geliştiğini ve bu hastaların multiple myelom tanısı konduktan sonra böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olduğunu bildirmiştir. Ayrıca renal hasarı veya kronik böbrek yetmezliği mevcut hastaların %40’ının, çoğu bifosfonat olmak üzere birçok nefrotoksik ajan aldığı bildirilmiştir.

Multiple myelomda mevcut böbrek hastalığı kötü prognoz ile ilişkilidir. de Vries ve arkadaşlarının yaptığı popülasyon temelli bir kohort çalışmasında, tanı anında böbrek hasarı mevcut multiple myelom hastalarında böbrek cevabının IMWG (International Myeloma Working Group) kriterlerine göre genel sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın % 61’inde böbrek yanıtı alınmıştır. Time-varying exposure Cox modeli kullanılarak yapılan istatistikte böbrek yanıtı ve böbrek yanıtı sızlığı karşılaştırılmış, her iki grupta arasında genel sağkalım açısından fark gözlenmemiştir (HR¼1.08, 95% CI¼0.67–1.74, p¼.76). Çok değişkenli analizde başlangıçtaki eGFR değerinin 30 ml/dk nın altında olması (HR¼1.71), hasta yaşının 70’ten fazla olması (HR¼1.77), hiperkalsemi mevcudiyeti (HR¼2.73), lambda Bence-Jones proteinürisi (HR¼1.76), başlangıç tedavi rejimi (Bortezomibe karşı; HR¼0.89 talidomid için, HR¼1.95 yeni tedavi ajanı içermeyen rejimler için ve HR¼3.60 kemoterapi almayanlar için) genel sağkalımın azalması ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak yeni tanı alan multiple myelomlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının restorasyonu sağkalımla ilişkili değildir (107).

Knudsen ve arkadaşlarının çalışmasında tanı anında plazma kreatinin düzeyi

normal olan hastalar için ortalama sağkalım 36 ay, orta ve şiddetli böbrek hastalığı olan hastalar için ortalama sağkalım sırasıyla 18 ay ve 13 aydır. Yaptıkları çok değişkenli analizde böbrek yetmezliğinin, yüksek yaşı, evre 3 hastalığın ve hiperkalseminin sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Cinsiyetin, monoklonal protein tipinin, hafif zincir tipinin ve hafif zincirin atılım derecesinin prognostik önemi gösterilmemiştir (6) .

Çalışmamızda ortalama yaşam süresi  $35.1 \pm 33.2$  aydır. Hastaların ölüm nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Yaptığımız çok değişkenli analizde otolog kök hücre naklinin sağkalıma olumlu etki gösteren bir prognostik faktör olduğu gösterildi. Hasta yaşının, aldığı primer tedavinin, hastalığın nüksünün, tanı anındaki eGFR düzeyinin ve takiplerdeki eGFR ortalamasının sağkalımla ilişkisi gösterilemedi.

Ne yazık ki, çalışmamızda multiple myelom evrelemesine yönelik verilere her hastada ulaşılamadı. Bu nedenle hastalık şiddetinin hasta sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilemedi. Lakin çalışmamızın kronik böbrek hastalığı gelişmiş olan multiple myeloma hastalarında kronik böbrek hastalığının özellikleri ve sonuçları hakkında yararlı bilgiler sağladığına inanıyoruz.

Sonuç olarak kronik böbrek hastalığı olan multiple myelom hastaları daha uzun yaşam süresine sahip olmak amacıyla otolog kök hücre naklinden fayda görebilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005, 80: 1371–82.
2. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005, 23: 3412–20.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004, 351: 1860–73.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 Patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003, 78: 21–33.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BGM, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International staging system for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015, 33: 2863–9.
6. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000, 65: 175–81.
7. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: A medical emergency. *Bone Marrow Transplantation* 2011, 46: 771–83.
8. Derman BA, Reiser J, Basu S, Paner A. Renal dysfunction and recovery following initial treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Int J Nephrol* 2018, 2018: 4654717

9. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 824–42.
10. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007, 120: 40–61.
11. Ludwig H, Meran J, Zojer N. Multiple myeloma: An update on biology and treatment. *Ann Oncol* 1999, 10: 31–43.
12. Kyle RA. Multiple myeloma: An odyssey of discovery. *Br J Haematol.* 2000, 111: 1035–44.
13. Durie BG. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986, 13: 300–9.
14. Kyle RA. Multiple myeloma: How did it begin? *Mayo Clin Proc* 1994, 69: 680–3.
15. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Zendejdel K, Adami J. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: A Nationwide Cohort Study in Sweden. *Cancer Res* 2007, 67: 5983–6.
16. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst* 1982, 69: 323–8.
17. Egan JB, Shi C-X, Tembe W, Christoforides A, Kurdoglu A, Sinari S, Middha S, Asmann Y, Schmidt J, Braggio E, Keats JJ, Fonseca R, Bergsagel PL, Craig DW, Carpten JD, Stewart AK. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012, 120: 1060-6

18. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004, 79: 859–66.
19. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 1479–83.
20. Gallagher RP, Threlfall WJ. Cancer mortality in metal workers. *Can Med Assoc J* 1983, 129: 1191.
21. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: Results of a case-control study. *Int J Cancer* 1996, 67: 498–503.
22. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Geneviève F, Zandecki M, Lai JL, Leleu X, Jouet JP, Bauters F, Harousseau JL, Bataille R, Mary JY, Intergroupe Francophone du Myelome. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001, 97: 1566–71.
23. Vesole D, Tricot G, Jagannath S, Desikan K, Siegel D, Bracy D, Miller L, Cheson B, Crowley J, Barlogie B. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996, 88: 838-47
24. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006, 354: 1362–9.
25. Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009, 33: 7–64.
26. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. A Long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002, 346: 564–9.
27. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000, 27: 390–401.

28. Montella M, Crispo A, Frigeri F, Ronga D, Tridente V, De Marco M, Fabbrocini G, Spada O, Mettivier V, Tamburini M. HCV and tumors correlated with immune system: a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001, 25: 775–81.
29. Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, Pöld M, Schiller G, Belson D, Savage A, Nishikubo C, Wu C, Fraser J, Said JW, Berenson JR. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997, 276: 1851–4.
30. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol* 2015, 15: 160–71.
31. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009, 113: 5418–22.
32. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013: 1303-37.
33. Klein B, Zhang XG, Jourdan M, Content J, Houssiau F, Aarden L, Piechaczyk M, Bataille R. Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma-cell growth and differentiation by interleukin-6. *Blood* 1989, 73: 517–26.
34. Frassanito MA, Cusmai A, Iodice G, Dammacco F. Autocrine interleukin-6 production and highly malignant multiple myeloma: relation with resistance to drug-induced apoptosis. *Blood* 2001, 97: 483–9.
35. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995, 85: 863–72.
36. Hata H, Xiao H, Petrucci MT, Woodliff J, Chang R, Epstein J. Interleukin-6 gene expression in multiple myeloma: A characteristic of immature tumor cells. *Blood* 1993, 81: 3357–64.
37. Kapadia SB. Multiple myeloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980, 59: 380–92.

38. Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: Review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011, 18: 1291–8.
39. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982, 96: 47–50.
40. San Miguel JF, Bladé Creixenti J, García-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999, 84: 36–58.
41. Catovsky D, Ikkou NB, Pitney WR, Galton DA. Thromboembolic complications in myelomatosis. *Br Med J* 1970, 3: 438–9.
42. Kyle RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975, 50: 29–40.
43. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BGM, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H, International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* 2009, 23: 2210–21.
44. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M, International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010, 24: 1121–7.

45. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, Miguel JFS. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014, 15: 538–48.
46. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975, 36: 842–54.
47. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009, 23: 3–9.
48. Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999, 13: 1235–48.
49. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005, 23: 9219–26.
50. Rajkumar S V, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999, 13: 1295–314.
51. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2008, 19: 117–20.
52. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O’Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996, 88: 1780–7.
53. Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, O’Fallon WM. Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood* 1985, 65: 305–10.



54. Greipp PR, Witzig TE, Gonchoroff NJ, Habermann TM, Katzmann JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Immunofluorescence Labeling Indices in Myeloma and Related Monoclonal Gammopathies. *Mayo Clin Proc* 1987, 62: 969–77.
55. Chang H, Qi C, Yi Q-L, Reece D, Stewart AK. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005, 105: 358–60.
56. Terpos E, Eleutherakis-Papaiakovou V, Dimopoulos MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006, 47: 803–14.
57. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998, 158: 1889–93.
58. Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21: 1231–46.
59. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013, 8: 2007–17.
60. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004, 8: 204-12.
61. Katagiri D, Noiri E, Hinoshita F. Multiple Myeloma and kidney disease. *Sci World J* 2013, 2013: 1–9.
62. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008, 22: 1485–93.
63. Şengül Ş, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: New insight into mechanisms. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol* 2004, 21: 59–70.

64. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994, 53: 207–12.
65. Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Clinical usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2005; 84, 588–93.
66. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol* 2008, 141: 413–22.
67. Cohen G, Rudnicki M, Schmaldienst S, Hörl WH. Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17 :879–83.
68. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002, 48: 1437–44.
69. Cohen G, Hörl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial* 2009, 22: 369–72.
70. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos M V, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar S V, Durie BGM, International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009, 23: 215–24.
71. Herrera GA. Renal lesions associated with plasma cell dyscrasias: Practical approach to diagnosis, new concepts, and challenges. *Arch Pathol Lab Med* 2009, 133: 249–67.

72. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: Pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev* 1999, 13: 79–90.
73. Kastritis E, Katodritou E, Pouli A, Hatzimichael E, Delimpasi S, Michalis E, Zomas A, Kartasis Z, Parcharidou A, Gika D, Repousis P, Stefanoudaki E, Symeonidis A, Panayiotidis P, Konstantopoulos K, Terpos E, Dimopoulos MA. Frequency and prognostic significance of hypercalcemia in patients with multiple myeloma: An analysis of the Database of the Greek Myeloma Study Group. *Blood* 2011, 118: 5083
74. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990, 150: 1693–5.
75. Buxbaum JN, Chuba J V, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: Light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med* 1990, 112: 455–64.
76. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997, 90: 773–80.
77. Kitazawa R, Kitazawa S, Kajimoto K, Sowa H, Sugimoto T, Matsui T, Chihara K, Maeda S. Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in multiple myeloma. *Pathol Int* 2002, 52: 63–8.
78. Saghafi D. Use of bisphosphonates in patients with myeloma and renal failure. *Mayo Clin Proc* 2003, 78: 118.
79. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, Fonseca R, Kyle RA, Gertz MA. Acquired fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004, 104: 40–2.
80. DeFronzo R, Cooke C, Wright J, Humphrey R. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 1978, 57: 151–66.

81. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 1482–92.
82. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003, 121: 749–57
83. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, Kohli HS. Renal involvement in multiple myeloma: A 10-year study. *Ren Fail* 2000, 22: 465–77.
84. Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal Dysfunction in Multiple Myeloma. *Intern Med* 1995, 34: 364–70.
85. Hishida A. Diagnosis and treatment of kidney failure. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2002, 91: 127–31.
86. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER, Saran R, Messer KL, Levey AS, Powe NR. Patient awareness of chronic kidney disease: Trends and predictors. *Arch Intern Med* 2008, 168: 2268–75.
87. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Amsari T, Bai A, Serdengeti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26: 1862–71.

88. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, Courville De Vaccaro K, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Lockett Ohno S, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Panozo Rivero A, Perez Padilla R, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, Rodriguez De León F, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJL. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380: 2095–128.

89. Seyahi N, Altıparmak MR, Ateş K, Trabulus S, Süleymanlar G. Türkiye’de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu *Turkish J Nephrol* 2016, 25: 135-141
90. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013, 3: 5-119.
91. Atasoyu EM. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hasta. İçinde: Nefroloji El Kitabı, Süleymanlar G, Koçak H. Manuel of Nephrology, Schrier RW. 7. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, 185-94.
92. Ateş K. Böbrek Hastalıkları. İçinde: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 3. Baskı. Ankara Güneş Tıp Kitabevleri, 2012, 1047-275.
93. Serdengeçti K, Altıparmak MR. Kronik böbrek yetmezliği. İçinde: Altıparmak MA, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, 2. Baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic Ltd Şti, 2012, 789-805.
94. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017, 389: 1238-1252.
95. Ateş K, Süleymanlar G, Seyahi N. Türkiyede nefroloji, diyaliz ve transplantasyon raporu, *Türk Nefroloji Derneği Yayınları* 2017: 11-15
96. Fava S. Nephropathy : Diagnosis and Treatment. 1<sup>st</sup> ed. ABD, Nova Science Publishers, 2012: 53- 73.
97. Runge MS. Chronic kidney disease. In; Netter’s Internal Medicine, 2<sup>nd</sup> Ed. Saunders. ABD, 2009: 975-83.
98. Cavanaugh KL, İkizler TA. Chronic Kidney Disease. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. Andreoli and Carpenter’s Cecil Essentials of Medicine: Saunders. ABD, 2016: 363-70.
99. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Primer on Kidney Diseases, Greenberg A, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 444.

100. Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”. *Kidney International* 2013, 84: 622–3.
101. Fleming GM. Renal replacement therapy review: Past, present and future. *Organogenesis* 2011, 7: 2–12.
102. Hsiao LT, Yang CF, Yang SH, Gau JP, Yu Y Bin, Hong YC, Liu CY, Liu JH, Chen PM, Chiou TJ, Tzeng CH. Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2012, 88: 159–66.
103. Qian Y, Bhowmik D, Bond C, Wang S, Colman S, Hernandez RK, Cheng P, Intorcchia M. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. *Cancer Med* 2017, 6: 1523–30.
104. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, Johnson CA, Kausz A, Kimmel PL, Kusek J, Levin A, Minaker KL, Nelson R, Rennke H, Steffes M, Witten B, Hogg RJ, Furth S, Lemley K V., Portman RJ, Schwartz G, Lau J, Balk E, Perrone RD, Karim T, Rayan L, Al-Massry I, Chew P, Astor BC, De Vine D, Eknayan G, Levin N, Burrows-Hudson S, Keane W, Klinger A, Latos D, Mapes D, Oberley E, Willis K, Bailie G, Becker G, Burrowes J, Churchill D, Collins A, Couser W, DeZeeuw D, Garber A, Golper T, Gotch F, Gotto A, Greer JW, Grimm R, Hannah RG, Acosta JH, Hogg R, Hunsicker L, Klag M, Klahr S, Lewis C, Lowrie E, Matas A, McCulloch S, Michael M, Nally J V., Newmann JM, Nissenson A, Norris K, Owen W, Patel TG, Payne G, Rivera-Mizzoni RA, Smith D, Star R, Steinman T, Valderrabano F, Walls J, Wauters JP, Wenger N, Briggs J. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification, *American Journal of Kidney Diseases* 2002, 39: 1-266.
105. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990, 150:1693–5.
106. Bernstein SP, Humes HD. Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1982, 142: 2083–6.

107. de Vries JC, Oortgiesen B, Hemmeler MH, van Roon E, Kibbelaar RE, Veeger N, Hoogendoorn M. Restoration of renal function in patients with newly diagnosed multiple myeloma is not associated with improved survival: A population-based study. *Leuk Lymphoma* 2017, 58: 2101–9.

